

© А.Ш. Румянцев, М.А. Шевелева, Т.Г. Кулибаба, Л.А. Слепых, Н.В. Худякова, О.М. Соловьева, 2019
УДК 616.61-036.12 : 616.12-008.318

А.Ш. Румянцев^{1,2,}, М.А. Шевелева¹, Т.Г. Кулибаба¹, Л.А. Слепых¹,
Н.В. Худякова¹, О.М. Соловьева³*

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

¹Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ³отделение диализа, Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: уточнить безопасный диапазон значений скорректированного интервала QT и выявить факторы риска, способствующие его увеличению у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 70 пациентов (26 мужчин и 44 женщины) с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным ГД, наблюдали в течение 5 лет. Средний возраст составил $58,5 \pm 14,7$ лет. У всех пациентов выполнено традиционное клинико-лабораторное обследование, ЭХОКГ. Скорректированную на частоту сокращений желудочков величину интервала QT рассчитывали по формуле Framingham. Пациенты были клинически стабильны, нарушения сердечного ритма и проводимости, требующие медикаментозной коррекции, отсутствовали. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В течение 5 лет наблюдения умерли 23 пациента. Учитывая разное число мужчин и женщин среди обследуемых, показатели смертности рассчитывали отдельно для каждой из гендерных групп. Для мужчин смертность составила 27%, или 6,7 за 100 пациенто-лет (6,7 на 100 человек в год). Для женщин соответственно 36,4%, или 8,5 за 100 пациенто-лет (8,5 на 100 человек в год). Шанс развития ВСС для мужчин составил 0,37, для женщин 0,57. Таким образом, риск ВСС у женщин был в 1,5 раза выше, чем у мужчин. Нормативы для интервала QT предложены для общей популяции. Мы рассчитали: прогностически значимая величина интервала QT в отношении внезапной сердечной смерти у наших пациентов составила 440 мсек и более; площадь под ROC кривой 0,978 (95% ДИ 0,911–0,998), $p=0,0001$. Чувствительность 95,6%, специфичность 100%. Ряд определяемых показателей в течение пятилетнего срока наблюдения изменился (дельта). Выявлены корреляции между величиной QT и дельтой индекса массы тела $Rs=-0,458$ $p=0,002$; дельтой гемоглобина $Rs=-0,338$ $p=0,025$; дельтой ширины распределения тромбоцитов по объему $Rs=0,377$ $p=0,011$. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Данные нашего исследования позволяют предложить для практического применения изучение в динамике интервала PQ в сопоставлении с динамикой индекса массы тела, уровня гемоглобина и ширины распределения тромбоцитов по объему. Данный подход представляется нам весьма важным в первую очередь у клинически стабильных пациентов при скорректированной на частоту сокращений желудочков величине интервала $PQ \geq 440$ мсек.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, интервал QT, внезапная сердечная смерть, ширина распределения тромбоцитов по объему

A.Sh. Rumyantsev^{1,2,}, M.A. Sheveleva¹, T.G. Kulibaba¹, L.A. Slepых¹,
N.V. Hudikova¹, O.M. Solovyova³*

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE 5D STAGE

¹Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, ²Department of Propaedeutics of Internal Disease, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, ³Dialysis Unit, City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to clarify the safe range of the values of the corrected QT interval and to identify risk factors that contribute to its increase in patients with end-stage renal disease who receive treatment with programmed hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 70 patients (26 men and 44 women) with end-stage renal disease receiving HD were observed for 5 years. The average age was 58.5 ± 14.7 years. A traditional clinical and laboratory examination, echocardiography was performed in all patients. The value of the QT interval corrected for the frequency of ventricular contractions was calculated using the Framingham formula. The patients were clinically stable, there were no violations of heart rhythm and conduction requiring medical correction. **RESULTS.** During 5 years of observation, 23 patients died. Given the different number of men and women among the surveyed, mortality rates were calculated separately for each of the gender groups. For men, mortality was 27% or 6.7 per 100 patient-years (6.7 per 100 people per year). For women, respectively, 36.4% or 8.5 per 100 patient-years (8.5 per 100 people per year). The chance of sudden cardiac death for men was 0.37, for women – 0.57. Thus, the risk of sudden cardiac death in women was 1.5 times higher than in men. The guidelines for the QT interval are proposed for the general population.

