

Бабаев Ф.Г., Тилеков Э.А., Гусейнов Х.М.

**ЖАШ КУРАГЫНА ЖАРАША ГЕМОДИАЛИЗ МЕНЕН ДАРЫЛАНЫП ЖАТКАН
БЕЙТАПТАРДА БӨЙРӨКТҮН ТЕРМИНАЛДЫК НАЧАРЛАШЫ**

Бабаев Ф.Г., Тилеков Э.А., Гусейнов Х.М.

**ТЕРМИНАЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ
НА ГЕМОДИАЛИЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

F.G. Babaev, E.A. Tilekov, Kh.M. Guseinov

**STAGE RENAL DISEASE IN HEMODIALYSIS PATIENTS
DEPENDING ON AGE**

УДК: 616.61-008.64-036.12 -085.38

Бул макалада гемодиализде дарыланып жаткан жаштардын жана орто курактагы бейтаптарды эске алуу менен жүргүзүлгөн изилдөөнүн жыйынтыктары, терминалдык өнөкөт бөйрөктүн ишинин начарлашынын кесепетине оруулардын жаштыгынын таасири көрсөтүлгөн. Артериялык кан басымдын көтөрүлүшү башка терс көз каранды болгондугу, бул гипертониянын катаалдыгын кайтарым систоликалык, диастолдук жана орто артериалдык кан басымды изилдөөнүн натыйжалары берилген.

Негизги сөздөр: бөйрөктүн терминалдык начарлашы, өнөкөт бөйрөк оорусу, гемодиализ, кан басымы.

В данной работе представлены результаты исследования больных, получающих лечение на хроническом гемодиализе, с доминирующим представителем лиц молодого и среднего возраста, получены данные о влиянии возраста на развитие основных осложнений терминальной хронической почечной недостаточности. Показано, что выраженность артериальной гипертензии имеет обратную зависимость от возраста больных на гемодиализе, который является независимым предиктором уровня систолического, диастолического и среднего артериального давления.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гемодиализ, артериальное давление.

This article presents the results of a study in patients receiving chronic hemodialysis treatment, with the dominant representation of the young and middle-aged persons received data on the effect of age on the development of the main complications of terminal chronic renal failure. It is shown that the severity of hypertension is inversely related to the age of patients on dialysis, which is an independent predictor of systolic, diastolic, and mean arterial pressure.

Key words: end-stage renal failure, chronic kidney disease, hemodialysis, blood pressure.

Актуальность проблемы. Хроническая болезнь почек является важной медицинской и социальной проблемой современной медицины (Томилина Н.А., 1998; Ткалич Л.М. и соавт., 2006; Zoccali C., Mallamaci F., 2012; Kolesnyk M. et al., 2014). Количество больных с терминальной хронической почечной недостаточностью увеличивается быстрыми темпами (Locatelli F. et al., 2000; Agarwal R et al., 2012). Развитие технологий заместительной почечной терапии привело к значительному повышению качества гемодиализа и увеличению продолжительности жизни больных с терминальной почечной недостаточностью (Locatelli F. et al., 2000).

Вместе с тем, основной причиной сокращения продолжительности жизни данной категории больных являются сердечно-сосудистые заболевания, риск которых у пациентов с патологией почек, в целом, значительно выше, чем в общей популяции и резко увеличивается при развитии терминальной недостаточности органа (Белов В.В., Ильичева В.В., 2006; Беляев А.В., 2007; Джавадзаде М.Д., Гамидов И.М., Бабаев Ф.Г., 2007; Locatelli F. et al., 2000).

