

© Савчук В. М., 2013

УДК: 616.61-085.38-073.27

В. М. САВЧУК

**ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АНЕМІЇ  
ТА ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ НИРОК**

V. SAVCHUK

**A SURVIVAL OF PATIENTS IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS DEPENDING ON EXPRESSED  
ANAEMIA AND CHARACTER OF DEFEAT OF KIDNEY**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ  
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

**Ключові слова:** анемія, хронічна хвороба нирок, виживання, «варіабельність гемоглобіну».

**Keywords:** anemia, chronic kidney disease, survival, "hemoglobin variability."

**Резюме.** Целью работы было изучить выживаемость пациентов, которые лечатся гемодиализом, в зависимости от степени выраженности анемии, характера повреждения почек, «вариабельности гемоглобина».

**Матеріали і методи:** Нами було проведено ретроспективне дослідження 183 пацієнтів, які лікувалися гемодиалізом (ГД) 2009-2012 рр. За исходную точку наблюдения принято дату начала лечения ГД. В зависимости от степени тяжести анемии пациенты были разделены на 4 группы: в I-ю (n=32) группу вошли больные с уровнем гемоглобина (Hb) ниже 70 г/л, во II (n=68) группу – с Hb 70-89 г/л, в III-ю (n=65) группу – с Hb 90-110 г/л, IV-ю (n=28) группу составили пациенты с уровнем Hb выше 110 г/л. Влияние индивидуальной «вариабельности гемоглобина» на выживание изучали среди 158 пациентов, которые лечились ГД с 2010 по 2011 г.г. «Стабильный гемоглобин» имели 88 пациентов (55,6%), «низкий вариабельный Hb» 22 пациента (14,0%), «высокий вариабельный Hb» 48 пациентов (30,4%).

**Результаты:** Кумулятивная доля выживших на момент завершения участия в исследовании составляла 55%. Кумулятивная доля выживших с сахарным диабетом достоверно ниже по сравнению с недиабетическими заболеваниями почек на момент завершения наблюдения – 18 и 57%, соответственно. Выживание больных с уровнем Hb < 70 г/л и Hb 70-89 г/л было достоверно ниже по сравнению с пациентами с Hb 90-110 г/л и  $\geq 110$  г/л (по критериям Гехана-Вилкоксона, Кокса-Ментела, Вилкоксона-Пето, F-критерием Кокса, Лог-ранговым критерием), что составило через 10 лет в I и II группе 83,64% и 63,75% против III и IV группы 31,7% и 29,28%, соответственно. Выживание пациентов со «стабильным уровнем Hb» достоверно выше, чем с «низким вариабельным Hb» и «высоким вариабельным Hb» ( $p < 0,005$ ).

**Выводы:** Уровень Hb и его вариабельность достоверно влияют на выживание пациентов, которые лечатся ГД. Выживание ГД-пациентов с сахарным диабетом достоверно ниже, чем с недиабетическими поражениями почек.

**Summary.** The aim of the present research was to study the survival of hemodialysis (HD) patients depending on anemia and character of kidney damage, «hemoglobin variability»

**Materials and methods:** We have conducted a retrospective study of 183 hemodialysis patients who were treated from 2009. to 2012. The starting point of observation was defined the first hemodialysis session. The patients were divided in accordance of hemoglobin (Hb) levels for 4 groups: the level of Hb < 70 g/l (n=32) – group I, Hb 70–89 g/l (n=68) - group II, Hb 90-110 g/l (n=65) – group III, Hb  $\geq 110$ g/l (n=28) - IV group.

**Results.** The cumulative survival of patients was 55% at the moment of the end of the study. The cumulative proportion surviving of patients with diabetes mellitus was significantly lower compared to non-diabetic patients – 18% and 57%, respectively.

The survival of patients I & II groups was significantly lower than the patients of groups III & IV: 83.64% and 63.75% versus 31.7% and 29.28%, respectively (criteria Geha-Wilcoxon, Cox-Mantel test, Wilcoxon-Peto, F-criterion Cox log-rank test).