*Румянцев А.Ш. 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru ORCID: 0000-0002-9455-1043

We calculated the prognostic value of the QT interval in relation to sudden cardiac death in our patients was 440 msec or more; the area under the ROC curve is 0.978 (95% CI 0.911-0.998), $p = 0.0001$. Sensitivity 95.6%, specificity 100%. A number of identifiable indicators during the five-year observation period has changed (delta). There were identified correlations between the value of QT and the delta of body mass index $R_s = -0.458$ $p = 0.002$; delta of hemoglobin $R_s = -0.338$ $p = 0.025$; delta width of the distribution of platelets by volume $R_s = 0.377$ $p = 0.011$. **CONCLUSION.** The data of our study allow us to offer for practical application a dynamics study of the PQ interval in comparison with the dynamics of body mass index, hemoglobin level and the width of the distribution of platelets by volume. This approach seems to us very important primarily in clinically stable patients with the $PQ \geq 440$ msec interval corrected for the frequency of ventricular contractions.

Keywords: end-stage renal disease, hemodialysis, QT interval, sudden cardiac death, platelet distribution withdrawal

Для цитирования: Румянцев А.Ш.*, Шевелева М.А., Кулибаба Т.Г., Слепых Л.А., Соловьева О.М., Худякова Н.В. Прогностическая значимость интервала QT у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. Нефрология 2019; 23 (4): 65-72. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-65-72
For citation: Rumyantsev A.Sh.*, Sheveleva M.A., T.G. Kulibaba, Slepых L.A., Solovyova O.M. Prognostic importance of the QT interval in patients with chronic kidney disease 5D stage. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 65-72 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-65-72

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной госпитализаций и смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН) на гемодиализе (ГД). Несомненно, что к этому предрасполагают исходная кардиоваскулярная патология, а также сахарный диабет. Однако хроническая болезнь почек представляет самостоятельный фактор риска [1, 2]. В частности, об этом свидетельствует то, что относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на ГД после коррекции на пол, возраст и этническую принадлежность в 20 раз выше по сравнению с общей популяцией [3]. В США ведущим механизмом танатогенеза у ГД больных считается аритмогенный. С ним связывают 61 % кардиальных смертей (или 27 % смертей от любой причины) [4]. Среди неинвазивных предикторов пароксизмов аритмий в популяции, особенно жизнеугрожающих, большое внимание уделяют таким показателям ЭКГ, как интервал QT и его дисперсия [5]. Интервал QT на стандартной ЭКГ – это время от инициации деполяризации желудочков (начало зубца Q) до завершения реполяризации (конец зубца T). Данный показатель представляет собой маркер возможных дефектов реполяризации и предложен в качестве меры регионарной электрической гетерогенности миокарда как вероятного субстрата для тахикардий.

Разработаны общепопуляционные нормативные критерии для скорректированного интервала QT. Однако даже врач кабинета функциональной диагностики не всегда знает, какая из формул для его расчета реализована в имеющемся у него аппарате. Кроме того, для состояния полиорганной недостаточности, в котором находится пациент с тПН, возможно, требуется корректировка популяционных нормативов. Цель исследования – уточнить безопасный диапазон значений скорректиро-

ванного интервала QT и выявить факторы риска, способствующие его увеличению у пациентов с тПН, получающих лечение программным ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование были включены 70 пациентов с тПН, получавших лечение программным ГД, в том числе 26 мужчин и 44 женщины, средний возраст которых составил $58,5 \pm 14,7$ лет. Наблюдение проводили в течение 5 лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ХБП С5д при длительности диализного лечения не менее 1 года.

- Внезапная сердечная смерть (ВСС).

Критерии исключения из исследования:

- возраст старше 70 лет;
- перманентные нарушения ритма и проводимости;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT;
- наличие в анамнезе ОИМ и сахарного диабета;
- застойная сердечная недостаточность;
- резистентная артериальная гипертензия;
- злоупотребление алкоголем;
- белково-энергетическая недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- злокачественная опухоль;
- индекс коморбидности Чарлсон более 5 баллов;
- ожидаемая смерть в течение ближайших 6 месяцев;
- некомплаентность.

