

На правах рукописи

БАБАРЫКИНА
Елена Викторовна

**ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ
ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ**

14.00.48 - нефрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2004

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
Владимир Александрович Добронравов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Надежда Дмитриевна Савенкова

доктор медицинских наук, профессор
Александр Николаевич Шишкин

Ведущее учреждение: Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования

Защита диссертации, состоится «___» _____ 2004 года, в
«___» часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.090.01 при
Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени
академика И.П.Павлова (197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.6/8)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова.

Автореферат разослан «___» _____ 2004 года.

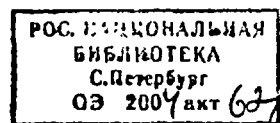
Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Т.В.

Антонова

Актуальность проблемы. Хроническая болезнь почек является важной медицинской и социальной проблемой современной медицины (Nissensc AR, и соавт., 2001; Coresh J. и соавт., 2003). Количество больных с терминальной хронической почечной недостаточностью увеличивается быстрыми темпами (Locatelli F. и соавт, 2000; United States Renal Data System, 2000, Lysaght ML, 2002). Развитие технологий заместительной почечной терапии привело к значительному повышению качества гемодиализа и увеличению продолжительности жизни больных с терминальной почечной недостаточностью (Locatelli F. и соавт., 2000). Вместе с тем, основной причиной сокращения продолжительности жизни данной категории больных являются сердечно-сосудистые заболевания (United States Renal Data System, 2000), риск которых у пациентов с патологией почек, в целом, значительно выше, чем в общей популяции и резко увеличивается при развитии терминальной недостаточности органа (Branner F.P. и соавт , 1998; Locatelli F. и соавт., 1998; Levey A.S., Eknoyan G.,1999; Locatelli F. и соавт., 2000; Collins A.J. и соавт., 2001). Особенностью формирования сердечно-сосудистых рисков у больных с терминальной почечной недостаточностью в сравнении с «непочечными» больными является отчетливая возрастная зависимость. Соотношение рисков заболеваемости и смертности от болезней сердца и сосудов у больных в возрасте 25-34 лет на гемодиализе и в общей популяции наиболее высокое и прогрессивно снижается в старших возрастных группах (Sarnak M.J., Levey A.S., 1999). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у диализных пациентов является основным фактором, определяющим снижение эффективности заместительной почечной терапии, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, и связана с присоединением к традиционным факторам риска целого ряда специфических для уремии факторов. Среди них специфические нарушения гемодинамики и метаболизма - персистирование артериальной гипертензии и ремоделирование сосудистого русла, развитие уремической кардиомиопатии, анемия, нарушения кальций-фосфатного метаболизма, кальцификация сосудов и сердца, выраженная гипергомоцистеинемия, оксидативный и воспалительный стресс, нарушения нутриционного статуса (Foley R.N. и соавт., 1995; Foley R.N. et al, 1996; Mailloux L.U. и соавт., 1996; Lubbecke F. и соавт., 1996; Gross MX. и соавт., 1997; Amann K. и соавт., 1997; Besker B.N. и соавт., 1997; Levey A.S. и соавт., 1998; Culleton B.F. и соавт., 1999; Collins A.J. и соавт., 1999; Massy Z.A., 2000; Parfrey P.S., 2000).

Резонно предполагать, что процессы биологического старения организма в той или иной степени модифицируют развитие осложнений хронической уремии. В ряде исследований показано, что увеличение возраста больных на гемодиализе может влиять на развитие артерио- и атеросклероза (London G.M. и соавт., 1996, 1997), сердечной недостаточности (Harnett J.D. и соавт., 1995), кальцификации клапанов сердца (Maher E.R. и соавт. 1987;



Mazzaferro S. и соавт. 1993). Неоднозначны и дискутируются данные о значении возраста в развитии гипертрофии левого желудочка (Palmer B.F., Herrick W.L., 1992; Harnett J.D. и соавт. 1994; Parfrey P.S. и соавт., 1996; Neves P.L. и соавт., 1997; Fathi R. и соавт., 2003), артериальной гипертензии (Salem M.M., 1995; Abdelfatah A.B. и соавт., 2001), анемии (Madore F. и соавт. 1997), нарушений нутриционного статуса (Qureshi A.R. и соавт. 1998; Grzegorzewska A.E., Leander M. 2002), остеодистрофии (Draeke T., Salusky I.B., 2001).

