

Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества)

Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина

Российское диализное общество; Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ; ГКБ № 52; Московский городской нефрологический центр, г. Москва

Predictors of mortality among incident hemodialysis patients: a cohort study
(data of Russian Registry of Renal Replacement Therapy)

B. T. Bikbov, N. A. Tomilina

Ключевые слова: эпидемиология, гемодиализ, летальность, выживаемость, скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, анемия, гипоальбуминемия, сахарный диабет.

Мы проанализировали сведения Регистра Российского диализного общества для выявления факторов, приводящих к развитию летального исхода у пациентов, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2000–2005 гг. В анализ были включены 2884 пациента с нефропатиями недиабетической природы и 418 больных с диабетической нефропатией с известными к началу лечения возрастом (также превышающим 18 лет), полом, диагнозом первичного заболевания почек, уровнем гемоглобина, альбумина, артериального давления (АД), рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Нами был произведен расчет выживаемости и относительного риска смерти к 1, 2 и 3 годам лечения диализом.

Возраст и диагноз васкулита являются немодифицируемыми факторами риска смерти.

Мы установили, что уровень СКФ менее 5 мл/мин, систолическое АД 140 и более мм рт. ст., диастолическое АД 110 и более или 60 и менее мм рт. ст., уровень гемоглобина менее 100 г/л и альбумина менее 40 г/л к началу лечения диализом являются модифицируемыми факторами, определяющими выживаемость больных на протяжении первых трех лет лечения. Вышеперечисленные модифицируемые факторы риска крайне широко распространены среди больных, начинающих лечение диализом в России, и это требует максимально адекватной их коррекции уже на додиализном этапе в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

Сахарный диабет существенно осложняет прогноз лечения больных на диализе, что отчасти может быть обусловлено более выраженной артериальной гипертензией у этих пациентов и требует оптимизации их лечения.

Death rate is extremely high among patients on hemodialysis (HD). In order to reveal predictors of mortality we performed analysis of the individual data of the Russian Registry of Renal Replacement Therapy. We included in analysis 2884 non-diabetic and 418 diabetic incident HD patients with completed demographic and laboratory parameters which started HD treatment between 01/01/2000 and 31/12/2005. We estimated the influence of age, sex, diagnosis as well as initial values of blood pressure (BP), hemoglobin (Hb), serum albumin (Alb) and glomerular filtration rate (GFR) separately on 1-, 2- and 3-year survival.

We confirmed that age, vasculitis, predialysis low GFR (<5 ml/min), anemia (Hb <100 g/l) and hypoalbuminemia (Alb <40 g/l) increased the risk of death. The most important finding that both low diastolic BP (≤ 60 mm Hg) and even moderately increased systolic BP (≥ 140 mm Hg) or increased diastolic BP (≥ 110 mm Hg) at treatment the start of the significantly impaired the long-term prognosis of life among incident HD patients.

Diabetic patients had significantly impaired survival that could be partially explained by more pronounced hypertension.

All revealed risk factors of death are extremely widespread in incident dialysis population and have to be ameliorated prior start of dialysis.

Телефон: (499) 196-19-51

E-mail: boris@bikbov.ru, natomilina@yandex.ru

Введение

В настоящее время крайне актуальна задача выявления и коррекции факторов, приводящих к развитию летального и других неблагоприятных исходов у больных с хронической болезнью почек.

С целью выявления таких факторов мы проанализировали сведения, поступившие в Регистр Российского диализного общества за 2000–2005 гг., о пациентах, впервые начавших лечение программным гемодиализом за указанный период.

Пациенты и методы

За 2000–2005 гг. в Регистр РДО поступили индивидуальные сведения о 8961 больном, впервые начавшем лечение программным гемодиализом.

В результате отбора пациентов с известным возрастом (также превышающим 18 лет), полом, диагнозом первичного заболевания почек, рассчитанным клиренсом креатинина и всеми исследуемыми показателями (уровень гемоглобина, альбумина, артериального давления) в окончательный анализ было включено 2884 пациента с нефропатиями недиабетической природы и 418 больных с диабетической нефропатией. Следует отметить, что на основании данных общих отчетов отделений за период 2000–2005 гг. в России в целом впервые лечение гемодиализом начали 14 044 пациента, таким образом включенные в анализ больные составили 23,5% от их числа.

В дальнейшем описание и анализ факторов риска групп больных с недиабетическими и диабетической нефропатиями приводится отдельно, что связано с выраженными различиями как в лабораторных и клинических показателях, так и в прогнозе лечения этих пациентов [2].

Поскольку мы анализировали прогноз больных в зависимости от лабораторных и клинических показателей, зарегистрированных к началу лечения диализом, мы сочли более корректным ограничиться све-

дениями об одно-, двух- и трехлетней выживаемости. Медиана срока наблюдения для больных с недиабетическими нефропатиями составила 17,0 мес., интерквартильный размах – 7,1–33,0 мес., для пациентов с диабетической нефропатией – 11,8 и 4,0–23,4 мес. соответственно.

Среди недиабетических нефропатий в структуре заболеваний, приведших к развитию терминальной почечной недостаточности (ТХПН), доминировал хронический гломерулонефрит (55,1%), далее следовали хронический пиелонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит (16,4%), поликистоз (11,0%), гипертензивный нефроангиосклероз (5,7%), васкулиты (2,9%), врожденные и наследственные заболевания почек (2,5%), нефропатия неясной этиологии (2,2%).

Другие демографические и клинико-лабораторные данные исследованных больных представлены в табл. 1.

В качестве факторов, влияющих на выживаемость, рассматривались демографические показатели (возраст, пол), характер заболевания, приведшего к развитию терминальной почечной недостаточности, скорость клубочковой фильтрации, артериальное давление, содержание гемоглобина и альбумина плазмы к началу лечения диализом.