В структуре ХБП у пациентов преобладающим являлся первичный гломерулонефрит (35,7 %). Сахарный диабет и поликистоз почек были менее распространены (14,3 % и 12,9 % соответственно). Реже встречались гипертоническая болезнь, вторичный гломерулонефрит, пиелонефрит (8,6 %, 7,1 % и 5,7 % соответственно), а также другие заболевания.

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторная характеристика
больных на момент включения
в исследование**

**Clinical and laboratory characteristics of patients
at the time of inclusion in the study**

Показатель	M ± σ
Длительность гемодиализа, мес	93,2 ± 61,1
ИМТ, кг/м ²	26,7 ± 4,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	150,4 ± 27,6
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	81,8 ± 12,4
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,64 ± 0,51
Гемоглобин, г/л	112,4 ± 14,9
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	199,3 ± 71,2
СОЭ, мм/ч	31,4 ± 12,3
С-реактивный белок, мг/л	15,5 ± 31,2
Креатинин, мкмоль/л	848,5 ± 283,4
Мочевина, ммоль/л	24,3 ± 7,2
Калий, ммоль/л	5,72 ± 0,86
Натрий, ммоль/л	139,7 ± 3,6
Кальций, ммоль/л	2,14 ± 0,22
Неорганический фосфат, ммоль/л	1,89 ± 0,54
Альбумин ммоль/л	37,0 ± 4,2
Билирубин, мкмоль/л	4,26 ± 2,25
АЛТ, Ед/л	15,8 ± 11,0
АСТ, Ед/л	18,0 ± 21,3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	266,5 ± 161,7
Холестерин, ммоль/л	4,80 ± 1,01
Триглицериды, ммоль/л	1,98 ± 1,21
Паратгормон, Пг/мл	414,2 ± 394,7

Основные клинико-лабораторные данные на момент включения пациентов в исследование приведены в табл. 1.

Обследованные пациенты характеризовались умеренной систолической артериальной гипертензией, тенденцией к тромбоцитопении, тенденцией к гиперфосфатемии, гиперпаратиреозом легкой степени.

У всех пациентов выполнено традиционное клинико-лабораторное обследование, ЭХОКГ.

Рассчитывали скорректированную на частоту сокращений желудочков величину интервала QT взаимосвязана с частотой сокращения желудочков. Для этого предложено несколько формул [6–9]. Традиционно используют формулу Базетта, однако она не вполне корректна при тенденции к тахикардии и брадикардии. Поэтому мы производили расчеты по формуле Framingham [7]:

$$QT_c = QT + 0,154 (1000 - RR), \text{ где}$$

QT_c – скорректированная (относительно частоты сокращений желудочков) величина интервала QT;

RR – расстояние между соседними комплексами QRS в миллисекундах.

Использовали пороговый метод, при котором конец зубца Т определяли как пересечение конечной части зубца Т с изоэлектрической линией [10]. В качестве критериев увеличения интервала QT считали его длительность ≥ 460 мс у женщин и 450 мс у мужчин [11].

Оценку смертности проводили с учетом абсолютного и относительного числа смертей за исследуемый период времени, а также учитывали суммарный срок наблюдения (на 100 пациенто-лет).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения (M±σ). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ²-критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для определения прогностически значимых значений применяли методы С-статистики. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при p<0,05. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 5 лет наблюдения умерли 23 пациента (табл. 2). Среди больных с основным диагнозом хронический пиелонефрит за 5 лет наблюдения не умер никто. Наиболее низкой смертность была среди пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом (24 %).

Наиболее высокая доля случаев внезапной сердечной смерти была отмечена среди пациентов с гипертонической болезнью (50,0 %), аутосомнодоминантным поликистозом почек (44,4 %), сахарным диабетом (40,0 %), вторичным хроническим гломерулонефритом.

В табл. 3 представлены результаты эхокардиографии в зависимости от клинического исхода.

При проведении ЭХОКГ были выявлены признаки умеренной гипертрофии левого желудочка и начальной диастолической дисфункции. Статистически значимых различий между показателями в группе живых и умерших не выявлено.

В табл. 4 представлено распределение пациентов в зависимости от характера лекарственной терапии и исхода.

Практически все пациенты принимали кальцимиметики и большинство получали препараты эритропоэтина, а также железа. иАПФ в группе умерших не принимал никто. Однако статистически значимых различий между показателями в группе живых и умерших по приему различных групп лекарственных препаратов выявлено не было.

