

ВЫЖИВАЕМОСТЬ И АССОЦИИРОВАННОСТЬ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Арутюнян Б.Н., Барсегян В.Р., Секоян Э.С.
НИИ курортологии и физической медицины,
Медицинский центр “Астхик”, Ереван, Армения

Введение: Одним из приоритетных направлений современной гемодиализной терапии является мониторинг индикаторов ее корректности, основанный на выявлении предикторов (*биомаркеров*) функционально-метаболических расстройств и факторов риска неблагоприятного исхода при терминальной стадии хронической болезни почек (ТСХБП) по “ICD-10 Version 2010 N18.1-N18.5. Среди модифицируемых факторов риска гемодиализной терапии пациентов с ТСХБП большое значение придается: анемии и, в частности, уровню гемоглобина, который рассматривается в качестве мишени таргетной терапии при гемодиализе [4,10,13,18,19], гипоальбуминемии [2], повышенному уровню в плазме крови больных с ТСХБП С-реактивного белка (СРБ) [3,17]

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния на выживаемость, находящихся на длительной гемодиализной терапии больных с ТСХБП некоторых модифицированных факторов риска и выявление характера их ассоциирования.

Материал и методы. В исследование было включено 93 пациента (61 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 26 до 69 лет (*средний возраст 52,2±10,9 лет; M±SD*), проходивших гемодиализную терапию в Медицинском центре “Астхик” ООО “Натали Фарм”. Больные получали гемодиализную терапию в дозах, адекватных пересмотренным в 2006 г. рекомендациям NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) $spKT/V > 1.2$.

Общий анализ крови проводился с помощью анализатора SYSMEX KX-21N. Биохимические показатели крови определялись с помощью системы VITROS-250 фирмы “Johnson & Johnson”. Анализ выживаемости проводили с помощью регрессионной модели пропорционального риска Кокса (Cox proportional hazards regression model, log-rank test), с построением графиков Каплан-Мейера [8].

Результаты и обсуждение. Принимая во внимание, что в качестве возможных предикторов, факторов риска и индикаторов прогнозирования исхода длительной гемодиализной терапии больных с ТСХБП рассматриваются некоторые клинико-лабораторные показатели, включая низкий уровень содержания в крови альбумина и анемию, в настоящем исследовании изучены следующие биохимические и гематологические показатели (*табл. 1, 2*).

Таблица 1. Биохимические показатели крови пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на длительной гемодиализной терапии.

№	Показатели	M	±SD	№	Показатели	M	±SD
1.	Общий белок г/л	69,2	5,54	9.	Глюк. ммоль/л	6,73	4,01
2.	Альбумин г/л	37,1	3,81	10.	АЛТ ед/л	27,5	20,6
3.	СРБ мг/л	1,36	1,73	11.	АСТ ед/л	19,2	13,2
4.	Мочевина ммоль/л	22,5	5,26	12.	K ⁺ ммоль/л	5,24	0,77
5.	Креатинин мкмоль/л	786	172	13.	Na ⁺ ммоль/л	134,6	2,6
6.	Мочевая к-та ммоль/л	5,87	0,94	14.	Ca ²⁺ ммоль/л	1,16	0,13
7.	Билирубин об. мкмоль/л	10,3	3,31	15.	P _i ммоль/л	1,81	0,66
8.	Билирубин пр. мкмоль/л	6,83	2,19	16.	Cl ⁻ ммоль/л	106,7	4,3

VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
Современные аспекты реабилитации в медицине

Таблица 2. Гематологические показатели пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на длительной гемодиализной терапии.

№	Показатели	М	±SD	№	Показатели	М	±SD
1.	Гемоглобин г/л	96,1	20,1	12.	ESR мм/ч	30,2	14,7
2.	Эритроциты млн/мкл	3,39	0,74	13.	MCV фл	87,9	5,72
3.	Тромбоциты тыс./мкл	230	80,4	14.	MCH пг	28,4	2,73
4.	Лейкоциты тыс./мкл	6,68	2,27	15.	MCHC г/дл	31,9	1,38
5.	Гематокрит %	29,9	5,99	16.	RDW-SD фл	48,3	4,54
6.	Нейтрофилы %	4,38	1,61	17.	RDW-CV %	14,7	1,77
7.	Сегментоядерные %	63,8	8,73	18.	PDW фл	12,4	2,43
8.	Эозинофилы %	2,77	1,91	19.	MPV фл	9,90	1,06
9.	Базофилы %	0	0	20.	PLCR %	24,8	7,71
10.	Лимфоциты %	22,1	7,62				
11.	Моноциты %	7,63	3,54				