The survival of patients with «stable hemoglobin» was significantly higher than in patients with «low of hemoglobin variability» and «high of hemoglobin variability» ( $p < 0,005$ ).

**Conclusions.** Hb level and its variability had a significant effect on the survival of patients who are treated with hemodialysis. The survival of hemodialysis patients with diabetes mellitus was significantly lower than in non-diabetic kidney failure.

**Савчук Валентина Миколаївна**  
Тел. 512 64 74

**ВСТУП.** Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх 20 років, смертність хворих на гемодіалізі (ГД) досить висока (п'ятирічне виживання в Європі – 40,5%, в США – 55,2%), і залишається незмінною протягом останнього десятиріччя [11]. Анемія є одним з найчастіших ускладнень при хронічній хворобі нирок, яке тісно пов'язане з malnutrition inflammation–arteriosclerosis (MIA) – синдромом, підвищенням захворюваності та смертності [12, 13].

У дослідженні Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) при аналізі результатів лікування анемії у пацієнтів з 12 країн, які лікувались ГД понад 180 днів виявилось, що тільки 1,8% мали  $Hb > 12$  г/дл протягом 4-ьох місяців без підтримки еритропоезстимулюючими препаратами (ЕСП). З 83-94% хворих, які отримували лікування ЕСП, 23-65% пацієнтів мали концентрацію  $Hb < 11$  г/дл [12]. При підвищенні рівня  $Hb$  на 1 г/дл зменшувався рівень смертності на 4-5%, госпіталізацій на 5-6% [10]. В Україні кількість хворих, які лікуються ГД у 2010 році склала 4181 чоловік (9,1 на 10000 населення). Серед хворих, які отримували ГД рівень  $Hb \geq 110$  г/л мали 28,8%,  $Hb < 110$  г/л – 71,2% [1].

Існують роботи в яких припускають, що запалення важливий фактор, який пов'язаний з «варіабельністю гемоглобіну» [6]. Зміни рівня  $Hb$  можуть впливати на наслідки лікування пацієнтів, включаючи потребу в більших дозах ЕСП, коморбідні стани, інфекційні захворювання, частоту госпіталізацій та рівень смертності [3, 6, 8, 9]. Декілька досліджень продемонстрували зв'язок «варіабельності гемоглобіну» з рівнем запалення: Dellana [4] на 225 пацієнтах, які лікувались ГД продемонстрував, що С-реактивний протеїн (СРП) був підвищеним у 60% пацієнтів з рівнем  $Hb < 11,0$  г/дл ( $p < 0,0001$ ) порівняно з пацієнтами  $Hb < 11,0$  г/дл, відповідно рівень смертності та дози ЕСП були достовірно вищими в групі пацієнтів з  $Hb > 11,0$  г/дл. Varany [2] знайшов кореляцію між змінами рівня  $Hb$  та СРП ( $p < 0,05$ ) і феритину ( $p < 0,01$ ), Ebben et al. [5] виявили, що хворі з низьким рівнем  $Hb$  мали однакову частоту госпіталізацій та супутніх захворювань з тими, хто мав велику амплітуду коливань  $Hb$ , Yang et al. [14] знайшли асоціацію між збільшенням «варіабельності  $Hb$ » та зменшенням виживання пацієнтів. Зв'язок між маркерами запалення та параметрами заліза передбачає, що запалення має прямі ефекти на «варіабельність  $Hb$ » [6]. На думку інших авторів «варіабельність  $Hb$ » є поширеним явищем серед пацієнтів, які лікуються ГД, але вона не здатна самостійно впливати на смертність, хоча часті госпіталізації є предикторами «варіабельності  $Hb$ » [7].