Вместе с тем, представленные данные о возрастных аспектах течения терминальной почечной недостаточности несут, 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. и соавт. 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 российской 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

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние возраста больных терминальной почечной недостаточности на развитие изменений сердечно-сосудистой системы - артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и его ремоделирования, изменений сердечных клапанов и аорты, ИБС, сердечную недостаточность.

2. Установить влияние возраста на выраженность нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костной патологии.
3. Исследовать возрастные аспекты анемии при терминальной почечной недостаточности.
4. Оценить влияние возраста на параметры нутриционного статуса.
5. Провести сравнительный анализ качества жизни в различных возрастных группах и уточнить влияние возраста на параметры, определяющие качество жизни у больных на гемодиализе.
6. Исследовать структуру причин смерти в разных возрастных группах.
7. Определить прогностическое значение возраста больных на гемодиализе в отношении выживаемости и риска смерти, на фоне действия других клинических факторов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Возраст диализных больных является одним из наиболее важных прогностических факторов, определяющих выраженность артериальной гипертензии, ремоделирование артериального русла, развитие ИБС и кальцификации клапанов сердца.
2. Выраженность анемии существенно не зависит от возраста больных на гемодиализе.
3. Возраст не оказывает существенного влияния на метаболические и костные проявления вторичного гиперпаратиреоза, но при этом в значительной мере определяет выраженность остеопении и кальций-фосфатный баланс.
4. Риск развития выраженной белково-энергетической недостаточности в исследованной популяции больных на гемодиализе с возрастом снижается, за счет увеличения массы тела и объема жировой ткани.
5. Физическая и психическая составляющие качества жизни пациентов, получающих лечение гемодиализом, в существенной степени, определяется их возрастом, субъективная оценка физического здоровья у лиц молодого возраста имеет отчетливую связь с выживаемостью.
6. Возраст больных на гемодиализе имеет важное значение в отношении прогноза выживаемости и риска смерти, которое нивелируется при снижении качества данного вида заместительной почечной терапии.

Научная новизна. Впервые на репрезентативной выборке больных, получающих лечение хроническим 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 АД. Впервые на основании мультивариантных методов анализа была установлена прогностическая роль возраста в отношении

развития остеопении, краткосрочной и долгосрочной выживаемости. При этом установлено, что значение возраста как фактора риска смерти нивелируется при снижении качества лечения гемодиализом. Также впервые продемонстрировано, что субъективная оценка физической компоненты качества жизни у лиц молодого возраста, получающих лечение гемодиализом, является независимым предиктором риска их смерти.

Практическое значение работы. В ходе исследования типичной для России по возрастному составу популяции диализных больных было установлено, что, несмотря на ассоциацию возраста с увеличением риска смерти, последний остается высоким среди лиц молодого возраста - наиболее перспективной в отношении продления жизни и реабилитации группы больных на гемодиализе, главным образом, за счет развития сердечно-сосудистой патологии, нарушений питания, кальций-фосфатного обмена. Эти данные в практическом отношении заставляют пересмотреть стратегию ведения этих больных в пользу жесткой системы профилактики и лечения, что имеет значительные перспективы в улучшении выживаемости и качества жизни. В целом, результаты исследования позволяют осуществлять коррекцию потенциально модифицируемых факторов риска с учетом возрастных особенностей. Полученные данные о взаимосвязи показателей качества жизни и риска смерти делают необходимым мониторинг показателей физической компоненты субъективной оценки качества жизни, вместе с основными клиническими показателями у молодых больных на гемодиализе.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений нефрологии и гемодиализа СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова и Областной клинической больницы г.Омска. Основные положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс курса последипломного образования кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.