Не выявлено взаимосвязи ВСС и половой принадлежности ($p=0,416$), возраста ($p=0,297$), длительности заместительной почечной терапии ($p=0,099$), частоты госпитализаций ($p=0,456$), частоты тромбоза фистулы ($p=0,085$), наличием клинических проявлений ИБС ($p=0,327$), ОИМ в анамнезе ($p=0,373$), ИМТ ($p=0,100$), величиной систолического АД ($p=0,567$), величиной диастолического АД ($p=0,697$), эпизодами интрадиализной гипотензии ($p=0,835$), концентрацией С-реактивного белка ($p=0,312$), концентрацией сывороточного калия ($p=0,992$), концентрацией сывороточного натрия ($p=0,360$), концентрацией сывороточного кальция ($p=0,298$), концентрацией неорганического фосфата ($p=0,331$), концентрацией сывороточного альбумина ($p=0,070$), концентрацией щелочной фосфатазы ($p=0,238$), концентрацией общего холестерина ($p=0,838$), концентрацией триглицеридов ($p=0,312$), концентрацией паратиреоидного гормона ($p=0,312$), трансферрина ($p=0,071$), размерами левого предсердия ($p=0,260$), размерами левого желудочка в систолу ($p=0,201$) и диастолу ($p=0,580$), индексом массы миокарда ($p=0,190$). Вместе с тем определены взаимосвязи с концентрацией сывороточного креатинина до ГД ($R_s = -0,280$, $p=0,036$), концентрацией сывороточной мочевины до ГД ($R_s = -0,343$, $p=0,009$), концентрацией ферритина ($R_s = -0,277$, $p=0,040$).

Учитывая разное число мужчин и женщин среди обследуемых, показатели смертности рассчитывали отдельно для каждой из гендерных групп. Для мужчин смертность составила 27 %, или 6,7 за 100 пациенто-лет (6,7 на 100 человек в год). Для женщин соответственно 36,4 %, или 8,5 за 100 пациенто-лет (8,5 на 100 человек в год). Шанс развития ВСС для мужчин составил 0,37, для женщин 0,57. Таким образом, риск ВСС у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин.

Нормативы для интервала QT предложены для общей популяции. Мы рассчитали прогностически значимую величину интервала QT в отношении ВСС у наших пациентов, используя методы С-статистики (рис. 1). Независимо от пола, та-

Таблица 2 / Table 2

Распределение больных в зависимости от основного диагноза и исхода
The distribution of patients depending on the main diagnosis and outcome

Исход наблюдения	ХргНп	ХргНвт	ХрПН	АДПП	СД	ГБ	Др	Всего
жив	19	3	4	5	6	3	7	47
умер	6	2	0	4	4	3	4	23
всего	25	5	4	9	10	6	11	70

Примечание. ХргНп – первичный хронический гломерулонефрит, ХргНвт – вторичный хронический гломерулонефрит, ХрПН – хронический пиелонефрит, АДПП – аутоиммунно-доминантный поликистоз почек, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, Др – другие.

Таблица 3 / Table 3

Результаты эхокардиографии в зависимости от клинического исхода
The results of echocardiography depending on the clinical outcome

Показатель	Жив N=47	Умер N=23	P
ЛП, мм	42,5±6,1	43,7±6,6	0,467
КДР ЛЖ, мм	48,4±5,4	50,0±6,2	0,271
ФВ % по Тейхольцу	65,0±7,4	62,3±6,7	0,144
V_e/V_a	1,10±0,41	1,00±0,53	0,388
Dec Time, мсек	236±65	240±73	0,817
IVRT, мсек	97,6±23,0	99,4±26,0	0,769
ИММЛЖ, г/м ²	130,3±38,7	134,0±40,2	0,711

Примечание. ЛП – диаметр левого предсердия, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ – фракция выброса, V_e – скорость трансмитрального потока в фазу раннего наполнения левого желудочка; V_a – скорость трансмитрального потока в фазу позднего наполнения левого желудочка, IVRT время изоволюметрического расслабления левого желудочка, Dec Time – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 4 / Table 4

Распределение пациентов в зависимости от исхода и характера лекарственной терапии
The distribution of patients depending on the outcome and nature of drug therapy

Группа препаратов	Жив N=47	Умер N=23	P
иАПФ	3	0	0,361
β -адреноблокаторы	30	8	0,922
Блокаторы кальциевых каналов	7	4	0,794
Препараты железа	33	11	0,121
Препараты ЭПО	40	17	0,631
Кальцимиметики	47	23	0,996

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЭПО – эритропоэтин.

