

Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе

О. А. Билевич, Н. В. Овсянников, Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева, О. М. Куликова

На сегодняшний день близкая к пандемии распространенность хронической болезни почек (ХБП) обуславливает значительную нагрузку на общественное здравоохранение во всем мире. Популяция больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), за последние 20 лет увеличилась более чем в 4 раза [1, 2]. Терминальная стадия заболевания почек связана с высокой смертностью, несмотря на успехи современной ЗПТ и фармакологические вмешательства. Основной причиной смерти пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), являются сердечно-сосудистые события — до 50% [3–6].

Используемые на сегодняшний день алгоритмы прогнозирования сердечно-сосудистого риска, такие как шкалы SCORE и Framingham, в определенной мере недооценивают риск развития сердечно-сосудистых событий в популяции больных, находящихся на ГД [7, 8]. Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована обратная связь между частотой сердечно-сосудистых событий и некоторыми традиционными факторами риска в популяции диализных больных, например, уровнем холестерина [9–12]. Таким образом, исследования, направленные на выявление дополнительных информативных предикторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, находящихся на ГД, позволят совершенствовать методы профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии у данной когорты больных.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 83 больных с хронической болезнью почек 5-й стадии, наблюдавшихся в отделении амбулаторного диализа БУЗОО ГКБ № 1 им. А. Н. Кабанова (г. Омск). В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, тяжелыми нарушениями ритма сердца и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 55%). ГД проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 часа) на аппаратах «искусственная почка» Innova фирмы «Gambro» с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Исследование variability сердечного ритма осуществлялось на аппаратно-программном комплексе «ВНС-микро» («НейроСофт», Иваново). Пациентам была выполнена 5-минутная электрокардиография в положении лежа и в ортостазе [13]. Исследование жесткости сосудистой стенки артерий осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PCA 2000. Для оценки жесткости артерий использовался показатель скорости пульсовой волны (СПВ), регистрируемой фотоплетизмографически [14]. Фактические значения СПВ сравнивались с должными, которые рассчитывались по запатентованной формуле [15]. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6.0 (русифицированная версия) и возможностей программы Microsoft Excel. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения признаков определялся визуально и методом Шапиро–Уилка. Рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$) при нормальном распределении признака, медиана и квартили (Me (P_{25} ; P_{75})) при распределении, отличном от нормального. Для решения задачи классификации и прогнозирования использован метод построения дерева решений, алгоритм C 4.5 [16]. Для оценки выживаемости без сердечно-сосудистых событий использовался метод Каплана–Майера, сравнение выживаемости в группах больных проводилось при помощи лог-рангового критерия.

Результаты

В табл. 1 представлены основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели обследуемых пациентов.

Характеристика обследуемых пациентов по основным клиническим, лабораторным и инструментальным показателям

Таблица 1

Показатели	Значение (Me (P25; P75))
Возраст, лет	56 (43; 61)
Мужчины/женщины, п (%)	43 (52)/40 (48)
Стаж ГД, мес	37 (14; 66)
Стаж АГ, мес	132 (84; 240)
АДс, мм рт. ст.	140 (120; 150)
АДд, мм рт. ст.	80 (70; 90)
ИМТ, кг/м ²	25,2 (22,3; 29,3)
Гемоглобин, г/л	105 (92; 115)
Альбумин, г/л	39,5 (37; 42)
Креатинин, мкмоль/л	670 (570; 780)
Хс, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,6)
ИММЛЖ, г/м ²	190,95 ± 57,2
Фракция выброса, %	66,3 ± 5,74
СПВ, м/с	9,3 (8,2; 10,7)

Примечание. ГД — гемодиализ, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДс — систолическое АД, АДд — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, Хс — общий холестерин, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СПВ — скорость пульсовой волны.

Так, медиана ряда показателей (АД, ИМТ, Хс) не превышала пороговых значений традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [17]. Фактические значения СПВ статистически значимо превышали должные (СПВ должн. 7,58 (7,12; 8,24) м/с), $p = 0,013$. При исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР) были выявлены низкие значения временных и частотных показателей как при фоновой записи, так и в ортостазе (табл. 2), что свидетельствовало о снижении вегетативных влияний на сердечный ритм и несбалансированной реакции вегетативной нервной системы (ее ареактивность) в ответ на ортостатическую пробу.