Вместе с тем, представленные данные о возрастных аспектах течения терминальной почечной недостаточности носят, в основном, спорадический характер и практически отсутствуют работы, в которых целенаправленно и систематически на одном и том же контингенте больных была бы исследована клиническая и прогностическая роль возраста в развитии осложнений уремии и выживаемости больных на гемодиализе. Дальнейшее увеличение эффективности заместительной почечной терапии является одной из наиболее важных задач современной нефрологии (Locatelli F. et al., 2000). Поэтому, изучение изложенных выше возрастных аспектов течения терминальной почечной недостаточности у больных на гемодиализе необходимо не только для углубления теоретического понимания закономерностей развития и прогрессирования осложнений уремии, но и имеет важное практическое значение. Расширение знаний о клиническом и прогностическом значении возраста может позволить более точно проводить стратификацию рисков и модифицировать лечебную тактику в зависимости от принадлежности к той или иной возрастной группе, тем самым, создавая условия для улучшения выживаемости и качества жизни диализной популяции больных. Другой важный практический аспект, связанный с актуальностью выполнения представляемой работы связан с тем, что в большинстве исследований основное внимание уделяют аспектам диализной терапии у лиц пожилого возраста, а средний возраст изучаемых когорт достаточно высок. Вместе с тем, в диализной популяции преобладают лица молодого и среднего возраста (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2004), которые являются наиболее перспективным контингентом в отношении продления жизни, медицинской и социальной реабилитации на фоне заместительной почечной терапии.

Цель исследования. Изучить влияние возраста на различные аспекты течения и прогноз терминальной хронической почечной недостаточности у больных на гемодиализе

Материалы и методы исследования. В исследование включено 255 больных, получавших лечение хроническим гемодиализом (ГД). Средняя длительность ГД составила 66 ± 53 мес (62 ± 49 мес, 95%-доверительный интервал (ДИ) 55 ± 68 мес.), получали бикарбонатный ГД. Соотношение лиц мужского и женского пола – 59,0% /41,0%. У большинства пациентов первичная почечная патология была представлена хроническим гломерулонефритом (ХГН) (66,0%), поликистоз почек был у 8,0%, аномалии развития мочевых путей - у 7,0%, хронический первичный пиелонефрит - у 3,0%, амилоидоз - у 3,0% и сахарный диабет - у 2,5%. Средний возраст пациентов составил 42.9 ± 12.7 лет (19-73 года, 95%-ДИ 41.4-44.5 года). Выделяли 3 возрастные группы: лица молодого возраста (19-44 года) - 148 (58,0%), среднего возраста (45-59 лет) - 77 (30,2%), пожилого возраста (60-74 года) - 30 (11,8%).

Методика исследования включала ретроспективный анализ течения терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) на ГД в общей группе больных и проспективное наблюдение в течение 43 месяцев за пациентами, вошедшими в исследование с января 2010 г (n=205).

Для статистической обработки материала применяли стандартный пакет прикладных статистических программ SPSS 12.0.

Результаты и обсуждение. Возраст и развитие изменений сердечно-сосудистой системы у больных на ГД. Сравнительный анализ систолического артериального давления, диастолического артериального давления, артериального давления (среднее) и пульсового артериального давления САД, ДАД, АД_{ср} и ПАД позволил установить, что АД (за исключением ПАД) имеет более низкие значения в группе больных пожилого возраста, а наиболее высокие – среди лиц молодого возраста. Значения АД в группе больных 45-59 лет имели промежуточные значения (все $p(ANOVA) < 0,01 - 0,001$).

Корреляционный анализ подтвердил, что общая закономерность заключается в том, что с увеличением возраста больных на ГД цифры САД, ДАД и АД_{ср} снижаются. Выявлена отчетливая и высоко достоверная отрицательная зависимость между этими показателями и текущим возрастом пациентов (все $p < 0,001$). Множественный регрессионный анализ показал, что возраст является одним из независимых предикторов уровня АД_{ср}, а также ДАД и САД, наряду с длительностью диализной терапии и процедуры ГД, диаметром аорты и $Ca \cdot P$ ($\Delta^2 = 0,324$, $p = 0,0001$). ПАД определялось только длительностью лечения ГД ($\beta = -0,3$, $p = 0,00002$), средней продолжительностью процедуры ГД ($P = -0,19$, $p = 0,008$) и $Ca \cdot P$ ($P = 0,2$, $p = 0,005$).