Пациенты были разделены на отдельные группы в соответствии с приведенными ниже градациями. Для скорости клубочковой фильтрации: 0–5; 5,1–10; 10,1–15; 15,1–20 и более 20 мл/мин. Для систолического АД: менее или равно 100, 101–119, 120–139, 140–159, 160–179 и более или равно 180 мм рт. ст. Для диастолического АД: менее или равно 60, 61–79, 80–89, 90–99, 100–109, более или равно 110 мм рт. ст. Для гемоглобина: менее или равно 80; 80–99,9; 100–119–9; более или равно 120 г/л. Группы пациентов с уровнем гемоглобина 100–109 и 110–120 г/л были объединены в связи с малым количеством больных в последней. Для альбумина крови градациями были: менее или равно 35; 35,1–39,9; более или равно 40 г/л.

Группа сравнения выбиралась на основании существующих рекомендаций [4].

Клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта–Голта.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального.

Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера с применением log-rank теста и при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками методом включения. Срок наблюдения определялся как длительность лечения программным гемодиализом, начиная с первого дня лечения. При расчете выживаемости конечной точкой наблюдения была смерть. Пациенты цензурировались при переходе на другой вид диализа, трансплантации, при выбытии из-под наблюдения и окончании исследования.

Величина относительного риска (ОР) приведена с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Таблица 1
Демографические и клинико-лабораторные данные больных к началу ГД

Показатель*	Больные недиабетическими нефропатиями (n = 2884)	Больные диабетической нефропатией (n = 418)
Возраст, лет	45,0 ± 13,2	43,9 ± 13,9
Пол (м./ж.), %	58,1/41,9	52,6/47,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	8,8 ± 4,1	11,7 ± 5,5
АД систолическое к началу ЗПГ, мм рт. ст.	160 (140; 180)	170 (150; 180)
АД диастолическое к началу ЗПГ, мм рт. ст.	100 (90; 100)	100 (90; 100)
Гемоглобин плазмы, г/л	78 ± 17	81 ± 16
Альбумин плазмы, г/л	36,0 (31,0; 40,0)	34,0 (30,0; 39,0)

* Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального.

Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago).

Результаты

Недиабетические нефропатии

В группе пациентов с недиабетическими нефропатиями в течение суммарного срока наблюдения 4495,3 человеко-лет был зафиксирован 441 летальный исход (15,3% всех наблюдений), трансплантация почки была выполнена 145 пациентам (5,1%), на лечение перитонеальным диализом были переведены 85 человек (2,9%). Однолетняя выживаемость составила 88,8%, двухлетняя – 82,7%, трехлетняя – 77,0%. Летальность за весь период наблюдения составила 9,8/100 пациенто-лет и была существенно выше в первый год лечения диализом – 12,3/100 пациенто-лет. Среди причин смерти больных (табл. 2) обращает на себя внимание высокий процент летальных исходов от уремии (5,7%) и отказа от лечения или суицида (5,4%), указывающий на позднее начало лечения, не всегда его достаточную адекватность и соответствующую психологическую подготовку больных к диализу.

Таблица 2

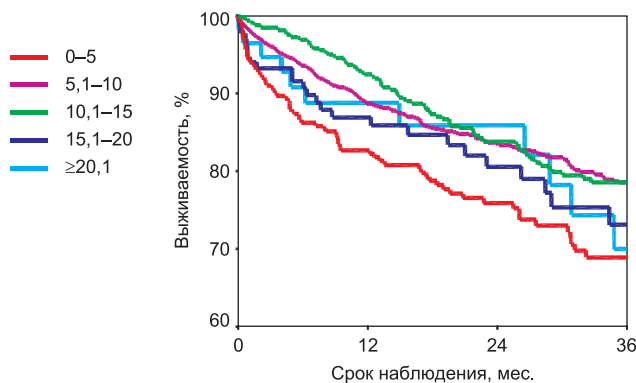
Причины смерти больных

Причина	Больные недиабетическими нефропатиями, %	Больные диабетической нефропатией, %
Сердечно-сосудистые заболевания	51,0	49,5
Инфекции	7,3	7,6
Онкологические заболевания	3,4	0
Отказ от лечения, суицид	5,4	3,8
Уремия	5,7	7,6
Прочее	9,8	10,5
Причина неизвестна	17,5	21,0

Количество больных в каждой группе и результаты однофакторного анализа выживаемости по методу Каплана–Майера приведены на рис. 1–5, описание которых следует далее. При анализе по методу Каплана–Майера также было выявлено негативное влияние на выживаемость системных васкулитов (однолетняя выживаемость 76,4% по сравнению с 89,9% при хроническом гломерулонефрите ($p < 0,005$), двухлетняя – 70,0 и 83,9% ($p < 0,005$), 70,0 и 77,5% ($p < 0,005$) соответственно).

Относительный риск смерти для значимо влияющих на прогноз жизни факторов в первый год лечения гемодиализом приведен в табл. 3, в первые два года лечения – в табл. 4, в первые три года лечения – в табл. 5.

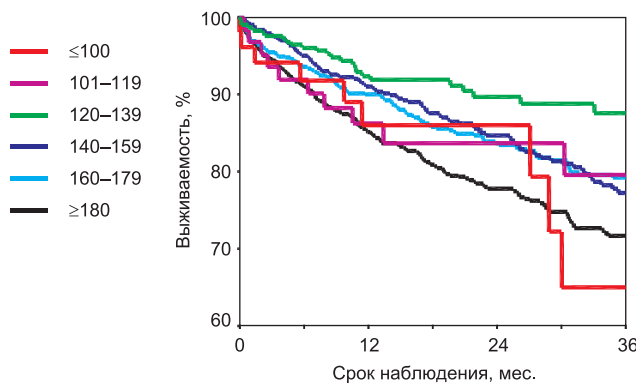
На рис. 1 отчетливо видно, что в зависимости от уровня СКФ различия в выживаемости больных уже на первом году лечения достигали 10% (95,4% для больных с СКФ 10,1–15 мл/мин и 82,7% при СКФ менее 5 мл/мин, $p < 0,0005$), сохраняясь на протяжении



Число больных	СКФ, мл/мин	Выживаемость		
		12 мес.	24 мес.	36 мес.
326	0–5	82,7*	75,9*	68,9*
1726	5,1–10	88,7**	83,5	78,5
638	10,1–15	92,4	83,8	78,5
137	15,1–20	86,9#	80,6	73,1
57	≥20,1	88,8	85,9	70,0

* $p < 0,0005$ по сравнению с группой с СКФ 10,1–15 мл/мин.
 ** $p < 0,01$ по сравнению с группой с СКФ 10,1–15 мл/мин.
 # $p < 0,05$ по сравнению с группой с СКФ 10,1–15 мл/мин.