Обозначения: ESR – СОЭ; MCV – средний объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-SD – стандартные отклонения широты распределения эритроцитов; RDW-CV – широта распределения эритроцитов; PDW – широта распределения тромбоцитов по объему; MPV – средний объем тромбоцитов, PLCR – коэффициент крупных тромбоцитов

При изучении зависимости показателя выживаемости гемодиализных больных с ТСХБП от уровня гемоглобина установлено при уровне гемоглобина ≥ 100 г/л выживаемость больных ниже, чем при значении < 100 г/л (рис. 1).

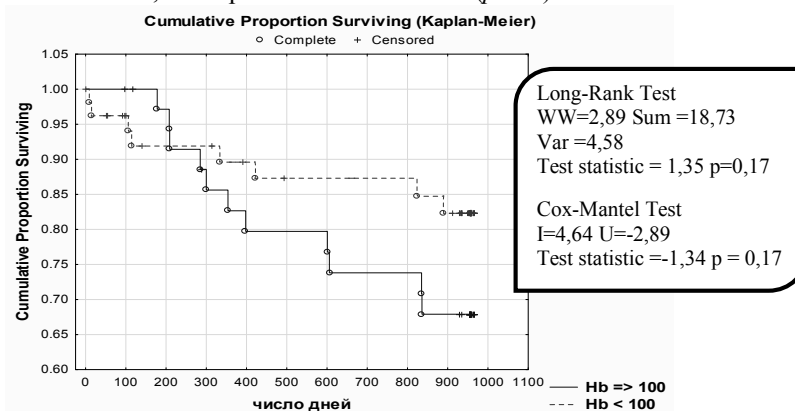


Рис. 1. Выживаемость находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП в зависимости от уровня Hb в крови. Обозначения: Hb ≤ 100 г/л, Hb ≥ 100 г/л. (график Каплан-Мейер).

Следует отметить, что, хотя указанное различие является статистическим незначимым, выявленная особенность требует стандартизованного и, в то же время индивидуального подхода к вопросу о том, какой диапазон уровня гемоглобина в крови гемодиализных больных с ТСХБП следует считать оптимальным и какой рассматривать как пороговый для утверждения наличия у пациента состояния анемии. Так, согласно [9], изучавших риск смертности у больных ХБП в зависимости от содержания гемоглобина в крови, наиболее оптимальным является диапазон его уровня от 115 до 129 г/л., при котором отмечается высокая выживаемость пациентов. Подобная постановка вопроса диктовала необходимость проведения исследований по изучению выживаемости больных в более развернутой градации уровня гемоглобина.

Как следует из представленных данных, статистически значимая более низкая выживаемость больных с ТСХБП при гемодиализе выявлена при уровне гемоглобина в диапазоне 101-110 г/л (рис.2).

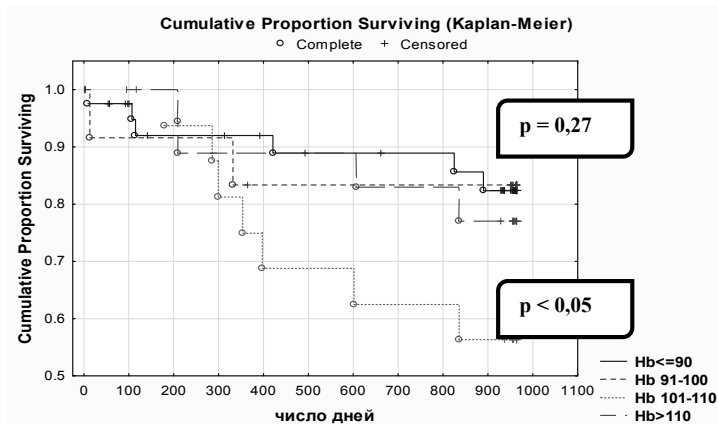


Рис.2. Выживаемость находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП в зависимости от уровня гемоглобина (Hb) в крови. Обозначения: Hb ≤ 90 г/л; Hb 90- 100 г/л; Hb 101- 110 г/л; Hb > 110 г/л. (график Каплан-Мейер).