Отже, імовірно, рівень  $Hb$  є важливим прогностичним фактором виживання пацієнтів, які лікуються ГД. Саме тому необхідне вивчення ви-

живання пацієнтів залежно від рівня  $Hb$  та його варіабельності.

Метою нашого дослідження було вивчити виживання пацієнтів, які лікуються ГД, залежно від ступеня вираженості анемії, характеру ураження нирок та «варіабельності гемоглобіну».

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Нами було проведено ретроспективне дослідження 183 хворих, які лікувались ГД з 2009-2012 рр. За вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування ГД. Залежно від ступеня важкості анемії пацієнтів було розподілено на 4 групи: до I-ї ( $n=32$ ) групи увійшли хворі з рівнем  $Hb$  нижче 70 г/л, до II-ї ( $n=68$ ) – з рівнем  $Hb$  70-89 г/л, до III-ї ( $n=65$ ) – з рівнем  $Hb$  90-110 г/л, IV ( $n=28$ ) групу склали пацієнти з рівнем  $Hb$  вище 110г/л.

Визначення впливу «варіабельності гемоглобіну» на виживання провели серед 158 пацієнтів, які лікувались сеансами ГД з 2010 р. по 2011 р. «Стабільний рівень  $Hb$ » мали 88 пацієнтів (55,6%), «низький варіабельний  $Hb$ » – 22 пацієнти (14,0%), «високий варіабельний  $Hb$ » – 48 пацієнтів (30,4%).

«Варіабельність  $Hb$ » визначали за наступною методикою. Рівень  $Hb$  визначався в усіх пацієнтів щомісячно, перед сеансом ГД та розраховувався середній рівень  $Hb$  за 6 місяців лікування. У наступному кварталі знов розраховували середній рівень  $Hb$ . Пацієнти, в яких рівень  $Hb$  не змінювався або змінювався до 8 г/л в бік зменшення або підвищення вважались зі «стабільним рівнем  $Hb$ ». Пацієнтів зі зниженням рівня  $Hb > 8$  г/л відносили до групи з «низьким варіабельним  $Hb$ », а хворих, які мали підвищення рівня  $Hb > 8$  г/л відносили до групи з «високим варіабельним  $Hb$ ».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників ( $M$ ) та їх середньоквадратичні відхилення ( $m$ ). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани ( $Me$ ), нижнього та верхнього квартилів [10%; 90%]. Виживання визначалось за методом Каплана-Майєра, порівняння виживання в двох та декількох групах з визначенням критеріїв Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерія Кокса, Лог-рангового критерія, достовірною вважали різницю ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Першим етапом дослідження було проведення оцінки виживання пацієнтів, які лікувались ГД. Серед 183 пацієнтів, які були включені до дослідження 46 (25,0%) померли, 137 (75%) продовжують лікування ГД.

Як видно з рис. 1, кумулятивна доля хворих, які вижили на момент завершення спостереження склала 55%.