Рис. 1. Выживаемость больных недиабетическими нефропатиями в зависимости от скорости клубочковой фильтрации к началу лечения гемодиализом

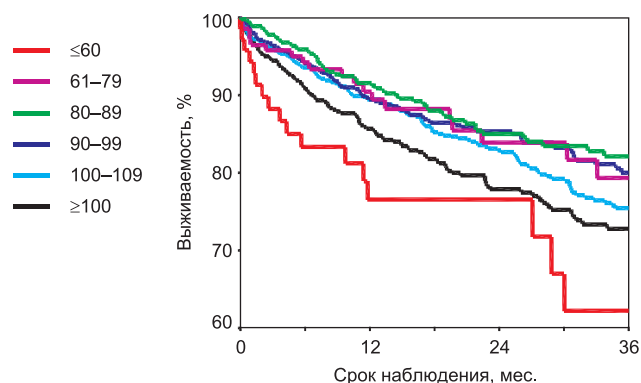


Число больных	AD _{сист.} , мм рт. ст.	Выживаемость		
		12 мес.	24 мес.	36 мес.
52	≤100	86,0	86,0	64,9#
63	101–119	86,2	83,7	79,5
304	120–139	92,4	89,7	87,6
717	140–159	91,0	84,7	77,2#
831	160–179	90,0	83,7#	79,2#
917	≥180	85,1**	77,7*	71,6*

* $p < 0,0005$ по сравнению с группой с AD_{сист.} 120–139 мм рт. ст.
 ** $p < 0,01$ по сравнению с группой с AD_{сист.} 120–139 мм рт. ст.
 # $p < 0,05$ по сравнению с группой с AD_{сист.} 120–139 мм рт. ст.

Рис. 2. Выживаемость больных недиабетическими нефропатиями в зависимости от уровня систолического артериального давления к началу лечения гемодиализом

всего трехлетнего срока наблюдения. Эти данные также подтверждаются результатами одно- и многофакторного анализа (табл. 3–5).



Число больных	АД _{диаст.} , мм рт. ст.	Выживаемость		
		12 мес.	24 мес.	36 мес.
71	≤60	76,5*	76,5*	62,2**
148	61-79	90,5	83,9	79,3
471	80-89	91,6	85,0	82,1
691	90-99	89,5	85,3	80,0
901	100-109	89,5	82,9	75,4
602	≥110	85,7**	77,9**	72,8**

* $p < 0,0005$ по сравнению с группой с АД_{диаст.} 80-89 мм рт. ст.
 ** $p < 0,01$ по сравнению с группой с АД_{диаст.} 80-89 мм рт. ст.

Рис. 3. Выживаемость больных недиабетическими нефропатиями в зависимости от уровня диастолического артериального давления к началу лечения гемодиализом

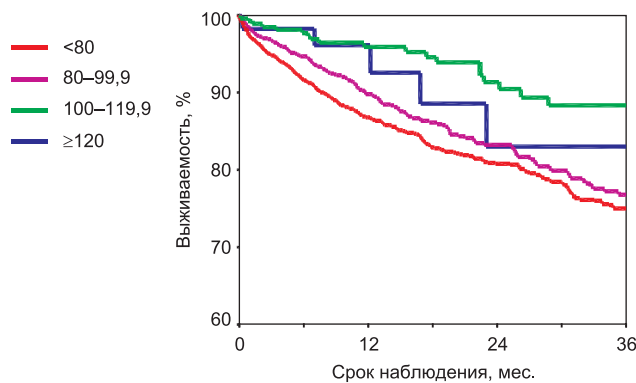
На первом году лечения, но не в более поздние сроки наблюдения отмечалась также значимо более низкая выживаемость больных, имевших к началу лечения СКФ 5,1-10 мл/мин. Эти больные также имели повышенный риск летального исхода по данным однофакторного, но не многофакторного анализа в модели Кокса (табл. 3). В этой связи следует отметить, что это наиболее многочисленная группа пациентов, которая составляет почти 60% исследуемой популяции.

Необходимо также обратить внимание на парадоксальное снижение выживаемости больных с СКФ 15,1-20 мл/мин на первом году (86,9%, $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения СКФ 10,1-15 мл/мин), которое не прослеживалось на втором и третьем годах лечения. При этом как по данным однофакторного, так и многофакторного анализа результатов первого года лечения в модели Кокса (табл. 3) относительный риск смерти больных для пациентов с данными значениями СКФ был статистически значимо повышен.

Рассматривая влияние артериального давления на выживаемость, можно отметить ряд крайне любопытных фактов.

Выживаемость больных с крайне высокими значениями систолического АД (≥180 мм рт. ст.) была значимо ниже (рис. 2), и относительный риск смерти повышен как в одно-, так и в многофакторном анализе на протяжении всего трехлетнего срока наблюдения (табл. 3-5), и различия в трехлетней выживаемости с группой сравнения достигали 16,0%.