Связь с планом научных исследований. Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: государственный регистрационный номер 01.2.00 311999, сроки выполнения: начало 01.2001 г., окончание 12.2005 г., наименование работы: «Разработка подходов к дифференцированному применению различных методов терапии ХПН на основе изучения вклада в её развитие иммунных, функциональных и метаболических механизмов».

Апробация работы. Основные результаты и положения работы были представлены в виде докладов и обсуждены на совместных заседаниях кафедры пропедевтики внутренних болезней и НИИ нефрологии СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, на Первом объединенном конгрессе «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии»

(Москва, 2002) ; на V Конгрессе с международным участием «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении», (Москва, 2003), на XI ежегодном Санкт-Петербургском нефрологическом семинаре и V- Балтийской нефрологической конференции (Санкт-Петербург, 2003). Материалы исследования также были представлены на ежегодном конгрессе Европейской Почечной Ассоциации-Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации в 2004 г. (XLI nd Congress of the EDTA. European Renal Association., Lisbon, 2004).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 15 рисунками. Библиографический указатель включает названий 35 работ отечественных авторов и 293 иностранных.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 2 статьи в научных журналах и 10 тезисов докладов на конгрессах и конференциях.

Общая характеристика контингента больных и методов исследования. В исследование включено 255 больных, получавших лечение хроническим гемодиализом (ГД). Средняя длительность ГД составила 66 ± 53 мес (6-249 мес, 95%-доверительный интервал (ДИ) 55-68 мес). 54% получали бикарбонатный ГД, 46% - ацетатный. Соотношение лиц мужского и женского пола - 59% /41%. У большинства пациентов первичная почечная патология была представлена хроническим гломерулонефритом (ХГН) (66%), поликистоз почек был у 8%, аномалии развития мочевых путей - у 7%, хронический первичный пиелонефрит - у 3%, амилоидоз - у 3% 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%), 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 2000 г ($n=205$).

База исходных данных содержала более 250 показателей. Их основные группы представлены ниже:

показатели, характеризующие выраженность тХПН перед началом лечения ГД включали уровень гемоглобина (Hb), эритроцитов (Эр), креатинина, мочевины, средние значения систолического, диастолического, пульсового и среднего АД (САД, ДАД, ПАД и АДср, соответственно)

перед началом ГД, а также длительность наблюдения нефрологом и факт планового или ургентного начала ГД;

показатели, отражающие выраженность анемии: исходный, средний уровень за период наблюдения и динамика Hb, Эр, гематокрита (Ht), лечение препаратами железа, эритропоэтином (ЕРО) и объем гемотрансфузий;

показатели нутриционного статуса: альбумин (А), холестерин (ОХ), абсолютное количество лимфоцитов, антропометрические данные (рост и масса тела, окружность плеча, отклонение массы тела больного от рекомендуемой, индекс массы тела (ИМТ), клиническая степень выраженность белково-энергетической недостаточности (БЭН); у части больных рассчитывали абсолютное и относительное потребление основных питательных веществ;

показатели, отражающие нарушения фосфорно-кальциевого обмена и патологию костей: средние значения за период наблюдения общего кальция (Са), неорганического фосфата (Р), их произведения (Са*Р), активности щелочной фосфатазы (ЩФ), интактного паратгормона (РТН), рентгенографию кистей рук с полуколичественным ее анализом. Регистрировали длительность лечения препаратами Са, дериватами витамина Д₃;

показатели, характеризующие изменения сердечно - сосудистой системы: средние значения за период наблюдения САД, ДАД, ПАД и АДср, размеры полостей сердца, толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), структурные изменения клапанов и аорты, фракция выброса (ФВ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (Devereux R.V. et al., 1986), относительная толщина стенки левого желудочка (ОТСЛЖ);

показатели, отражающие эффективность процедуры ГД: исследование концентрации креатинина до процедуры ГД, мочевины до и после процедуры ГД, объем ультрафильтрации (УФ); эффективность процедуры ГД оценивали по доле снижения мочевины (URR) и индексу Kt/V (Daugirdas J. T., 1993).