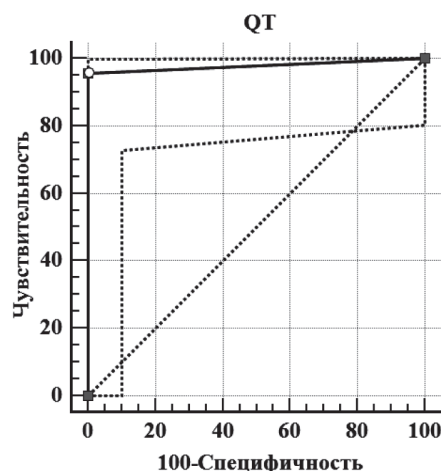


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для интервала QT.
Figure 1. Results of ROC analysis for the QT interval.

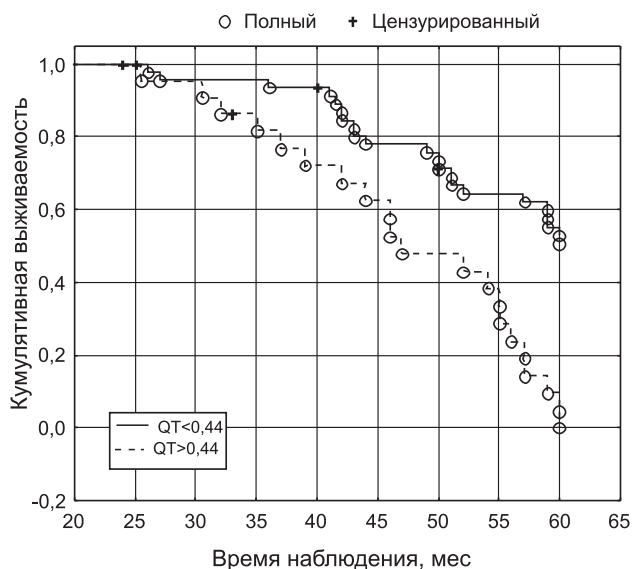


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных в зависимости от величины QT, Log-Rank test = -3,391 p = 0,0006.
Figure 2. Cumulative survival of patients depending on the QT value, Log-Rank test = -3,391 p = 0,0006.

ковой оказалась величина интервала QT равная 440 мсек и более: индекс Йодена 0,956; площадь под ROC кривой 0,978 (95 % ДИ 0,911-0,998), $p=0,0001$. Чувствительность 95,6 %, специфичность 100 %.

На рис. 2 представлена кумулятивная выживаемость пациентов в зависимости от величины интервала QT.

Ряд определяемых показателей в течение пяти-летнего срока наблюдения изменился. Динамика в абсолютном выражении (дельта) коррелировала с величиной QT: дельта ИМТ $R_s = -0,458$ $p=0,002$; дельта гемоглобина $R_s = -0,338$ $p=0,025$; дельта ширины распределения тромбоцитов по объему $R_s = 0,377$ $p=0,011$. В табл. 5 представлены данные об изменениях перечисленных показателей в сочетании с результатами логистического регрессионного анализа относительно величины интервала $QT \geq 0,44$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением в течение 5 лет находилась группа клинически стабильных диализных пациентов. Собственно сам термин «внезапная сердечная смерть» подразумевает, что предсказать данную ситуацию пока не представляется возможным. Учитывая высокую сердечно-сосудистую смертность (в том числе и за счет ВСС) среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, мы все же попытались выявить факторы риска. Доля женщин среди наблюдаемых была в 1,5 раза больше, чем мужчин, в связи с чем проводили коррекцию по гендерному признаку.

В качестве причин увеличения интервала QT у диализных пациентов обсуждаются несколько групп факторов [12]:

1. Генетические

- Дефекты натриевых и калиевых каналов.
- Дефекты структуры миокарда.

2. Электролитные сдвиги во время сеанса ГД

- Низкая концентрация калия в диализате (2 ммоль/л).
- Низкая концентрация кальция в диализате (1,25 ммоль/л).
- Высокая концентрация бикарбоната в диализате (34 ммоль/л).