Показатели ВСР больных, находящихся на гемодиализе

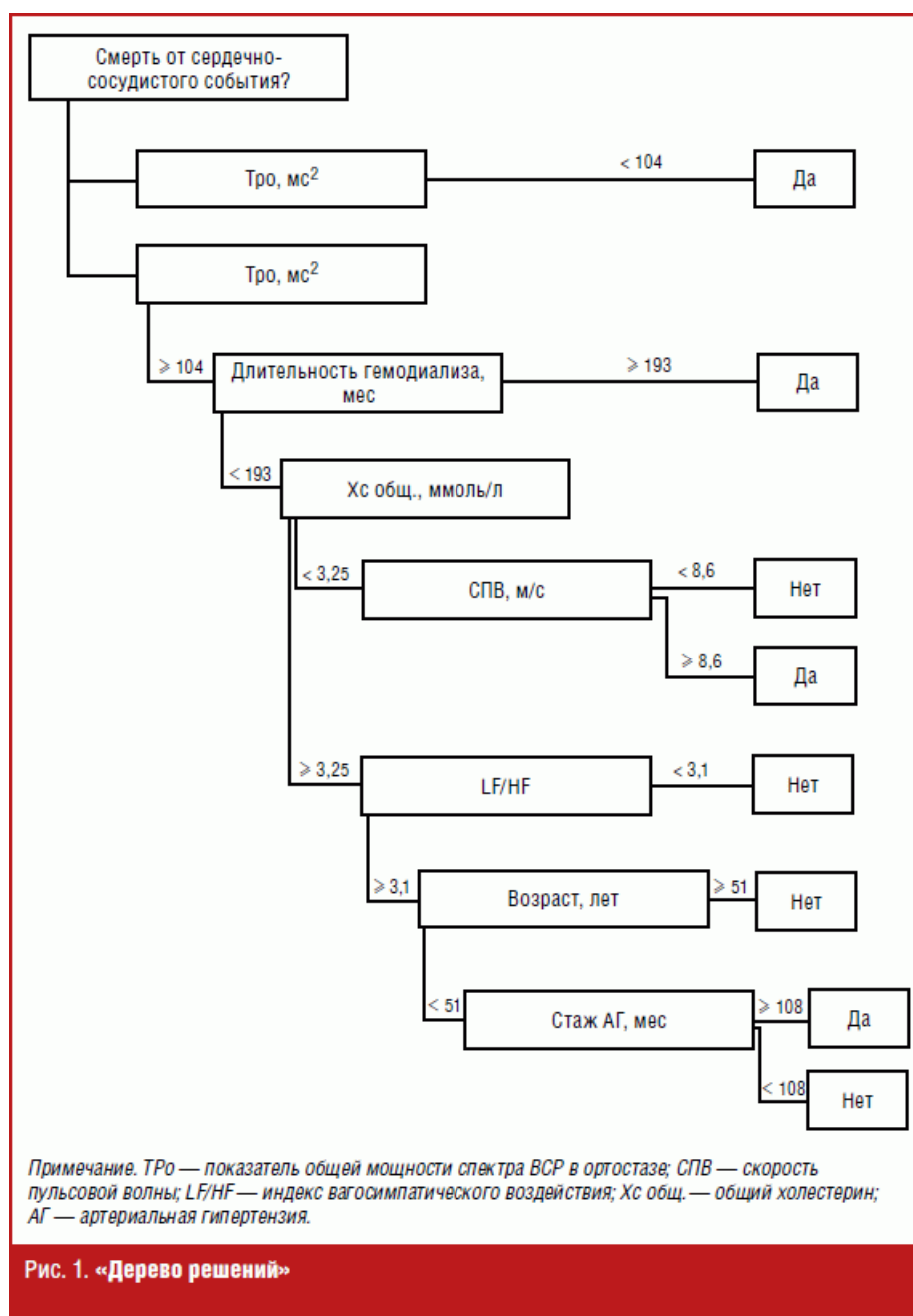
Таблица 2

Параметры ВСР	Фоновая запись	Ортостаз
SDNN, мс	20,0 (14,0; 25,0)	22,0 (12,0; 29,0)
RMSSD, мс	12,0 (8,0; 18,0)	10,0 (5,0; 18,0)
pNN50, %	0,0 (0,0; 0,61)	0,0 (0,0; 0,72)
K30/15	-	1,03 (1,01; 1,08)
TP, мс ²	433 (211; 760)	578 (184; 888)
HF, мс ²	68,6 (27,8; 184)	27 (11,7; 139)
LF, мс ²	104 (50,5; 215)	86,4 (34; 208)
VLF, мс ²	241 (132; 366)	347 (162; 630)
LF/HF	1,60 (0,71; 3,11)	2,51 (1,18; 4,45)