наличие коморбидной патологии: ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), степень сердечной недостаточности (СН) по классификации NYHA, церебро-васкулярная недостаточность, ОНМК, гепатит, HBV, HCV инфекции, показатели, характеризующие качество жизни (КЖ) оценивали по экспериментально-психологической методике SF - 36 (Health Status Survey) (Ware J. E. et al., 1993) с расчетом суммарных показателей физического и психического здоровья.

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

Результаты собственных исследований

Возраст и развитие изменений сердечно-сосудистой системы у больных на ГД. Сравнительный анализ 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 $p(\text{ANOVA}) < 0.01 - 0.001$).

Корреляционный анализ подтвердил, что общая закономерность заключается в том, что с увеличением возрастом 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 Са*Р ($R^2 = 0.324$, $p = 0.0001$). ПАД определялось только длительностью лечения ГД ($\beta = -0.3$, $p = 0.00002$), средней продолжительностью процедуры ГД ($\beta = -0.19$, $p = 0.008$) и Са*Р ($\beta = 0.2$, $p = 0.005$).

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 ± 0.3 см, 1.4 ± 0.3 см, ЗСЛЖ - 1.3 ± 0.2 см, 1.2 ± 0.3 см, 1.3 ± 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%, у лиц среднего возраста - у 67%, среди пожилых пациентов - у 86%. Как среди мужчин, так и среди женщин возраст является единственным независимым фактором, определяющим размеры аорты ($R^2 = 0.177$, $p = 0.0007$ 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) ($p(\text{ANOVA}) = 0.03$). Еще более четко выраженная зависимость от возраста была обнаружена для развития кальцифи-

кации 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%) ($p(\text{ANOVA})=0.0001$). 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 2.98-31.05).

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 ($\chi^2=4.59$, $p=0,1$). 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. NYHA) 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±3%). При этом, у лиц в возрасте 18-44 лет ФВ была достоверно меньше (60±2%). Недостоверно ниже этот показатель был среди пожилых больных (62.5±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 Hb и Эр.

К концу проспективного наблюдения во всех возрастных группах отмечали природу уровня Hb 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 Hb. 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 (GH) ($p=0.004$). 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 $Ca \cdot P$ ($\beta=-0.19$, $p=0.042$). Возраст также вошел в число основных предикторов субъективной оценки психического здоровья ($\beta=-0.218$, $p=0.029$), 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 ($\text{Exp}(B)=0.991$, 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 ($\text{Exp}(B)=0.995$, 95.0% ДИ 0.982 -1.011, $p=0.23$).

Влияние возраста на Ca - P метаболизм и костные осложнения почечной недостаточности у больных на ГД. Корреляционный анализ показал наличие сильной прямой связи между возрастом и содержанием Ca в сыворотке крови ($R_{\text{Пирсона}}=0.27$, $p<0.001$), более слабые и обратные взаимоотношения между возрастом и концентрацией P ($R_{\text{Пирсона}}=-0.15$, $p=0.029$), а также возрастом и активностью ЩФ ($R_{\text{Пирсона}}=-0.14$, $p=0.036$). Концентрация РТН от возраста не зависела ($R_{\text{Пирсона}}=-0.0902$ $p=0.41$).

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 $\text{Exp}(B)$ 2.9-31, $p=0.015$). Возраст в число клинических факторов, связанных с развитием рентгенологической картины гиперпаратиреоза, не вошел. Риск гиперпаратиреоза достоверно увеличился у больных на ацетатном ГД ($\text{Exp}(B)=23.2$), при увеличении сроков

лечения ($\text{Exp}(B)=1.023$) и при росте сывороточной концентрации Са ($\text{Exp}(B)=18.7$).