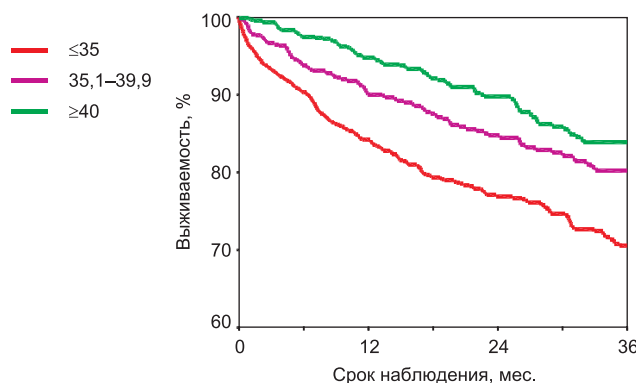
В группах с систолическим АД 120-139, 140-159 и 160-179 мм рт. ст. выживаемость (рис. 2) и относительный риск смерти (табл. 3) на первом году наблюдения практически не различаются (выживаемость состави-



Число больных	Гемоглобин, г/л	Выживаемость		
		12 мес.	24 мес.	36 мес.
1613	<80	86,7*	80,8*	75,0*
931	80-99,9	89,8**	83,2**	76,8**
282	100-119,9	95,9	91,4	88,3
58	≥120	96,1	83,0	83,0

* $p < 0,0005$ по сравнению с группой с гемоглобином 100-119 г/л.
 ** $p < 0,01$ по сравнению с группой с гемоглобином 100-119 г/л.

Рис. 4. Выживаемость больных недиабетическими нефропатиями в зависимости от уровня гемоглобина крови к началу лечения гемодиализом



Число больных	Альбумин, г/л	Выживаемость		
		12 мес.	24 мес.	36 мес.
1333	≤35	84,2*	76,9*	70,5*
714	35,1-39,9	90,1*	84,8**	80,2#
837	≥40	94,9	89,8	83,9

* $p < 0,0005$ по сравнению с группой с альбумином ≥40 г/л.
 ** $p < 0,01$ по сравнению с группой с альбумином ≥40 г/л.
 # $p < 0,05$ по сравнению с группой с альбумином ≥40 г/л.

Рис. 5. Выживаемость больных недиабетическими нефропатиями в зависимости от уровня альбумина плазмы к началу лечения гемодиализом

ла 92,4; 91,0 и 90,0% соответственно). Уже ко второму году лечения можно отметить статистически и клинически значимые различия в выживаемости между группами пациентов с систолическим АД 160-179 мм рт. ст. и группой сравнения 120-139 мм рт. ст. (83,7 и 89,7% соответственно, $p < 0,05$). При этом если для больных с систолическим АД 140-159 мм рт. ст. на втором году лечения однофакторный анализ (в котором не произ-

Таблица 3

Факторы, значимо влияющие на риск смерти больных недиабетическими нефропатиями в первый год лечения

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Возраст, на каждые 10 лет	1,41*	1,28–1,55	1,37*	1,24–1,51
Диагноз	Группа сравнения		Группа сравнения	
Хр. гломерулонефрит	1,79#	1,12–2,86	2,04**	1,20–3,51
Васкулиты				
СКФ, мл/мин				
0–5	2,65*	1,75–4,02	1,91**	1,23–2,97
5,1–10	1,57#	1,11–2,22	1,31	0,92–1,83
10,1–15				
15,1–20	1,99#	1,12–3,55	2,07#	1,15–3,74
≥20,1	1,73	0,73–4,08	1,95	0,82–4,71
АД систолическое, мм рт. ст.	Группа сравнения		Группа сравнения	
≤100	1,62	0,61–4,35	0,31	0,09–1,09
101–119	1,97	0,86–4,51	0,64	0,24–1,74
120–139				
140–159	1,20	0,71–2,03	1,29	0,72–2,30
160–179	1,41	0,85–2,34	1,97	0,89–3,97
≥180	2,07**	1,28–3,37	2,27#	1,16–4,44
АД диастолическое, мм рт. ст.	Группа сравнения		Группа сравнения	
≤60	2,92**	1,55–5,55	5,10**	1,94–13,81
61–79	1,14	0,59–2,22	1,40	0,68–2,50
80–89				
90–99	1,26	0,83–1,91	0,94	0,59–1,47
100–109	1,28	0,86–1,90	0,78	0,47–1,30
≥110	1,77**	1,18–2,65	0,84	0,48–1,47
Гемоглобин крови, г/л	Группа сравнения		Группа сравнения	
<80	3,34*	1,77–6,30	2,82**	1,47–5,41
80–99,9	2,50**	1,30–4,83	2,31#	1,19–4,48
100–119,9				
≥120	0,99	0,21–4,51	1,12	0,24–5,41
Альбумин плазмы, г/л	Группа сравнения		Группа сравнения	
≤35	3,46*	2,42–4,95	3,10*	2,15–4,44
35,1–39,9	2,06*	1,37–3,11	2,04**	1,34–3,06
≥40				

Здесь и в табл. 4, 5:

* $p < 0,0005$ по отношению к группе сравнения.

** $p < 0,01$ по отношению к группе сравнения.

$p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

водится поправки на другие анализируемые факторы) не выявил значимых различий, то по данным многофакторного анализа (табл. 4) относительный риск смерти для них статистически значимо увеличивался до 1,77. К третьему году наблюдения даже по данным однофакторного анализа (табл. 5, рис. 2) статистически значимо более низкими являлись уже и показатели выживаемости больных с систолическим АД 140–159 мм рт. ст. (77,2% по отношению с 87,6% в группе сравнения, $p < 0,05$).

В зависимости от диастолического АД отмечались низкие показатели выживаемости больных (рис. 3) как в области очень высоких (≥ 110 мм рт. ст.), так и крайне низких (≤ 60 мм рт. ст.) значений. При этом по данным как одно-, так и многофакторного анализа крайне низкие значения диастолического АД связаны с повышенным риском смерти больных на всем сроке наблюдения (табл. 3–5), тогда как для крайне высоких значений риск смерти повышен только при однофакторном, но не при многофакторном анализе.