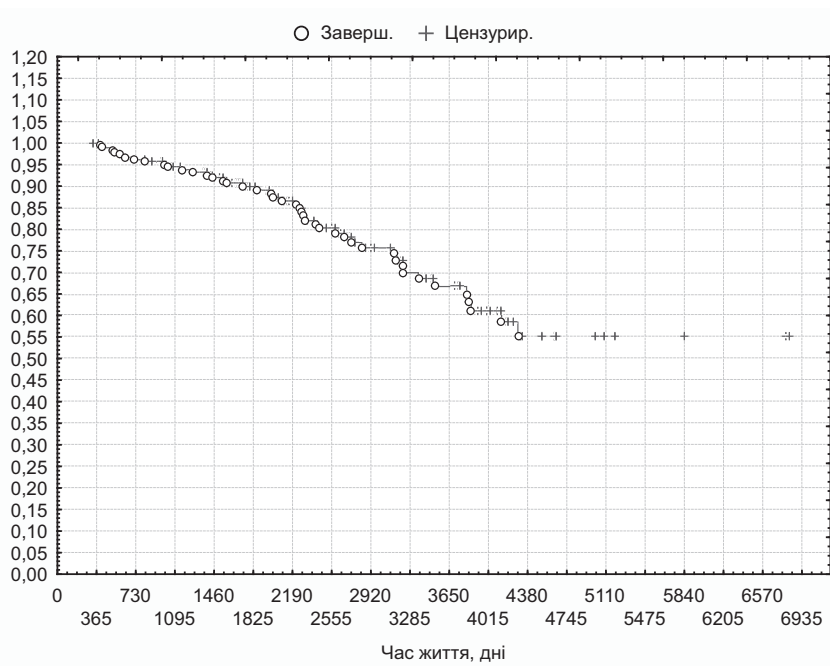


Рис. 1. Вживання хворих, які лікуються ГД (Каплан-Мейер).

Вживання пацієнтів на ГД через 1,5 року становило 97,7%, через 3 роки – 94,98 %, через 5 років – 89,14%, через 8 років – 75,77%, через 10 років – 66,71%. Беручи до уваги одержані дані можна сказати, що виживання пацієнтів на ГД до 3-х років є досить високим, а після починає різко зменшуватись. На зниження виживання пацієнтів сильно впливає як сама процедура ГД та її наслідки, так і супутні захворювання.

У подальшому ми порівняли виживання ГД-пацієнтів залежно від нозології захворювання: з діабетичними захворюваннями нирок та з недіабетичними ураженнями нирок. З цукровим діабетом лікувалось 15 хворих, з них померло 8 (53%), продовжує лікування ГД – 7 (47%). Як подано на рис. 2 кумулятивна доля хворих, які вижили на момент завершення спостереження склала 18% з цукровим діабетом, та 57% з недіабетичними ураженнями нирок ( $p=0,03$ ).

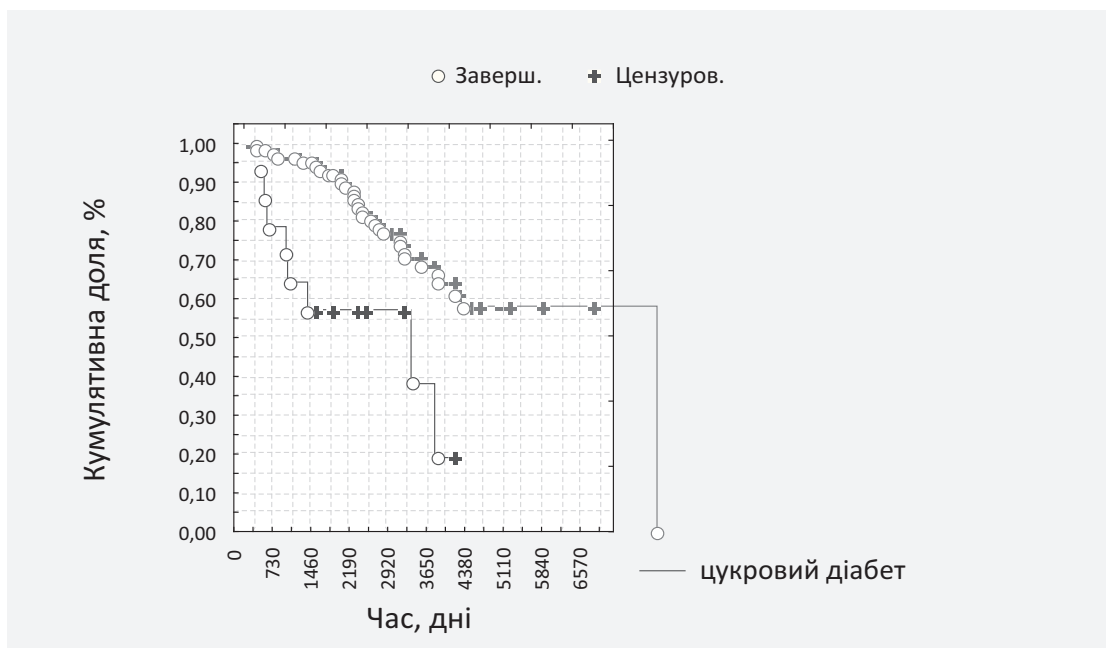


Рис. 2. Вживання хворих на цукровий діабет та недіабетичне ураження нирок (Каплан-Мейер).