Таблица 5 / Table 5

Динамика ИМТ, гемоглобина и PDW и их взаимосвязь с величиной интервала $QT \geq 0,44$ The dynamics of BMI, hemoglobin and PDW and their relationship with the magnitude of the interval $QT \geq 0.44$

Показатель	Жив Me (Q25; Q75)	Умер Me (Q25; Q75)	P	ОР	P
Дельта ИМТ, кг/м ²	0,700 (-0,500; 1,900)	-0,500 (-3,550; 0,550)	0,031	2,7	0,040
Дельта Hb, г/л	3,0 (-5,0; 17)	-14,0 (-35,0; 0,1)	0,0007	4,4	0,033
Дельта PDW	0,00 (-0,9; 0,5)	0,75 (-0,25; 3,10)	0,019	1,5	0,036

Примечание. Me – медиана; Q25 – 25-й квартиль; Q75 – 75-й квартиль; ОР – относительный риск $QT \geq 440$ мсек; ИМТ – индекс массы тела, PDW (Platelet Distribution Width) – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему.

3. Применение кальцийсодержащих фосфат-биндеров.

4. Избыточное потребление магния.

5. Лекарственные препараты.

- Антиаритмические
- Антибиотики
- Антигистаминные
- Психотропные
- Противосудорожные
- Противовирусные
- Антигипертензивные

6. Сопутствующие заболевания.

7. Кальцификация коронарных артерий.

8. Ишемическая болезнь сердца.

9. ГЛЖ.

10. Нарушения центральной нервной системы.

Считается, что они могут привести к развитию очагового фиброза/кальцификации миокарда, нейрогормональной активации, нарушениям ионных токов, возбудимости и проводимости миокарда [13]. Для минимизации перечисленных влияний были определены критерии исключения, список которых поучился довольно внушительным. Данное обстоятельство, с одной стороны, можно рассматривать как одно из ограничений исследования, с другой – как важную причину относительной малочисленности группы наблюдения.

По данным D.M. Charytan и др. [14] в США смертность в результате ВСС у пациентов на заместительной почечной терапии составляет 5,1 на 100 пациенто-лет. В нашем исследовании получены более высокие значения, причем среди женщин этот показатель оказался в 1,5 раза выше по сравнению с мужчинами. Нормативы для величины интервала QT, как уже указывалось, различаются для мужчин и женщин. Однако в публикациях, посвященных ВСС, в этом отношении нет единого мнения. В нашем исследовании фактор пола не играл существенной роли при определении критической величины интервала QT как по сырым, так и скорректированным оценкам.

В ряде исследований указывалось на то, что кардиоваскулярные события чаще происходят после двухдневного междиализного промежутка. Так, R.N. Foley и др. [15] при наблюдении более 30 000 диализных пациентов выявили, что остановка сердца и инфаркт миокарда развиваются на 30 % чаще при длительном промежутке между сеансами гемодиализа. Однако в цитируемое исследование были включены больные с коморбидностью, и соответствующей коррективки не проводилось. Среди наших пациентов подобной закономерности выявить не удалось. Возможно,

это связано с малочисленностью группы и большим числом критериев исключения.

Среди известных факторов риска кардиоваскулярной смертности особое значение заслуженно придают артериальной гипертензии. Следует отметить, что среди наших пациентов средние значения артериального давления не соответствовали целевым. Вместе с тем степень его повышения была умеренной. Соответственно, и выраженность гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии была относительно небольшой. Гипертрофия миокарда признается фактором риска увеличения интервала QT [13]. Следовательно, для наших пациентов она не могла быть наиболее значимой.

Тактика проведения сеанса гемодиализа у наших пациентов соответствовала существующим протоколам и не менялась в течение всего времени наблюдения. Все больные находились на заместительной почечной терапии достаточное для адаптации к ней время. Показатели адекватности процедуры, а также концентрация калия и натрия, сыворотки крови были в пределах рекомендуемых значений. Поэтому изменения электролитного баланса после процедуры гемодиализа [16] вряд ли могли сыграть существенную роль в развитии ВСС.