Среди факторов риска исхода гемодиализной терапии больных ХБП, особое значение придается гипоальбуминемии [11,12]. Данные изучения показателя выживаемости в зависимости от уровня альбумина в плазме крови, у находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП больных, свидетельствуют об отсутствии указанной зависимости (рис.3).

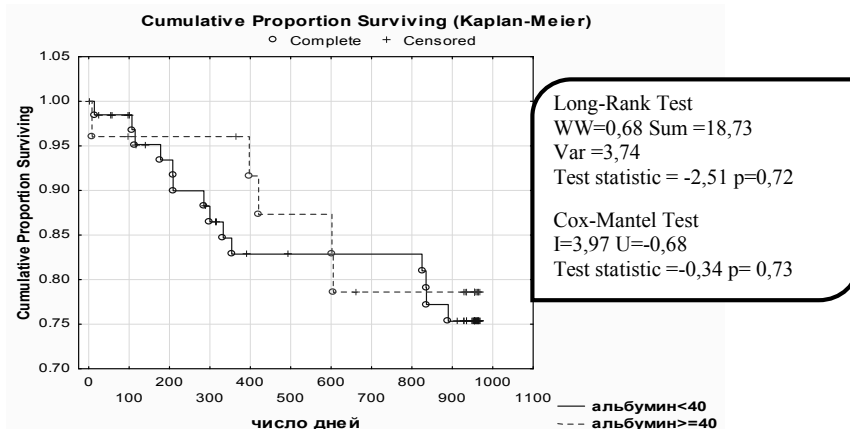


Рис.3. Выживаемость находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП в зависимости от уровня альбумина в плазме крови. (график Каплан-Мейер). Обозначения: альбумин < 40 г/л, альбумин ≥ 40 г/л.

Данные изучения показателя выживаемости в зависимости от уровня общего белка в плазме крови, у находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП больных, свидетельствуют об отсутствии указанной зависимости (рис.4).

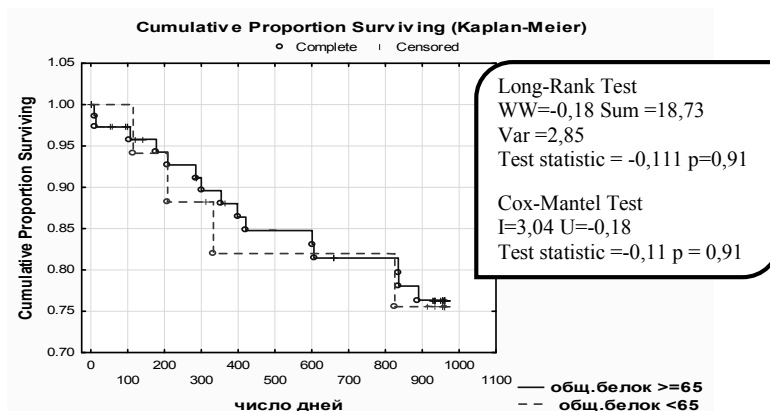


Рис.4 Выживаемость находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП в зависимости от уровня общего белка (Total protein) в плазме крови. (график Каплан-Мейер). Обозначения: общий белок ≥ 65 г/л, общий белок < 65 г/л.

Необходимо подчеркнуть, что в отличие от альбумина, и общенго содержания белка выявлена статистически значимая зависимость показателя выживаемости находящихся на длительной гемодиализной терапии больных с ТСХБП от уровня СРБ в плазме крови – чем выше содержание СРБ, тем ниже выживаемость пациентов (рис.5).