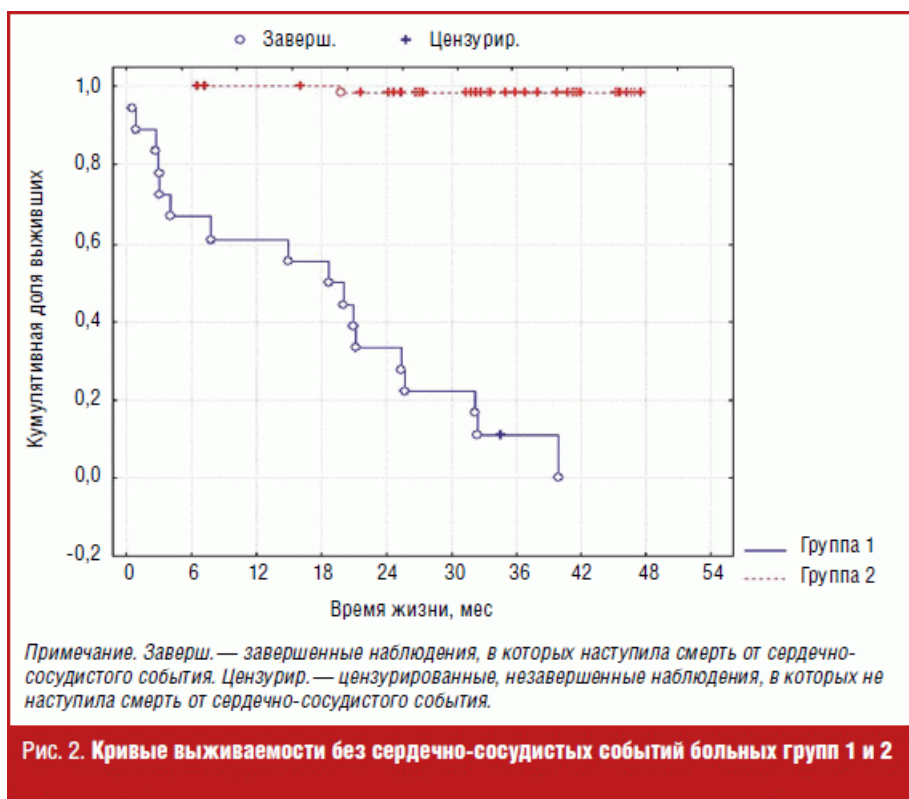
Примечание. SDNN (standard deviation of the NN interval) — стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов R-R (N-N); RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N; pNN50, % — процент (доля) последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс; K30/15 — отношение минимального значения (R-R15) к максимальному (R-R30) от начала ортостатической пробы. TP (total power) — показатель общей мощности спектра ВСР; HF (high frequency) — высокочастотный компонент спектра; LF (low frequency) — низкочастотный компонент спектра; VLF (very low frequency) — очень низкочастотный компонент спектра; LF/HF — индекс вагосимпатического воздействия.

В процессе наблюдения за пациентами в течение 4 лет умерло 28 (33,7%) больных. В структуре причин смерти преобладали сердечно-сосудистые события (60,7%): острое нарушение мозгового кровообращения (25%), внезапная сердечная смерть (21,4%), острый инфаркт миокарда (14,3%).

Для выявления закономерностей возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий в исследуемой группе использован метод построения «дерева решений», алгоритм С 4.5, позволяющий в наглядной форме представлять закономерности влияния клинических и лабораторно-инструментальных показателей на возникновение сердечно-сосудистых событий (рис. 1) [16].