Концентрация С-реактивного белка и величина СОЭ являются довольно «грубыми» показателями воспалительного стресса. Средние их значения у обследуемых теоретически можно было трактовать именно так. Однако величина дисперсии показателей и результаты корреляционного анализа не подтвердили это впечатление. Таким образом, и системное воспаление, сопровождающееся повышением уровней соответствующих цитокинов, в нашем исследовании не могло быть значимым.

Нарушения фосфорно-кальциевого баланса являются характерной особенностью пациентов на заместительной почечной терапии. Однако все пациенты получали препараты из группы кальцимиметиков. Уровень паратиреоидного гормона был близок к рекомендуемому, и абсолютные концентрации кальция и неорганического фосфата находились в пределах нормальных значений. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между перечисленными показателями и ВСС величиной интервала QT выявлено не было.

При проведении ROC-анализа в нашей группе наблюдения критически важная величина интервала QT была определена как 440 мсек независимо от пола и возраста пациентов. Примечательно, что все пациенты, соответствовавшие данному

критерию, умерли в течение 5-летнего срока наблюдения. Несмотря на то, что это значение существенно отличается от официальных рекомендаций, чрезвычайно высокие чувствительность и специфичность позволяют отнести к нему с должной долей внимания. Следует подчеркнуть, что речь действительно идет о клинически стабильных пациентах, у которых «ничто не предвещало» летального исхода.

Статистический анализ позволил выявить 3 основных динамических фактора риска, ассоциированных с ВСС и увеличением интервала QT: снижение ИМТ, гемоглобина и увеличение ширины распределения тромбоцитов. Все они легко определяемы и хотя бы в связи с этим удобны для практического применения. Снижение ИМТ не достигало значений, ассоциированных с белково-энергетической недостаточностью. Важен был сам факт отрицательной динамики, а не его выраженность. Ряд публикаций последних лет обращали внимание на наличие «обратной эпидемиологии» у диализных пациентов [17]. Причины этого явления не вполне ясны, однако сомнений не остается: избыточная масса тела ассоциируется с лучшим прогнозом. Наше исследование подтверждает это положение и отчасти помогает понять непосредственную причину – увеличение интервала QT.

Снижение уровня гемоглобина у умерших больных в нашем исследовании было существенным, составляя в среднем 15 г/л. При этом данных в пользу язвенного поражения пищеварительного тракта получено не было. Все больные получали препараты железа и эритропоэтина. Считается, что около 10 % получающих заместительную почечную терапию являются эритропоэтин-резистентными [18]. В качестве наиболее частой причины данного явления называют дефицит железа, однако даже при внутривенном его введении проблема разрешается далеко не всегда [19]. Не вдаваясь в данной статье в обсуждение возможных причин нечувствительности к эритропоэтину у наших пациентов, полагаем, что факт снижения уровня гемоглобина также следует учитывать совместно с анализом динамики интервала QT.

Увеличение ширины распределения тромбоцитов характерно для тПН. Полагают, что это связано с их активацией и сопровождается нарушением трофики эндотелия [20]. Эндотелиальная дисфункция является обязательным этапом кардиоренального континуума [21], поэтому увеличение объема тромбоцитов ассоциируется с осложненным течением атеросклероза, развитием кардио-

васкулярных катастроф [22]. В практической деятельности на данный показатель обращается мало внимания, если абсолютное число тромбоцитов укладывается в диапазон нормальных значений. Число исследований, посвященных клинической значимости ширины распределения тромбоцитов, у диализных больных невелико [23]. Мы полагаем, что данный показатель заслуживает самого пристального внимания и анализа, особенно в случае его увеличения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов, получающих заместительную почечную терапию, умирают вне стационара. Формально причину их смерти расценивают как ВСС. Основные механизмы ВСС, в частности, конкретный тип терминальной аритмии (который следовало бы учитывать при разработке мер профилактики), у диализных пациентов остаются недостаточно изученными. Данные нашего исследования позволяют предложить для практического применения изучение в динамике интервала PQ в сопоставлении с динамикой ИМТ, уровня гемоглобина и ширины распределения тромбоцитов. Данный подход представляется нам весьма важным в первую очередь у клинически стабильных пациентов при скорректированной на частоту сокращений желудочков величине интервала PQ ≥ 440 мсек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012 Nov 10;380(9854):1662–1673. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
2. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012 Nov 10;380(9854):1649–1661. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0
3. Cozzolino M, Galassi A, Pivari F et al. The cardiovascular burden in end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 44–57 Doi: 10.1159/000479250
4. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2015;5(1):2–7. Doi:10.1038/kisup.2015.2
5. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD et al. Association Between QT-Interval Components and Sudden Cardiac Death: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017 Oct;10(10). pii: e005485. Doi: 10.1161/CIRCEP.117.005485
6. Bazett HC. An analysis of the time relations of the electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–370; Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:469–486
7. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:797–801