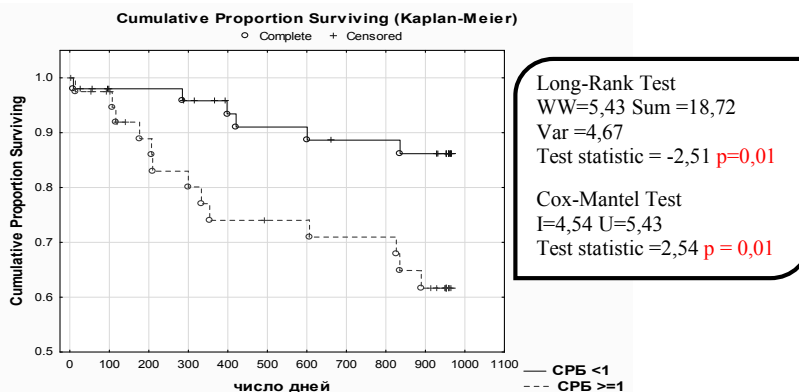


Рис.5 Выживаемость находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП в зависимости от уровня СРБ в плазме крови (график Каплан-Мейер). Обозначения: СРБ < 1 мг/мл, СРБ ≥ 1 мг/мл.

Указанный факт приобретает особую значимость, поскольку результаты как более ранних исследований, так и публикаций последних лет свидетельствуют, что высокий уровень СРБ и, особенно, высокочувствительного СРБ (hsСРБ) в плазме крови больных, находящихся на гемодиализной терапии по поводу ТСХБП является предиктором и фактором высокого риска летального исхода [5,6]. Выявлено, что у находящихся на гемодиализной терапии больных с ТСХБП повышенное содержание hs-CRP коррелирует с высоким уровнем провоспалительного цитокина - IL-6 [7,15].

Принимая во внимание что среди модифицируемых факторов риска гемодиализной терапии пациентов с ТСХБП большое значение придается анемии и, в частности, уровню гемоглобина, который рассматривается в качестве мишени таргетной терапией при гемодиализе, ставилась задача изучить степень ассоциированности содержания гемоглобина с некоторыми клинико-лабораторными показателями, включая уровень альбумина, общего белка, СРБ, неорганического фосфора (Pi) и количество тромбоцитов в крови больных ТСХБП, находящиеся на гемодиализной терапии.

Как следует из результатов проведенного корреляционного анализа, содержание гемоглобина в крови обследуемых больных наиболее выражено отрицательно коррелирует с уровнем СРБ, с содержанием неорганического фосфора (Pi) и количеством тромбоцитов в крови больных с ТСХБП (рис.6).

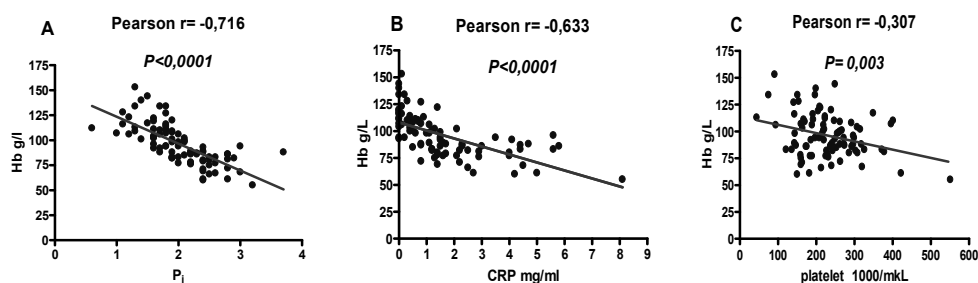


Рис.6 Корреляция с уровнем гемоглобина с модифицируемыми факторами риска: А- содержание неорганического фосфора (Pi), В- уровень СРБ, С-количество тромбоцитов в крови больных с ТСХБП, находящихся на гемодиализной терапии.

Согласно результатам исследований ряда авторов у гемодиализных больных с ТСХБП одним из модифицируемых фактором риска является тромбоцитопения, ассоциированная с высоким уровнем СРБ и провоспалительных цитокинов [1,14,16]. Как показали результаты проведенных исследований, в отличие от рассмотренных показателей, уровень гемоглобина менее выражено и статистически менее значимо коррелирует с содержанием в крови общего белка и альбумина (рис.7).