Возраст и показатели питания больных на ГД. Корреляционный анализ показал высоко достоверную положительную связь возраста и окружности плеча ($r<0.450$, $p=0.001$), ИМТ ($r<0.492$, $p=0.001$) и процента отклонения «сухой» массы тела от идеальной ($r=0.433$, $p<0.001$) с возрастом. В то же время лабораторные маркеры стабильности нутриционного статуса — альбумин и абсолютное содержание лимфоцитов - достоверно от возраста не зависели ($r=-0.040$, $p=0.622$ и $r=-0.030$, $p=0.677$). Корреляционная связь степени выраженности БЭН и возраста была обратной ($r=-0.246$, $p=0.003$). 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%-ДИ для $\text{Exp}(B)$ 1.5-24.3, $p=0.025$). Подобная зависимость с учетом представленных данных может быть объяснена увеличением ИМТ за счет большей выраженностью подкожной жировой клетчатки у лиц старших возрастных групп.

Возраст и выживаемость больных на гемодиализе. Из известных причин смерти среди обследованных 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 отдельном анализе проспективной КВ в группе с достаточно высоким качеством диализной терапии: лица в возрасте 19-44 лет имели более высокую выживаемость (93%), 45-59 лет - промежуточную (75%), а 60-74 лет -наиболее низкую (49%) ($\chi^2=11.44$, $p=0.003$).

Влияние возраста больных на КВ нивелировалось ($\chi^2=1.68$, $p=0.43$) при снижении качества диализной терапии за счет меньшей продолжительности процедур ГД (10.1 ± 2.2 и 12.5 ± 1.39 час/нед, $p<0.001$); низких показателей КТ/V (1.06 ± 0.18 и 1.34 ± 0.16 , $p<0.001$) и URR (56.3 ± 6.5 и 66.0 ± 4.7 %, $p<0.001$); более выраженной АГ (АДср 118 ± 14 и 100 ± 17 мм.рт.ст.,

$p=0.005$) и фосфатемии (2.68 ± 0.53 и 2.20 ± 0.47 ммоль/л, $p<0.001$); снижения Ca (2.05 ± 0.22 и 2.35 ± 0.27 ммоль/л, $p<0.001$) и Hb (78.5 ± 14.9 и 83.3 ± 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 ($p<0.001$), Hb ($p<0.001$) 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 сохранил 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 кальшемии 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.
7. Возраст, альбумин и кальций-фосфатное произведение являются предикторами субъективной сохранности физической компоненты качества жизни; возраст, длительность лечения гемодиализом и уровень гемоглобина - психической; у больных на гемодиализе в возрасте 19-44 лет снижение показателей субъективной оценки физического здоровья связано с увеличением риска смерти.

8. Основной причиной смерти, как у пациентов молодого возраста, так и у больных старших возрастных групп, получающих лечение гемодиализом, является сердечно-сосудистая патология.

9. Возраст является независимым фактором, влияющим на выживаемость больных на гемодиализе - с увеличением возраста ассоциируется пропорциональное увеличение риска смерти; снижение качества гемодиализа нивелирует прогностическое значение возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Возраст должен учитываться как важный прогностический фактор при планировании лечебно-профилактических мероприятий у пациентов на гемодиализе.

2. Основными резервами улучшения выживаемости и качества жизни у лиц молодого возраста, получающих лечение гемодиализом, являются более жесткий контроль АД, ранняя профилактика и коррекция сердечной недостаточности, нарушений питания, кальций-фосфатного обмена; основные мероприятия для улучшения эффективности лечения гемодиализом у пациентов старших возрастных групп должны быть направлены на контроль сердечно-сосудистой и костной патологии.