8. Hodges MS, Salerno D, Erlinen D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:694

9. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol* 2004;93:1017–1021

10. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, et al. Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol* 2009; 42: 348–352

11. Waks JW, Sittani CM, Soliman EZ et al. Global electric heterogeneity risk score for prediction of sudden cardiac death in the general population: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) and cardiovascular health (CHS) studies. *Circulation* 2016;133:2222–2234. Doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.116.021306

12. Di Iorio B, Bellasi A. QT interval in CKD and haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal* April 2013; 6(2): 137–143. Doi: org/10.1093/ckj/sfs183

13. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R: Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300–307

14. Charytan DM, Foley R, McCullough PA. Arrhythmia and Sudden Death in Hemodialysis Patients: Protocol and Baseline Characteristics of the Monitoring in Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Apr 7;11(4):721–734. Doi: 10.2215/CJN.09350915

15. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011 Sep 22;365(12):1099–1107. Doi: 10.1056/NEJMoa1103313

16. Wu VC, Lin LY, Wu KD. QT interval dispersion in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005 Apr;10(2):109–112. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2005.00391.x

17. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep* 2017 Mar;2(2):271–281. Doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009

18. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol* 2015;185:76–86. Doi: 10.1159/000380972

19. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho Md, Fernandes AP, Dusse LM, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(3):190–197. Doi:10.1016/j.bjhh.2015.02.001

20. Shin DH, Rhee SY, Jeon HJ et al. An Increase in Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PLoS One* 2017 Jan 17;12(1):e0170357. Doi: 10.1371/journal.pone.0170357

21. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parissis J et al. The Cardio-Renal Interrelationship. *Prog Cardiovasc Dis* 2017 May – Jun;59(6):636–648. Doi: 10.1016/j.pcad.2016.12.003; Re RN. A Reassessment of the Pathophysiology of Progressive Cardiorenal Disorders. *Med Clin North Am* 2017 Jan;101(1):103–115. Doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.007

22. Ding L, Sun L, Wang F et al. Clinical Significance of Platelet Volume and Other Platelet Parameters in Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 2019 Apr 1. pii: S0066-782X2019005007102. Doi: 10.5935/abc.20190058

23. Lokesh S, Green SR, Mathew TK et al. A comparative study of platelet parameters in end stage renal disease patients undergoing haemodialysis and healthy individuals. *Int J Adv Med* 2016 Aug;3(3):559–563. Doi: 10.18203/2349-3933.ijam20162022

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Author information:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия,

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru. Russia, 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Disease. Phone.: (812) -234-01-65. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Шевелева Марина Анатольевна, канд. мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0003-2832-0868

Associate Prof. Marina A. Sheveleva MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University Department of Faculty Therapy, Phone: +7(812) 326-03-26. ORCID: 0000-0003-2832-0868

Доц. Кулибаба Татьяна Германовна, канд. мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а,
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, ассистент. Тел.: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-8349-9964

Associate Prof. Tatiana G. Kulibaba, MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, Line 21, V.O., 8a, Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Phone: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-8349-9964

Доц. Слепых Людмила Алексеевна, канд. мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а,
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, ассистент. Тел.: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-9091-6244

Associate Prof. Ludmila A. Slepых, MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, Line 21, V.O., 8a, Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Phone: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-9091-6244

Худякова Наталья Валерьевна, канд. мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26

Natalia V. Hudiakova MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Assistant professor. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: natalia_temnaja@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0187-0457

Соловьева Ольга Михайловна, канд. мед. наук
195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, литера А. Елизаветинская больница, отделение диализа, заведующая Olga M. Solovyova, MD, PhD
Affiliations: 195427, Russia, St. Petersburg, Vavilov str., 14, letter A, City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, dialysis unit, head

Поступила в редакцию: 11.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 11.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019