Не было достоверных отличий в ИММЛЖ в разных возрастных группах, за исключением достоверно более высоких значений этого показателя в

группе больных мужского пола в возрасте 18-44 года в сравнении с лицами старших возрастных групп. По данным корреляционного анализа было также подтверждено отсутствие зависимости между ИММЛЖ и возрастом больных обследованной группы ($r = -0,12$, $p = 0,1$). Также не обнаружили отличий в абсолютных значениях толщине МЖП и ЗСЛЖ. В исследуемых возрастных группах МЖП составила, соответственно, $1,3 + 0,3$ см, $1,3 \pm 0,3$ см, $1,4 \pm 0,3$ см, ЗСЛЖ – $1,3 + 0,2$ см, $1,2 \pm 0,3$ см, $1,3 \pm 0,3$ см. Достоверно не отличалась и средняя ОТСЛЖ в разных возрастных группах.

Возраст больных на ГД имел достоверную положительную связь с максимальной скоростью кровотока в проекции аортального клапана по данным корреляционного анализа $r = 0,31$, $p = 0,008$, $n = 73$). С увеличением возраста увеличивалась распространенность утолщения аорты по данным УЗИ: в возрастной группе 19-44 года у 57,0%, у лиц среднего возраста - у 67,0%, среди пожилых пациентов - у 86,0%. Как среди мужчин, так и среди женщин возраст является единственным независимым фактором, определяющим размеры аорты ($\Delta^2 = 0,177$, $p = 0,0007$ и $R^2 = 0,101$, $p = 0,036$). Таким образом, возраст больных, получающих лечение ГД, является важным фактором, опосредующим процессы ремоделирования крупных артериальных сосудов.

Среди лиц молодого возраста (<45 лет) 57,4% имели признаки утолщения клапанов, 66,7% - в группе среднего возраста (45-59 года) и 86,4% - в группе пожилых больных (>60 лет) ($p(ANOVA) = 0,03$). Еще более четко выраженная зависимость от возраста была обнаружена для развития кальцификации клапанов сердца. В группе больных с возрастом от 18 до 44 лет доля лиц с сонографическими признаками кальцификации клапанов составила 12,9%, от 45-59 лет - 39,7%, а в группе 60-74 лет более чем у половины пациентов (54,5%) ($p(ANOVA) = 0,0001$). Относительный риск (ОР) развития кальцификации клапанов сердца увеличивается в 9,6 раз у лиц в возрасте 45 лет и старше по сравнению с больными молодого возраста (95% ДИ 2,9831,05).

Среди лиц в возрасте до 45 лет клинические и ЭКГ признаки ИБС были обнаружены только в 11% случаев, в то время как в группе больных 45-59 лет - у 61%, а в старшей возрастной группе - у 77% ($\chi^2 = 82,3$, $p = 0,00001$). ИМ был зарегистрирован у 5,5% лиц молодого возраста, 12,7% лиц в возрасте 45-59 лет и у 14,8% больных в возрастной группе 60-74 лет при отсутствии достоверности в различиях ($F = 4,59$, $p = 0,1$). Множественное пошаговое регрессионное моделирование показало, что только возраст (или принадлежность к более старшим возрастным группам) является единственным независимым предиктором данной патологии. Риск развития ИБС увеличивался в среднем на 14,2% (95% ДИ 9,3-19,4%) с увеличением возраста больного на 1 год. ОР развития ИБС составил 22,3 среди пациентов в возрасте >45 лет в сравнении с лицами молодого возраста (95% ДИ 8,8 -56,7).

Доля выраженной СН (3-4 СТ.НУНА) среди молодых больных составила 35.1%, достоверно не отличаясь от лиц старшей возрастной группы - 44.5% ($p=0.28$), но была достоверно выше чем в группе лиц в 45-59 лет - 17.3% ($p=0.009$). ОР развития 3-4 степени СН в группе лиц 19-44 лет был таким же как у лиц в возрасте 60-74 лет (0.92, 95% ДИ - 0.79-1.06), а в сравнении с лицами среднего возраста составил 1.31 (95% ДИ - 1.07-1.53). Наибольшие значения ФВ также наблюдали в группе больных 45-59 лет ($66\pm 3\%$). При этом, у лиц в возрасте 18-44 лет ФВ была достоверно меньше ($60\pm 2\%$). Недостоверно ниже этот показатель был среди пожилых больных ($62.5\pm 4\%$). ИММЛЖ был единственным независимым предиктором вариаций ФР в обследованной группе при мультивариантном анализе ($B=-0.05$, $R^2=0.12$, $p=0.0002$).