3. У больных в возрасте 19-44 лет целесообразно мониторирование показателей субъективной оценки физического компонента качества жизни; снижение данного показателя требует ревизии оценки соматического состояния и коррекции лечебной тактики.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Бабарыкина Е.В., Васильева И.А., Смирнова Л.М., Добронравов В.А. Качество жизни и выживаемость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом // Нефрология. - 2003. - Т. 7, № 2. - С. 41-45.
2. Васильева И.А., Добронравов В.А., Бабарыкина Е.В. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом // Нефрология. - 2004. - Т. 8, № 1. - С. 56-61.
3. Бабарыкина Е.В., Котова Л.И., Мироненко Н.М., Салтыкова О.И., Руденко С.Д., Сазанаква О.А., Рожкова Т.В., Цыбина А.Л., Канаев С.А., Казаков С.А., Погребняк Е.Г. О некоторых факторах, влияющих на выживаемость больных ХПН молодого возраста, получающих лечение хроническим гемодиализом // Актуальные вопросы внутренней патологии. Вып. 6. К 70-летию проф. Д.А. Поташова. - Омск, 2001. - С. 11-12.
4. Добронравов В.А., Бабарыкина Е.В., Котова Л.И., Сазанаква О.А., Муратова Н.А., Рожкова Т.В., Цыбина А.Л. Гипертрофия левого желудочка и размеры полостей сердца у больных молодого возраста на программном гемодиализе // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии: Первый объединенный конгресс. 29-31 мая 2002 года, Москва: Сб. материалов. - М., 2002. - С. 58-59.

5. Бабарыкина Е.В., Васильева И.А., Смирнова Л.М., Михайлов А.А., Добронравов В.А. Возрастные изменения качества жизни больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Проблемы качества жизни в здравоохранении: Сб. науч. работ I Конференции с международным участием, с 15 по 19 октября 2003 года, Кемер, Турция / Под ред. Г.А. Новикова. - М., 2003. - С. 17.
6. Бабарыкина Е.В., Смирнова Л.М., Добронравов В.А. Выживаемость и причины смерти у больных молодого возраста, получающих лечение хроническим гемодиализом // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении: Сб. науч. работ V конгресса с международным участием, апрель 2003 года, Средиземноморье / Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чисова. - М., 2003. - С. 123.
7. Бабарыкина Е.В., Смирнова Л.М., Добронравов В.А. Параметры нарушения нутриционного статуса у больных разных возрастных групп, получающих лечение хроническим гемодиализом: [Всероссийский конгресс «Нефрология и диализ сегодня» (15-17 сентября 2003г., г. Новосибирск)] // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5, №3. - С.287.
8. Бабарыкина Е.В., Васильева И.А., Смирнова Л.М., Добронравов В.А. Показатели качества жизни у больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом // Нефрологический семинар 2003: Сб. тр. Междунар. нефрол. конф. «Белые ночи», XI ежегод. Санкт-Петербургского нефрол. семинара и V Балтийской нефрол. конф. - СПб., 2003. - С. 24.
9. Бабарыкина Е.В., Смирнова Л.М., Муратова Н.А., Блажнова Г.Т., Салтыкова О.И., Никитина Н.В., Добронравов В.А. Предикторы гипертрофии левого желудочка у больных молодого возраста, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрологический семинар 2003: Сб. тр. Междунар. нефрол. конф. «Белые ночи», XI ежегод. Санкт-Петербургского нефрол. семинара и V Балтийской нефрол. конф. - СПб., 2003. - С. 23.
10. Васильева И.А., Добронравов В.А., Бабарыкина Е.В. Показатели качества жизни, выживаемость и трудовая занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом // Психиатрия консультирования и взаимодействия-2004: Материалы конференции. 15-17 апреля 2004г., Санкт-Петербург. - СПб., 2004. - С. 150-152.
11. Vasilieva I., Smirnov A., Babarykina E., Dobronravov V. Employment of young hemodialysis patients: the role of educational status and quality of life // Abstracts XLI nd Congress of the EDTA. European Renal Association. May 15-18, Lisbon, Portugal. - Lisbon, 2004. - P. 167.
12. Vasilieva I., Babarykina E., Dobronravov V. Quality of life and survival in young patients undergoing chronic hemodialysis treatment // Abstracts XLI nd Congress of the EDTA. European Renal Association. May 15-18, Lisbon, Portugal. - Lisbon, 2004. - P. 167-168.

№16759

Лицензия от ИД, № 00597 от 15.12.99
Подписано в печать 02.09.04. Усл. печ. л. 1,0
Формат 60x84 1/16 Печать офсетная
Тираж 100 экз. Заказ 560/04
197022, Санкт - Петербург, ул. Л. Толстого 6-8
Издательство СПбГМУ