Наиболее значимыми показателями, оказывающими влияние на прогноз и, вследствие этого, вошедшими в «дерево решений», стали возраст, длительность гемодиализа, стаж АГ, Хс, СПВ, а также ряд параметров ВСР, в зависимости от полученных значений и сочетания которых больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий и показателем общей мощности спектра ВСР в ортостазе (ТРо) менее 104 мс² — подгруппа 1; с показателем ТРо более 104 мс², но находившиеся при этом на ГД более 193 месяцев, — подгруппа 2; находившиеся на ГД менее чем 193 месяца, с показателем ТРо более 104 мс², но со значением Хс менее 3,25 ммоль/л и показателем СПВ более 8,6 м/с — подгруппа 3; находившиеся на ГД менее чем 193 месяца, с показателем ТРо более 104 мс², значением Хс более 3,25 ммоль/л, но при этом со значением индекса вагосимпатического воздействия (LF/HF) более 3,1 и в возрасте моложе 51 года, стажем АГ более 108 месяцев — подгруппа 4. Пациенты, не вошедшие в группу 1 согласно «дереву решений», были отнесены к группе 2. Анализ сравнительной выживаемости больных, отнесенных к группе 1, по отношению к больным группы 2 представлен на рис. 2.



Согласно проведенному анализу, однолетняя выживаемость в группе 1 составила 61%, двухлетняя — 33%, трехлетняя — 11%, четырехлетняя — 0%, максимальный срок наблюдения в группе 3,3 года. Однолетняя выживаемость в группе 2 составила 100%, двух-, трех- и четырехлетняя — 98%. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Проведенный сравнительный анализ позволил предложить метод прогнозирования фатального сердечно-сосудистого события в виде формирования условий, включающих прогностически значимые параметры, их сочетания и диапазоны значений, при наличии которых у больных, находящихся на ГД, наступают фатальные сердечно-сосудистые события (табл. 3).

Проверка метода прогнозирования (проверка условий) фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5				Таблица 3
Условие	Показатель	Значение	Смерть от сердечно-сосудистых событий, прогноз/факт	
1	ТРо, мс^2	< 104	6/5	
2	ТРо, мс^2	≥ 104	3/32	
	Стаж ГД, мес	≥ 193		
3	ТРо, мс^2	≥ 104	5/5	
	Стаж ГД, мес	< 193		
	Хс, ммоль/л	$< 3,25$		
	СПВ, м/с	$\geq 8,6$		
4	ТРо, мс^2	≥ 104	4/4	
	Стаж ГД, мес	< 193		
	Хс, ммоль/л	$\geq 3,25$		
	LF/HF	$\geq 3,08$		
	Возраст, лет	< 51		
	Стаж АГ, мес	≥ 108		

В соответствии с условием 1, неблагоприятный прогноз имеют больные, находящиеся на ГД, при значении параметра ТРо менее 104 мс^2 . Если показатель ТРо имеет величину, равную или большую 104 мс^2 , то на прогноз начинает оказывать влияние ряд других факторов, прогностически неблагоприятное сочетание которых отражают условия 2, 3 и 4. В соответствии с условием 2, больные, находящиеся на ГД более 193 месяцев, имеют плохой прогноз, даже при значении ТРо более 104 мс^2 . Между тем для больных, находящихся на ГД менее 193 месяцев, неблагоприятным является сочетание низких значений общего Хс (менее $3,25 \text{ ммоль/л}$) и повышения СПВ более $8,6 \text{ м/с}$ (согласно условию 3). В соответствии с условием 4, при значении Хс выше $3,25 \text{ ммоль/л}$, прогностически значимыми факторами становятся возраст моложе 51 года при стаже АГ более 108 месяцев и повышенные значения индекса вагосимпатического воздействия при фоновой записи ВСР (LF/HF) более 3,1, обусловленного усилением симпатических влияний.

При проверке достоверности предложенного метода прогнозирования, среди обследованных пациентов условию 1 соответствовали 6 человек, к моменту завершения исследования все они умерли, при этом 5 — от сердечно-

сосудистых событий. Все больные, параметры которых соответствовали условиям 2, 3 и 4, умерли от сердечно-сосудистых событий. Следовательно, из 18 больных, умерших от сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения, 17 были распознаны правильно.

Таким образом, предложенный метод позволяет с достаточно высокой точностью прогнозировать смерть от сердечно-сосудистого события у больного с ХБП 5-й стадии (ХБП С5), находящегося на ГД, в зависимости от диапазона значений и сочетания показателей ВСР, СПВ, значений Хс, а также возраста, продолжительности диализной терапии и стажа АГ.