Выраженность анемии в разных возрастных группах больных на ГД. Исходные (в начале проспективного наблюдения) уровни показателей красной крови достоверно не отличались. Также не было существенных различий в средних за время наблюдения уровнях НЬ и Эр.

К концу проспективного наблюдения во всех возрастных группах отмечали прирост уровня НЬ и Эр, которой был достоверно выше среди больных в возрасте 45-59 лет в сравнении с более молодыми лицами. Мультивариантный статистический анализ показал, что возраст не является значимым предиктором уровня НЬ. Основными факторами, влияющими на этот показатель являются длительность диализной терапии ($p=0.0011$) и время процедуры ГД ($p=0.0041$).

Возрастные аспекты качества жизни у пациентов на ГД. Отмечено достоверное снижение с возрастом субъективной оценки способности выдерживать физические нагрузки (PF) ($p=0,011$) и общего состояния здоровья ($p=0,004$). В группе больных молодого возраста ниже степень выраженности болевого синдрома и ограничивающего влияния боли на повседневную деятельность (BP) ($p=0,013$). Все эти показатели имеют отношение к суммарной оценке физического здоровья, которая была наиболее высокой в группе лиц молодого возраста, затем имея отчетливую тенденцию к снижению ($p=0,022$). В то же время, суммарная удовлетворенность ГД больных своим психическим здоровьем в меньшей степени подвержена возрастному изменению ($p=0,16$). Корреляционный анализ позволил установить, что в обследованной группе больных возраст имеет тесные, обратные и высоко достоверные связи со всеми показателями, отражающими КЖ (все p от 0,033 до 0,001), за исключением влияния эмоционального состояния на повседневную деятельность.

В число основных предикторов сохранности физического здоровья в результате пошагового множественного регрессионного моделирования вошли возраст ($P=-0,36$, $p=0,0001$), альбумин сыворотки крови ($\beta=0,2$, $p=0,03$) и Ca^*P ($p=-0,19$, $p=0,042$). Возраст также вошел в число основных предикторов субъективной оценки психического здоровья 0.218,

$p=0,029$), наряду с длительностью диализной терапии и средним уровнем НЬ.

Суммарный показатель физического здоровья (СПФЗ) был одним из независимых предикторов выживаемости у лиц молодого возраста на ГД ($Exp(B)=0.991, 95\%$ ДИ 0.984-0.999, $p=0.023$). В то же время в группе больных старшего возраста ни один из параметров КЖ не был достоверно связан с риском смерти, включая и СПФЗ ($Exp(B)=0.995$, 95.0% ДИ 0.982 -1.011, $p=0.23$).

Влияние возраста на Са-Р метаболизм и костные осложнения почечной недостаточности у больных на ГД. Корреляционный анализ показал наличие сильной прямой связи между возрастом и содержанием Са в сыворотке крови (Ядирсона $O=27$, $p<0.001$), более слабые и обратные взаимоотношения между возрастом и концентрацией Р (Я пирсона[^]ОЛЗ, $p=0.029$), а также возрастом и активностью ЩФ (Я пирсона[^]0-14, $p=0.036$). Концентрация РТН от возраста не зависела (Я пирсом[^] -0.0902 $p=0.41$).

Множественный пошаговый мультиномиальный логистический регрессионный анализ показал, что только возраст больных и длительность ГД являются независимыми предикторами, способствующими развитию остеопении. ОР развития выраженной остеопении возрастал в среднем на 16% с каждым годом жизни (95% ДИ для $Exp(B)$ 2.9-31, $p=0.015$). Возраст в число клинических факторов, связанных с развитием рентгенологической картины гиперпаратиреоза, не вошел. Риск гиперпаратиреоза достоверно увеличивался у больных на ацетатном ГД ($Exp(B)=23.2$), при увеличении сроков лечения ($Exp(B)=1.023$) и при росте сывороточной концентрации Са ($Exp(B)=18.7$).