При анализе влияния на выживаемость уровня гемоглобина было выявлено статистически значимое снижение выживаемости (рис. 4) и увеличенные относительного риска смерти, в том числе при многофакторном анализе (табл. 3–5), в группах пациентов с уровнем гемоглобина менее 80 и 80–99,9 г/л. По сравнению с контрольной группой больных выживаемость и относительный риск смерти для пациентов с уровнем гемоглобина более 120 г/л статистически значимо не различались, однако необходимо отметить небольшое число пациентов в этой группе (58 человек), а также большие 95% доверительные интервалы для значений относительного риска, указывающие на крайнюю неоднородность этой группы.

В зависимости от уровня альбумина выживаемость пациентов также существенно варьировала, достигая наиболее высоких значений (трехлетняя выживаемость 83,9%) в группе больных с уровнем альбумина 40 и более г/л и наиболее низких – среди пациентов с уровнем альбумина 35 и менее г/л (трехлетняя выживаемость 70,5%). Одно- и многофакторный анализ в модели Кокса (табл. 3–5) только подтверждали эту закономерность.

Диабетические нефропатии

В группе пациентов с диабетическими нефропатиями в течение суммарного срока наблюдения 519,7 че-

ловеко-лет было зафиксировано 105 летальных исходов (25,1% всех наблюдений), трансплантация почки была выполнена 14 пациентам (3,3%), на лечение перитонеальным диализом были переведены 27 человек (6,5%). Однолетняя выживаемость составила 79,1%, двухлетняя – 66,4%, трехлетняя – 58,2%. Летальность за весь период наблюдения составила 20,2/100 пациенто-лет, а в первый год – 23,5/100 пациенто-лет.

Среди включенных в анализ показателей ни один статистически значимо не влиял на однолетнюю выживаемость. На двухлетнюю выживаемость больных негативно влияло лишь повышение систолического АД до 160–179 (ОР 6,14, 95% ДИ 1,34–28,19, $p < 0,02$)¹ и 180 и более мм рт. ст. (ОР 6,85, 95% ДИ 1,41–33,16, $p < 0,02$), и пограничная статистическая значимость отмечалась для мужского пола ($p = 0,06$). На трехлетнюю

¹Здесь и далее для больных с диабетической нефропатией приводятся результаты многофакторного анализа.

Таблица 4

Факторы, значимо влияющие на риск смерти больных недиабетическими нефропатиями в первые два года лечения

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Возраст, на каждые 10 лет	1,33*	1,23–1,44	1,36*	1,25–1
Диагноз				
Хр. гломерулонефрит	Группа сравнения		Группа сравнения	
Васкулиты	2,12**	1,33–3,41	1,75#	1,09–2
СКФ, мл/мин				
0–5	1,87*	1,33–2,63	1,45#	1,01–2
5,1–10	1,15	0,88–1,50	0,98	0,74–1
10,1–15	Группа сравнения		Группа сравнения	
15,1–20	1,44	0,88–2,34	1,45	0,89–2
≥20,1	1,12	0,51–2,43	1,29	0,59–2
АД систолическое, мм рт. ст.				
≤100	1,37	0,52–3,61	0,29#	0,08–0
101–119	1,82	0,84–3,92	0,64	0,26–1
120–139	Группа сравнения		Группа сравнения	
140–159	1,45	0,91–2,31	1,77#	1,06–2
160–179	1,63#	1,04–2,57	2,20**	1,26–3
≥180	2,30*	1,48–3,56	2,82*	1,56–5
АД диастолическое, мм рт. ст.				
≤60	2,01#	1,09–3,69	4,74#	1,89–1
61–79	1,10	0,63–1,90	1,57	0,85–2
80–89	Группа сравнения		Группа сравнения	
90–99	1,06	0,74–1,51	0,79	0,54–1
100–109	1,20	0,86–1,66	0,75	0,50–1
≥110	1,61#	1,15–2,25	0,83	0,52–1
Гемоглобин крови, г/л				
<80	2,71*	1,63–4,49	2,35**	1,40–3
80–99,9	2,24#	1,33–3,78	2,11**	1,24–3
100–119,9	Группа сравнения		Группа сравнения	
≥120	1,65	0,61–4,52	1,91	0,69–5
Альбумин плазмы, г/л				
≤35	2,76*	2,08–3,67	2,59*	1,93–3
35,1–39,9	1,68#	1,20–2,34	1,67**	1,20–2
≥40	Группа сравнения		Группа сравнения	

выживаемость также оказывало влияние только систолическое АД 160–179 (ОР 4,65, 95% ДИ 1,29–16,77, $p < 0,02$) и 180 и более мм рт. ст. (ОР 4,38, 95% ДИ 1,14–16,78, $p < 0,03$).

Обсуждение

В результате проведенного анализа были выявлены клинические и лабораторные показатели, определяющие прогноз жизни на протяжении первых трех лет лечения гемодиализом.

Недиабетические нефропатии

Вполне ожидаемым результатом было влияние возраста на выживаемость, которое лишь подчеркивает необходимость тщательной коррекции других факторов риска у больных старшей возрастной группы. Негативное влияние васкулитов как причины развития ТХПН, по всей видимости, отражает крайне агрессивное течение основного заболевания, приводящего также и к летальному исходу.

Безусловно, наибольший интерес для анализа представляют модифицируемые факторы риска смерти, которые во многом определяются тактикой лечения больных на додиализном этапе и своевременностью начала заместительной почечной терапии.