Вживання пацієнтів на ГД залежно від нозології подано у таблиці 1.

Таблиця 1

**Вживаність пацієнтів з цукровим діабетом та недіабетичними ураженнями нирок**

Нозологія	Кумулятивна доля пацієнтів, які вижили, %				
	1 рік	3 роки	5 років	8 років	10 років
Цукровий діабет	64,28	64,28	56,25	56,25	40,11
Недіабетичні ураження нирок	98,17	96,17	90,07	76,97	68,69

При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона  $p < 0,03$ , Кокса-Ментела  $p < 0,01$ , за F-критерієм Кокса  $p < 0,01$ , за Лог-ранговим  $p < 0,02$ .

Наступним етапом дослідження було порів-

няння виживання пацієнтів, які лікувалися ГД залежно від ступеня вираженості анемії. До I-ї групи увійшли 32 пацієнти, з яких 13 померли (40,62%) і 19 (59,38%) продовжують лікування у даний час (рис. 3).

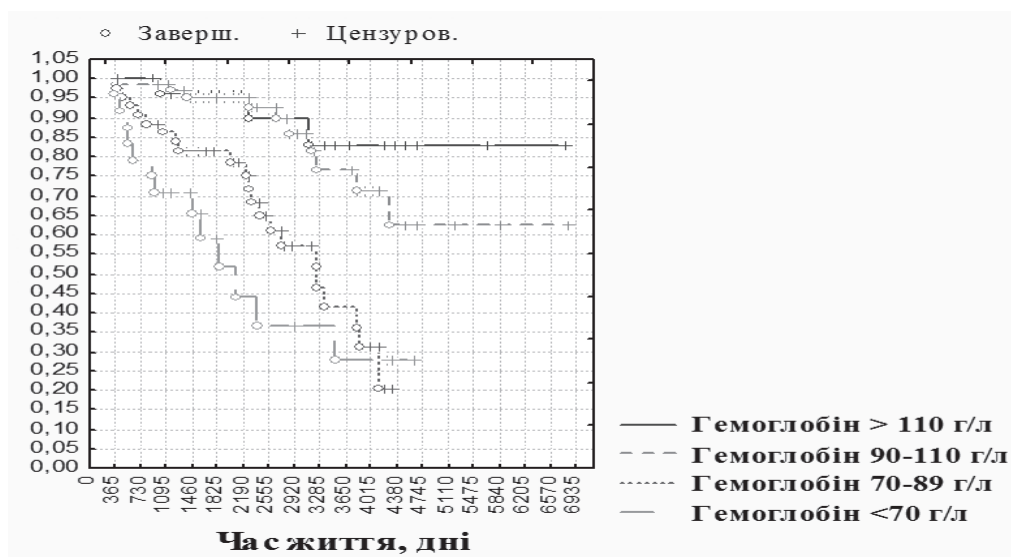


Рис. 3. Вживання пацієнтів залежно від ступеню вираженості анемії (Каплан-Мейер).

Як подано на рис. 3, виживання пацієнтів IV-ї групи є найвищим і становить 83,6%, у III групі – 63,7%, найменше вижило пацієнтів II групи – 20,1%, у I-й групі цей показник склав 29,28%. При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, за

F-критерієм Кокса, за Лог-ранговим виявилось, що виживання у IV і III групах та II і I групах не відрізнялось, але між IV і II, IV і I, III і I та III і II виявлено достовірну різницю, що представлено у табл. 2.