Возраст и показатели питания больных на ГД. Корреляционный анализ показал высоко достоверную положительную связь возраста и окружности плеча ($K0.450$, $p=0,001$), ИМТ ($\gamma <0,492$, $p=0,001$) и процента отклонения «сухой» массы тела от идеальной ($\gamma=0,433$, $p<0,001$) с возрастом. В то же время лабораторные маркеры стабильности нутриционного статуса – альбумин и абсолютное содержание лимфоцитов - достоверно от возраста не зависели ($\gamma=-0,040$, $p=0,622$ и $\gamma=-0,030$, $p=0,677$). Корреляционная связь степени выраженности БЭН и возраста была обратной ($\gamma=-0,246$, $p=0,003$). У 13,2% больных в возрасте <45 лет БЭН достигала выраженной (2-й) степени. В то же время ни у одного пациента из старшей возрастной группы выраженной БЭН определено не было ($p=0,007$). Логистический регрессионный анализ позволил установить, что возраст является достоверным предиктором развития выраженной БЭН после корректировки модели на пол, тип ГД и его сроки, АД, наличие ИБС, уровень альбумина и лимфоцитов. Увеличение возраста на 1 год снижает риск развития выраженной БЭН на 12,4% (95,0%-ДИ для $Exp(B)$ 1,5-24,3, $p=0,025$). Подобная зависимость с учетом представленных данных может быть объяснена увеличением ИМТ за счет большей выраженности подкожной жировой клетчатки у лиц старших возрастных групп.

Возраст и выживаемость больных на гемодиализе. Из известных причин смерти среди обследован-

ных больных сердечно-сосудистая патология составляла 75,9%, а из них 51,9% приходилось на долю СН. Аналогичные соотношения сохранялись и для лиц молодого возраста. При ретроспективном и проспективном анализе кумулятивная выживаемость (КВ) была достоверно ниже ($p=0,02$) среди лиц, которым ГД был начат в возрасте 60 лет и старше. Достоверных же различий при анализе кривых дожития между группами больных возраст которых варьировал в диапазоне 19-44 лет и 45-59 лет на протяжении ретроспективного анализа долгосрочной КВ (до 250 мес.) и проспективной краткосрочной выживаемости (43 мес.), не было (Log Rank тест $p=0,29$ и $p = 0,94$ соотв.).

Более четко возрастные различия прослеживались при раздельном анализе проспективной КВ в группе с достаточно высоким качеством диализной терапии: лица в возрасте 19-44 лет имели более высокую выживаемость (93,0%), 45-59 лет – промежуточную (75,0%), а 60-74 лет – наиболее низкую (49,0%) ($\Gamma=11-44$) $p=0,003$).

Влияние возраста больных на КВ нивелировалось при снижении качества диализной терапии за счет меньшей продолжительности процедур ГД ($10,1 \pm 2,2$ и $12,5 \pm 1,39$ час/нед, $p<0,001$); низких показателей КТ/V ($1,06 \pm 0,18$ и $1,34 \pm 0,16$, $p<0,001$) и URR ($56,3 \pm 6,5$ и $66,0 \pm 4,7$ %, $p<0,001$); более выраженной АГ (АДср 118 ± 14 и 100 ± 17 мм.рт.ст., $p=0,005$) и фосфатемии ($2,68 \pm 0,53$ и $2,20 \pm 0,47$ ммоль/л, $p<0,001$); снижения Са ($2,05 \pm 0,22$ и $2,35 \pm 0,27$ ммоль/л, $p<0,001$) и НЬ ($78,5 \pm 14,9$ и $83,3 \pm 16,2$ г/л, $p<0,001$).