Одним из таких факторов, влияние которого прослеживается на протяжении всего периода наблюдения, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) к началу лечения. По данным однофакторного анализа (табл. 3), относительный риск смерти по сравнению с группой пациентов с СКФ 10–15 мл/мин в первый год лечения был увеличен более чем в 2,5 раза для больных с СКФ менее 5 мл/мин, к третьему году наблюдения риск несколько уменьшился, но все равно оставался значимым. Выживаемость больных с СКФ менее 5 мл/мин на 1-м и 3-м году наблюдения была почти на 10% ниже по сравнению с группой сравнения (рис. 1). По данным однофакторного анализа, больные с СКФ 5–10 мл/мин в первый год лечения имели повышенный риск смерти, однако при многофакторном анализе риск смерти не был статистически значимо повышен (табл. 3). По всей видимости, это обусловлено крайней неоднородностью этой группы пациентов, которая составляла почти 60% исследуемой популяции. Мы также выявили повышение относительного риска смерти в первый год лечения в группе больных с СКФ 15,1–20 мл/мин. К сожалению, имеющиеся в Регистре сведения не позволяют установить причину этого повышения, однако на основании литературных данных [13] можно предположить, что в эту группу вошли больные, которым вследствие тяжести состояния лечение гемодиализом было начато при исходно более высокой СКФ.

Необходимо отметить, что вопрос об уровне СКФ, при котором необходимо начинать лечение ЗПТ, до сих пор является открытым и точку в нем смогут поставить только проводимые в настоящее время исследования, результаты одного (IDEAL) из которых будут опубликованы в 2008 г. В этом исследовании позднее начало диализа определяется как СКФ 5–7 мл/мин и более низкие значения трактуются как явно неадекватные. Поэтому СКФ к началу ЗПТ менее 5 мл/мин следует однозначно рассматривать как фактор, увеличивающий риск смерти больных на гемодиализе.

Проведенный нами анализ выявил две группы риска в зависимости от уровня артериального давления (АД). Первую группу составляют больные с высоким АД. Если, по данным анализа первого года лечения (табл. 3), на выживаемость влияли только крайне высокие значения систолического АД (180 мм рт. ст. и более), то

Таблица 5
**Факторы, значимо влияющие на риск смерти больных
 недиабетическими нефропатиями в первые три года лечения**

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Возраст, на каждые 10 лет	1,30*	1,21–1,40	1,33*	1,23–1,44
Диагноз				
Хр. гломерулонефрит	Группа сравнения		Группа сравнения	
Васкулиты	1,79#	1,12–2,86	1,48	0,92–2,34
СКФ, мл/мин				
0–5	1,81*	1,32–2,48	1,48#	1,06–2,16
5,1–10	1,11	0,87–1,42	0,97	0,75–1,25
10,1–15	Группа сравнения		Группа сравнения	
15,1–20	1,44	0,92–2,25	1,45	0,92–2,25
≥20,1	1,45	0,77–2,71	1,71	0,90–3,26
АД систолическое, мм рт. ст.				
≤100	2,09	0,94–4,63	0,49	0,17–1,36
101–119	1,83	0,88–3,80	0,69	0,29–1,66
120–139	Группа сравнения		Группа сравнения	
140–159	1,65#	1,06–2,56	1,89#	1,16–3,03
160–179	1,70#	1,10–2,61	1,97#	1,17–3,28
≥180	2,40*	1,58–3,64	2,53#	1,44–4,44
АД диастолическое, мм рт. ст.				
≤60	2,34**	1,34–4,07	4,50#	1,86–11,1
61–79	1,14	0,68–1,91	1,68	0,94–3,00
80–89	Группа сравнения		Группа сравнения	
90–99	1,12	0,80–1,56	0,88	0,61–1,26
100–109	1,33	0,98–1,82	0,92	0,63–1,34
≥110	1,64**	1,19–2,26	0,96	0,62–1,46
Гемоглобин крови, г/л				
<80	2,58*	1,62–4,11	2,28**	1,41–3,71
80–99,9	2,22**	1,37–3,59	2,08**	1,28–3,30
100–119,9	Группа сравнения		Группа сравнения	
≥120	1,44	0,54–3,87	1,63	0,60–4,34
Альбумин плазмы, г/л				
≤35	2,38*	1,85–3,06	2,26*	1,74–2,98
35,1–39,9	1,46#	1,08–1,97	1,47#	1,09–1,99
≥40	Группа сравнения		Группа сравнения	

двух- и трехлетняя выживаемость была значимо ниже уже начиная с уровня 140 мм рт. ст. (табл. 4, 5). По всей видимости, это связано с тем, что для реализации негативного эффекта умеренно повышенных значений АД требуется длительный промежуток времени, в течение которого продолжают морфофункциональные изменения сосудистой стенки, а также миокарда. Различия в трехлетней выживаемости больных с целевым систолическим давлением менее 140 мм рт. ст. и более высокими значениями составляют почти 10% (рис. 2). Не вполне понятным представляется снижение риска смерти в группе больных с систолическим АД менее 100 мм рт. ст. на втором году лечения, которое не прослеживается на третьем году наблюдения. Вероятно, это случайный эффект, который во многом обусловлен небольшим числом больных в этой группе – всего 52 пациента, а также тем, что за период с 12-го по 24-й месяц наблюдения среди них не было зафиксировано ни одного летального исхода (рис. 2). Роль повышенного диастолического давления проявляется не столь явно, риск смерти увеличивается только при значениях 110 мм рт. ст. и выше. При мно-

гофакторном анализе высокое диастолическое АД теряет свою предсказательную способность, что можно объяснить его тесной связью с высоким систолическим давлением, которое, по полученным нами результатам, является более значимым фактором риска смерти.

Артериальная гипертензия к началу ЗПТ во многом отражает имеющуюся у больных гиперволемию и позднее начало диализа. Среди включенных в данный анализ пациентов к началу лечения диализом систолическое АД превышало 139 мм рт. ст. у 85% больных (причем из них 32% имели крайне высокие значения – 180 и выше мм рт. ст.), тогда как, по данным одной из наиболее представительных работ из США [8], – лишь у 65%. Поэтому нельзя исключить, что в отечественной практике терапии артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек уделяется недостаточное внимание.