Таблиця 2

**Критерії достовірності виживання у групах пацієнтів залежно від ступеня вираженості анемії**

Критерії виживання	II і IV група	I і IV група	I і III група	II і III група
Критерій Гехана-Вілкоксона	0,00944	0,000041	0,0001	0,0063
F-критерій Кокса	0,00029	0,0017	0,0009	0,0011
Критерій Кокса-Ментела	0,00191	0,0017	0,0001	0,0002
Критерій Вілкоксон-Пето	0,0029	0,0024	0,00002	0,00026
Лог-ранговий критерій	0,00152	0,00029	0,00005	0,00026

Вживання хворих через 3, 5, 8 та 10 років подано у табл. 3.

Таблиця 3

**Вживання пацієнтів в залежності від ступеня анемії**

Групи пацієнтів	Кумулятивна доля пацієнтів, які вижили, %			
	3 роки	5 років	8 років	10 років
I група	70,83	60,33	39,04	29,28
II група	86,66	81,49	47,7	31,7
III група	96,49	95,12	79,40	63,75
IV група	96,42	94,42	83,64	83,64

Аналізуючи отримані дані визначено, що виживання пацієнтів, які лікувались ГД до 3-х років у обох групах є досить високим. Через 5 років від початку лікування виживання зменшується, головним чином у I групі – до 60,33%, менше – 81,49% у II групі, виживання у III та IV групах залишається досить високим – 95,12% та 94,42%, відповідно. Через 8 років спостерігається різке зниження виживання у I та II групах, що становить відповідно 39,04% та 47,7%; виживання пацієнтів IV групи залишається істотно високим (83,64%,  $p < 0.01$ ). Таке різке зниження показників у цих групах може бути наслідком ускладнень, пов'язаних безпосередньо з процедурою діалізу та тривало існуючою анемією. Через 10

років показники виживання у групах продовжували знижуватись, проте у пацієнтів I та II груп падіння було більш різке і складало відповідно 29,28% проти 39,04% та 31,7% проти 47,74%, порівняно з пацієнтами III групи – 63,75% проти 79,40%. У IV групі показник залишився на тому ж рівні.

Ми провели оцінку виживання серед 158 пацієнтів, які лікувались ГД з 2010 р. по 2011 р. залежно від «варіабельності Hb». Стабільний «незмінний» рівень Hb мали 88 пацієнтів (55,6%), «низький варіабельний Hb» – 22 пацієнти (14,0%), «високий варіабельний Hb» – 48 (30,4%). Виживання пацієнтів залежно від «варіабельності гемоглобіну» подано на рис. 4.