Регрессионный анализ рисков смерти (модель Кокса) показал, что только возраст в начале лечения ГД ($p=0,021$), АДср ($p<0,001$), НЬ ($p<0,001$) и объем УФ ($p<0,001$) являются достоверными и независимыми предикторами долгосрочной выживаемости при ретроспективном ее анализе. При этом увеличение возраста пациента, начинающего ГД, на 1 год приводило к увеличению риска смерти, в среднем, на 1,8%. Возраст сохранял свое независимое прогностическое значение при аналогичном анализе проспективно наблюдавшейся в течение 43 месяцев группы больных. Среднее увеличение риска смерти с увеличением возраста пациента на 1 год составило 3,1% ($p=0,009$).

Выводы:

1. Возраст больных на гемодиализе имеет обратную связь с уровнем систолического, диастолического и среднего АД, являясь одним из наиболее важных факторов, определяющих выраженность артериальной гипертензии.

2. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, возраст является независимым предиктором развития ИБС, кальцификации клапанов сердца и ремоделирования аорты.

3. В обследованной группе больных, получающих лечение гемодиализом, риск развития выраженной сердечной недостаточности у лиц молодого

возраста, сопоставим с таковым у пожилых пациентов и выше чем у лиц в возрасте 45-59 лет.

4. Возраст не оказывает существенного влияния на развитие гипертрофии и тип ремоделирования левого желудочка, выраженность анемии и вторичного гиперпаратиреоза у больных на гемодиализе.

5. Уровень кальцемии прямо зависит от возраста диализных пациентов, связь возраста и фосфатемии обратная; увеличение возраста, длительности лечения гемодиализом и снижение уровня альбумина являются независимыми факторами риска развития выраженной остеопении.

6. В исследованной популяции больных на гемодиализе с возрастом снижается риск развития выраженной белково-энергетической недостаточности, за счет увеличения объема жировой ткани.

Литература:

1. Белов В.В., Ильичева В.В. Динамика показателей хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек при почечно-заместительной терапии. Журнал «Нефрология», т.10, №1, 2006. - С. 35-39.
2. Беляев А.Ю. Современные тенденции в создании сосудистого доступа для гемодиализа. Журнал «Нефрология и диализ», т.9, №4, 2007. - С. 386-391.
3. Бикбов Б.Т. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в РФ в 2001 году (отчет по данным регистра Российского диализного общества). / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина// «Нефрология и диализ» - 2004. - Т.6. - №1. - С. 4-42.
4. Бовкун И.В., Румянцева А.Ш. Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления. Журнал «Нефрология», т.10, №3, 2006. - С. 62-67.
5. Джавадзаде М.Д., Гамидов И.М., Бабаев Ф.Г. Хроническая почечная недостаточность. - Баку, 2007. - С. 176.
6. Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Калюжина Е.В., Гейниц А.А., Калюжин В.В. Факторы, влияющие на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. Журнал «Нефрология», т.10, №1, 2006. - С. 40-45.
7. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности. Материалы Межд. нефрол. симпозиума. - Москва, 1998. - С. 8-9.
8. Фигаров И.Г. Лечение нефрогенной гипертонии при хронической почечной недостаточности. Автореферат дисс. докт. мед. наук. - Баку, 1995. - С. 38.
9. R. Agarwal, A.D. Sinha, M.K. Pappas, T.A. Abraham, G.G. Tegegne. Hypertension in hemodialysis patients treated with Atenolol or Lisinopril : a randomized controlled trial. Nephrol. Dial. Trans. - 2012. - V.29, № 3. - P. 483-485.
10. M.Kolesnyk Noordzij, M.Kolesnyk, M.Kulyzky, K.J. Jager. Renal replacement therapy in Ukraine: Epidemiology and international comparisons. – Clinical Kidney J, 2014, v.7, №3. - P. 330-335.
11. Locatelli F., Pontoriero G., Del Vecchio L., Conte F. Technical economic management models in dialytic treatment an evolving reality. The Italian experience. // J. Nephrol. - 2000. - №13. - P. 45-50, 121.
12. Zoccali C., Mallamaci F. Cardiovascular protection by blockade in hypertensive hemodialysis patients. - Nephrol. Dial. Trans. 2012. - v. 29. № 3. - P. 672 -681.

Рецензент: к.м.н., доцент Сыдыков А.С.