Обсуждение

Прогнозирование сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, по-прежнему остается нерешенной проблемой, поскольку влиянием «традиционных» факторов риска не всегда удается объяснить высокий кардиоваскулярный риск. Вышеописанный метод прогнозирования позволил выявить связь наступления фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, с показателями ВСР, СПВ, Хс, а также возраста, продолжительности ГД и стажа АГ: из 18 пациентов, умерших от сердечно-сосудистых событий за период наблюдения, 17 были правильно распознаны при применении разработанных условий. При этом значения Хс не превышали общепринятого порогового значения, что подтверждает исследования К. Kalantar-Zadeh, в которых продемонстрирована прямая связь между низкими значениями Хс и сердечно-сосудистой смертностью больных, находящихся на ГД [9]. Исследования Y. Liu и J. Coresh также подтвердили ассоциацию повышенного уровня Хс с более низким уровнем смертности у пациентов на гемодиализе, однако данное утверждение было верным только у пациентов, имевших признаки воспаления и белково-энергетической недостаточности, а у больных без этих признаков высокий уровень Хс был предиктором смерти и сердечно-сосудистых событий [10]. Кроме того, в ряде крупных исследований было продемонстрировано, что применение статинов у больных на программном гемодиализе не оказывает влияния на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий, несмотря на снижение уровня Хс в сыворотке крови в результате их воздействия [11].

В целом прогнозирование сердечно-сосудистой смертности у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, является основанием для разработки мероприятий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска у данной когорты больных с учетом функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, а также оптимизации терапии, с целью повышения выживаемости и улучшения отдаленных результатов ЗПТ. При этом использование неинвазивных и доступных в реальной клинической практике методов диагностики для оценки состояния сердечно-сосудистой системы является наиболее предпочтительным при обследовании популяции больных с ХБП С5, находящихся на ГД.

Выводы

1. С целью прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, в дополнение к стандартному клиническому обследованию целесообразно включать исследование ВСР с выполнением функциональной ортостатической пробы и определение СПВ, с учетом представленных выше условий.
2. Применение предложенного метода прогнозирования фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, может способствовать повышению эффективности мер профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Литература

1. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective [Electronic resource]/Fresenius Medical Care Italia. URL: <http://www.vision-fmc.com/!pazienti-esrd.html>.
2. Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Ч. 1 // Нефрология и диализ. 2015. Т. 17, № 3. Прил. С. 5–111.
3. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [Electronic resource]/National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2013. URL: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
4. Vanholder R. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20 6. № 6. P. 1048–1056.
5. De Jager D. J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis // JAMA. 2009. Vol. 302, № 16. P. 1782–1789.
6. Cheung A. K. et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study // Kidney Int. 2004. Vol. 65, № 6. P. 2380–2389.
7. Landray M. J. et al. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38, № 3. P. 537–46.
8. Shlipak M. G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. 2005. Vol. 293, № 14. P. 1737–1745.

9. *Kalantar-Zadeh K. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // Kidney Int. 2003. Vol. 63, № 3. P. 793–808.*
10. *Liu Y. et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition // JAMA. 2004. Vol. 291, № 4. P. 451–459.*
11. *Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Основы кардиоренальной медицины / Под ред. Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 256 с.*
12. *Palmer S. C. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Issue 9. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004289.pub5/pdf>.*
13. *Бунова С. С., Михайлова Л. В., Билевич О. А., Исупова О. Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 109, № 2. С. 27–30.*
14. *Семенкин А. А. и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // Терапевтический архив. 2007. № 9. С. 54–59.*
15. *Дрокина О. В., Новиков А. И., Чиндарева О. И., Темченко Т. В., Нечаева Г. И. Семенкин А. А., Живилова Д. А., Новиков Ю. А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России. Способ определения должных значений скорости пульсовой волны [Электронный ресурс]: пат. 2553924. Рос. Федерация. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2553924.html>.*
16. *Murthy S. K. Automatic construction of decision trees from data: A multi-disciplinary survey // Data Mining and Knowledge Discovery. 1998. Vol. 2, № 4. P. 345–389.*
17. *Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC/Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. 2014. № 1 (105). С. 7–94.*

О. А. Билевич*¹, кандидат медицинских наук
Н. В. Овсянников*, доктор медицинских наук
Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук
Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор
О. М. Куликова**, кандидат технических наук

*** ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск**

**** ФГБОУ ВО СибАДИ, Омск**

¹ Контактная информация: bilewich@mail.ru

Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе/ О. А. Билевич, Н. В. Овсянников, Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева О. М. Куликова

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2018; Номера страниц в выпуске: 6-9

Теги: ортостатическая проба, хроническая болезнь почек