Вторая группа пациентов с повышенным риском смерти – больные с низким диастолическим давлением – 60 мм рт. ст. и менее, причем риск смерти у этих пациентов увеличен почти в пять раз на протяжении всего анализируемого периода. Вполне вероятно, что это пациенты с имеющейся к началу лечения диализом сердечной недостаточностью, или выраженной автономной невропатией, либо выраженным артериосклерозом, вероятность смерти которых максимальна в первый год лечения (рис. 3).

Полученные нами результаты совпадают с проведенным N. Mazzuchi и соавт. [10] анализом, также выявившим U-образную зависимость риска смерти от уровня АД. Негативное влияние высоких значений АД на выживаемость больных на диализе отмечается рядом отечественных авторов [3, 5]. В то же время следует отметить, что в мировой литературе имеются противоречивые сведения о влиянии АД на выживаемость и в ряде работ показано положительное влияние высоких цифр АД на прогноз лечения больных (подробнее см. обзор [2]). В этой связи наиболее информативными были бы исследования по влиянию коррекции АД на выживаемость пациентов, однако мы не смогли найти литературных данных по этому вопросу. Можно даже говорить о том, что тема терапии артериальной гипертензии является «золушкой» в нефрологической литературе по сравнению с широко освещаемыми вопросами коррекции анемии и минерального обмена. Однако имеются косвенные свидетельства о положительном влиянии нормализации АД на выживаемость. Так, в работе G.M. London с соавт. [9] было продемонстрировано снижение относительного риска смерти для больных, у которых в результате агрессивной антиги-

пертензивной терапии и коррекции анемии удалось достигнуть регресса гипертрофии миокарда левого желудочка.

До получения результатов исследований о коррекции АД у больных на диализе мы полагаем, что значения систолического АД 140 мм рт. ст. и выше, а также значения диастолического АД 60 мм рт. ст. и менее следует рассматривать как прогностически неблагоприятные и требующие коррекции. Эта позиция практически полностью согласуется с рекомендациями KDOQI, которые устанавливаются в качестве целевого значения АД цифры менее 140/90 для преддиализного и менее 130/80 мм рт. ст. для постдиализного АД.

Полученные нами результаты однозначно демонстрируют отрицательное значение низкого уровня гемоглобина к началу лечения гемодиализом на выживаемость пациентов на протяжении всего срока наблюдения (табл. 3–5), что согласуется с литературными данными (подробнее см. обзор [2]). По сравнению с группой пациентов с исходным гемоглобином 100–119 г/л различия в выживаемости для больных с более низкими показателями достигают почти 10% уже к первому году лечения (рис. 4). Учитывая полученные данные, мы считаем необходимым изменение политики назначения препаратов эритропоэтина в России и применение их уже на додиализном этапе.

В этой связи крайне интересным является обзор A.J. Collins [6] по результатам применения эритропоэтина на додиализном этапе. В нем продемонстрированы не только лучшая выживаемость больных, которые получали эритропоэтин на додиализном этапе, но и меньшая суммарная стоимость лечения (во многом связанная с уменьшением длительности госпитализаций) по сравнению с пациентами, которые не получали эритропоэтин на додиализном этапе или получали его нерегулярно.

Следует отметить, что повышенный риск смерти из-за низкого гемоглобина имеют почти 88% больных, включенных в анализ, несмотря на то что анемия является фактором риска, коррекция которого возможна за счет применения препаратов эритропоэтина. В США средний уровень гемоглобина у пациентов, начинающих лечение диализом, составил 102 г/л [13], по данным одного из европейских исследований – 98 г/л [11], что существенно выше среднего значения 78 г/л среди больных в нашем анализе. В Англии к началу диализа при позднем поступлении больного к нефрологу (менее 90 дней до начала ЗПТ) средний гемоглобин был 94 г/л, при своевременном поступлении – 103 г/л [14], что подчеркивает важность своевременного поступления больного в поле зрения нефролога.

Мы не выявили отрицательного влияния уровней гемоглобина 120 и более г/л, однако результаты недавно проведенных рандомизированных контролируемых исследований [7, 12] по коррекции анемии свидетельствуют о рисках, связанных с достижением более высоких значений уровня гемоглобина. Текущие клинические рекомендации KDOQI устанавливаются в качестве целевого значения уровень гемоглобина 110–120 г/л.

Негативное влияние низких уровней альбумина выявляется практически во всех проведенных исследова-

ниях (подробнее см. обзор [2]), и мы лишь подтвердили эту закономерность.

Диабетические нефропатии

В группе пациентов с диабетическими нефропатиями в качестве фактора риска нами был выявлен только уровень систолического АД 160 и выше мм рт. ст. По всей видимости, собственно характерная для диабета распространенная васкулопатия имеет настолько сильное влияние на прогноз лечения больных, что оно перевешивает негативное влияние большинства других факторов. В этой связи краеугольным камнем в успехе лечения представляется адекватная коррекция уровня гликемии, что наглядно демонстрирует работа M. Wu с соавт. [15], в которой при нормализации уровня гликозилированного гемоглобина у больных на гемодиализе пятилетняя выживаемость составила 75,8%, тогда как при неадекватной коррекции гипергликемии – лишь 21,8%.

Важно подчеркнуть, что отсутствие влияния других показателей (анемии, гипоальбуминемии, СКФ к началу диализа) в проведенном нами анализе не означает, что эти факторы не надо корректировать у больных с диабетическими нефропатиями. Напротив, крайне высокая летальность больных с диабетическими нефропатиями, существенно превышающая таковую в группе больных с недиабетическими нефропатиями, говорит о необходимости максимальной коррекции всех известных в настоящее время из литературных источников факторов риска. Возможно, что в нашем анализе низкие по сравнению с больными с недиабетической нефропатией показатели выживаемости отчасти могут быть обусловлены и более высокими цифрами систолического АД среди пациентов с сахарным диабетом (табл. 1).