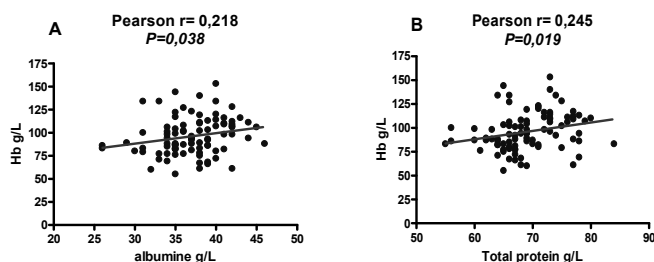


Рис.7 Корреляция с уровнем гемоглобина с модифицируемыми факторами риска: А- содержание альбумина, В- общее содержание белка в крови больных с ТСХБП, находящихся на гемодиализной терапии.

Таким образом, результаты исследований, проведенных с помощью анализа Каплана-Мейера и регрессионной модели пропорционального риска Кокса свидетельствуют, что повышенный уровень СРБ в плазме крови больных с ТСХБП следует рассматривать в качестве одного из существенных модифицируемых факторов риска выживаемости при гемодиализной терапии. Выявлен оптимальный диапазон уровня гемоглобина в крови, в

пределах которого отмечается более высокая выживаемость больных с ТСХБП находящихся на длительной гемодиализной терапии. Установлено, что среди исследуемых факторов риска выживаемости содержание гемоглобина более выражено и статистически значимо коррелирует с уровнем СРБ, неорганического фосфора и количеством тромбоцитов крови, что в меньшей степени проявляется в отношении показателей альбумина и суммарного уровня протеинов крови больных ТСХБП.

Литература:

1. Daugirdas J.T., Angelito A. Bernardo A.A. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia // *Kidney International*. 2012; 82:147–157.
2. de Mutsert R., Grootendorst D.C., Indemans F. et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. // *J. Renal Nutrition*. 2009; 19:127-135.
3. Do Sameiro-Faria M., Ribeiro S., Costa E. et al. Risk Factors for Mortality in Hemodialysis Patients: Two-Year Follow-Up Study. // *Disease Markers*. 2013;35:791-798.
4. Farag Y.M., Keithi-Reddy S.R., Mittal B.V. et al. Anemia, inflammation and health-related quality of life in chronic kidney disease patients. // *Clin. Nephrol*. 2011;75:524-533.
5. Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. // *Caspian J. Intern. Med*. 2013; 4:611-616.
6. Helal I., Zerelli L., Krid M. et al. Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2012;23: 477-483.
7. Hung K.C., Wu C.C., Chen H.S. et al. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011;26:658-664.
8. Jager K.J., van Dijk P.C., Zoccali C. et al. The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method. // *Kidney Int*. 2008;74:560-565.
9. Kalantar-Zadeh K., Aronoff G.R. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease. // *JASN*. 2009;20:479-487.
10. Lau J.H., Gangji A.S., Rabbat C.G. et al. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010;25:4002-4009.
11. Leon J.B., Albert J.M., Gilchrist G. et al. Improving Albumin Levels Among Hemodialysis Patients: A Community-Based Randomized Controlled Trial. // *Am. J. Kidney Diseases*. 2006; 48:28-36.
12. Malekmakan L., Haghpanah S., Pakfetrat M. et al. Dialysis Adequacy and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Goals Achievement in an Iranian Hemodialysis Population // *Iranian J. Kidney Diseases* 2010;4:39-43.
13. McQuillan R., Trpeski L., Fenton S., Lok C.E. Modifiable Risk Factors for Early Mortality on Hemodialysis. // *Int. J. Nephrol*. 2012; 2012:1-6.
14. Nasr R., Saifan C., Barakat I. et al. Relationship between platelet count and hemodialysis membranes // *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013;6: 143–147.
15. Panichi V., Maggiore U., Taccola D. et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004;19:1154-1160.
16. Posadas M.A., Hahn D., Schleuter W., James Paparello J. Thrombocytopenia associated with dialysis treatments. // *Hemodialysis International*. 2011;15: 416–423.
17. Takahashi R., Ito Y., Takahashi H. et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. // *Am. J. Nephrol*. 2012;36:136-143.
18. van Stralen K.J., Krishock L., Schaefer F. et al. Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis. // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012;27:3950-3957.
19. Verdalles U., Abad S., Aragoncillo I. et al. Factors predicting mortality in elderly patients on dialysis. // *Nephron Clin. Pract*. 2010;115:28-34.