Заключение

По материалам выполненного нами анализа следует отметить крайне широкую распространенность факторов риска летального исхода у больных к началу диализа. Так, уровень систолического АД 140 мм рт. ст. и выше, при котором риск смерти повышен в 1,9 и более раз, зарегистрирован у 85,5% больных, начинающих лечение гемодиализом. Содержание гемоглобина менее 100 г/л (при котором риск смерти повышается более чем в два раза) – у 88,0%, альбумина менее 40 г/л – у 71,0%. Отчасти столь глубокие нарушения клинических и метаболических показателей отражают позднее начало лечения диализом, основной причиной которого является нехватка диализных мест, а нередко – и позднее поступление больного на диализ вследствие недостаточной осведомленности врачей других специальностей, а подчас и отсутствия преемственности в работе отделений нефрологии и отделений диализа. Это требует как увеличения доступности диализной помощи, особенно актуальной в регионах с ее низким уровнем [1], так и улучшения взаимодействия врачей в рамках нефрологической службы и с врачами других специальностей. Это, наряду с адекватной терапией выявленных факторов риска, позволит повысить выживаемость больных на диализе.

Выполненный нами анализ имеет ряд ограничений. Во-первых, наш анализ является наблюдательным, и поэтому причинно-следственная связь между выявленными факторами риска и летальным исходом остается недостаточно проясненной. В частности, хотя полученные результаты однозначно демонстрируют негативное влияние анемии, выявляемой у больных к началу лечения гемодиализом, на одно- и двухлетнюю выживаемость, остается неясным, в какой мере непосредственно анемия явилась причиной наступления летального исхода либо же у части больных анемия была обусловлена инфекционными процессами, результатом кровотечений или синдромом системного воспаления, которые и явились ведущим механизмом, приведшим к смерти больного. Однако литературные данные позволяют говорить о том, что коррекция столь тяжелой анемии до рекомендуемых целевых значений 110–120 г/л позволяет существенно улучшить прогноз лечения больного.

Во-вторых, данные были получены в результате ретроспективного анализа, и из начавших лечение ГД в России за 2000–2005 гг. больных в выполненный анализ были включены только 23,5% от их числа. Также следует отметить, что данные о содержании альбумина, гемоглобина и креатинина (последний использовался при расчете скорости клубочковой фильтрации) в плазме крови получены из разных отделений, лабораторные референсные величины которых напрямую не сопоставимы. Однако, учитывая сохранение всех факторов риска в модели при проведении анализа на случайной выборке из данной популяции (в статье данные не приводятся), можно говорить о хорошей воспроизводимости и устойчивости модели.

В-третьих, в анализ не были включены данные о сопутствующей патологии, своевременности начала диализа, виде сосудистого доступа и многих других факторах, которые в настоящее время рассматриваются как ключевые в определении прогноза жизни больного на диализе и могут напрямую взаимодействовать с выявленными в настоящем анализе факторами риска. В этой связи следует сказать, что хотя в Регистр и поступают данные о сопутствующих заболеваниях у больных на диализе, для значительной части больных перечень сообщаемых в Регистр нозологий представляется неполным, поэтому в выполненный анализ эти сведения не были включены.

И наконец, проведенный в данном случае анализ не учитывает динамики изменения исследуемых показателей под воздействием лечения. Эти ограничения обусловлены характером получаемой нами информации, и их следует преодолеть в дальнейших работах с более тщательным сбором информации в Регистр.

Выводы

1. Возраст более 45 лет и васкулит являются немодифицируемыми факторами риска смерти больных, начинающих лечение программным гемодиализом.

2. Уровень СКФ менее 5 мл/мин, систолического АД 140 и более мм рт. ст., диастолического АД 110 и более или 60 и менее мм рт. ст., уровень гемоглобина менее 100 г/л и альбумина менее 40 г/л к началу лечения

диализом являются модифицируемыми факторами риска, определяющими выживаемость больных на протяжении первых трех лет лечения.

3. Вышеперечисленные модифицируемые факторы риска крайне широко распространены среди больных, начинающих лечение диализом в России, и это требует максимально адекватной их коррекция уже на додиализном этапе в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

4. Сахарный диабет существенно осложняет прогноз лечения больных на диализе, что говорит о необходимости максимальной коррекции известных в настоящее время для пациентов на диализе факторов риска (и в первую очередь – нормализации гликемии).

Примечание. Б.Т. Бикбов является получателем гранта Международного общества нефрологов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2007; 9: 6–85.
2. Бикбов Б.Т. Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 280–296.
3. Волков М.М. Факторы течения заболевания, влияющие на выживаемость больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 1997; 1: 43–49.
4. *Клиническое практическое руководство по оптимальной практике диализа* (перевод А.Ю. Земченкова под ред. Н.А. Томилиной), в 2 т., 2001 (доступно также на сайте www.kidney.org).
5. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Лифшиц Н.Л. и соавт. Прогностическое значение контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе. *Терапевт. архив* 2002; 74: 45–49.
6. Collins A.J. Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 2): 2–6.
7. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.
8. Li Z., Lacson E.J., Lourie E.G. et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 606–615.
9. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759–2767.
10. Mazzuchi N., Carbonell E., Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147–2154.
11. Pernod G., Bosson J.L., Golsbayan D. et al. The Diamant Alpin Dialysis cohort study: clinico-biological characteristics and cardiovascular genetic risk profile of incident patients. *J Nephrol* 2004; 17: 66–75.
12. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
13. U.S. Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007.
14. UK Renal Registry Report 2006 (доступно на www.renalreg.com).
15. Wu M.-S., Yu C.-C., Yang C.-W. et al. Poor predialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105–2110.