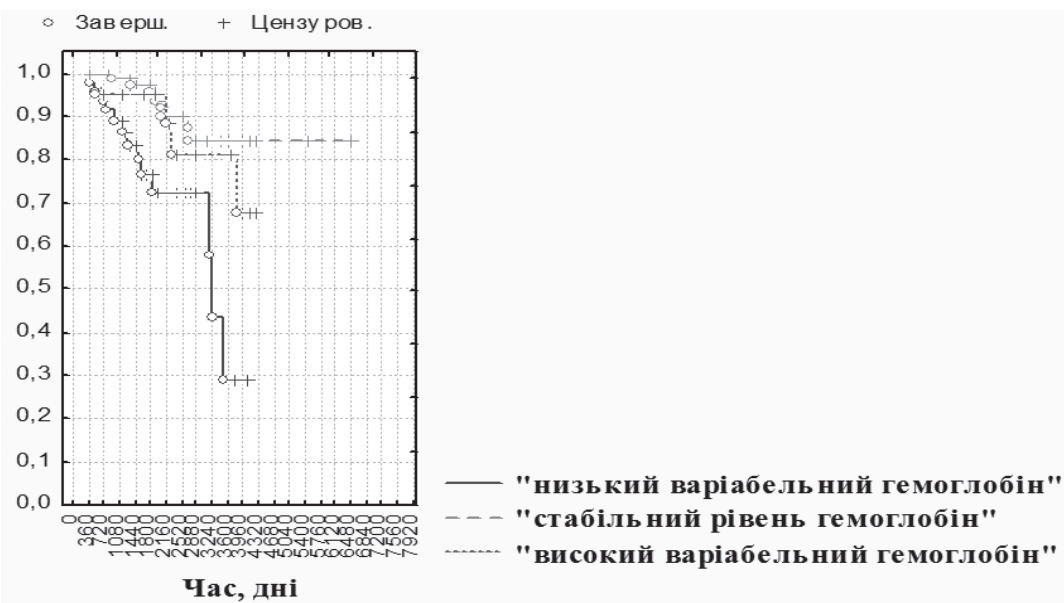


Рис. 4. Виживання пацієнтів залежно від «варіабельності гемоглобіну» (Каплан-Мейер).

Виживання пацієнтів зі «стабільним рівнем Hb» було достовірно вище ніж з «низьким варіабельним Hb» та «високим варіабельним Hb» ( $p > 0,005$ ). При порівнянні пацієнтів з «високим варіабельним Hb» виявлено достовірно вищий рівень виживання, ніж з «низьким варіабельним Hb» ( $p > 0,01$ ). Кумулятивна доля пацієнтів, які вижили у групі зі «стабільним рівнем Hb» склала 83,73%, з «низьким варіабельним Hb» – 35,87%, з «високим варіабельним Hb» – 73,1%.

**ВИСНОВКИ:**

1. Виживання пацієнтів на ГД через 1,5 року становило 97,7%, через 3 роки – 94,98 %, через 5 років – 89,14%, через 8 років – 75,77%, через 10 років – 66,71%.
2. Виживання хворих на цукровий діабет на момент завершення спостереження було достовірно нижчим ніж пацієнтів з недіабетичними ураженнями нирок: 18% проти 57% ( $p = 0,03$ ).

3. Вживання пацієнтів з  $Hb < 70$  г/л та  $Hb 70-89$  г/л порівняно з хворими з  $Hb 90-110$  г/л та з  $Hb \geq 110$  г/л було достовірно вищим за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, критерієм Вілкоксона-Пето, F-критерієм Кокса, Лог-ранговим критерієм та складало відповідно через 10 років 83,64% і 63,75% проти 31,7% і 29,28%.
4. Вживання пацієнтів зі «стабільним рівнем  $Hb$ » достовірно вище ніж за «низького варіабельного  $Hb$ » та «високого варіабельного  $Hb$ »: 83,73%, 35,87% та 73,1% відповідно. ( $p < 0,005$ ).
- Таким чином, рівень  $Hb$  та його варіабельність мають істотний вплив на вживання пацієнтів, які лікуються ГД. Найнижчий рівень вживання у хворих на цукровий діабет.
- ЛІТЕРАТУРА:**
5. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / Уклад. Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. — К., 2011. — 89. — 40 прим.
6. *Barany P.* Variability of Hb levels in relation to inflammatory status and iron metabolism in hemodialysis (HD) patients (Pts). [Abstract SA – PO 028]. — Presented at American Society of Nephrology Annual Congress, 14 – 19 Nov., 2006. — san Diego, USA.
7. *David T.* Hemoglobin Level Variability: Associations with Mortality / T. David // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3, № 1. — P. 133 – 138.
8. *Dellana F.* Hb – variation in ESRD patients – association between risk factors and ESA dosa. [Abstract SA – PO 028]. — Presented at American Society of Nephrology Annual Congress, 14 – 19 Nov., 2006. — san Diego, USA.
9. *Ebben J. P.* Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations / J. P. Ebben, D. T. Gibertson, R. N. Foley [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 1, № 6. — P. 1205 – 1210.
10. Francisco Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness / Angel L. M. De Francisco, P. Stevinkel, S. Vaulont // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2009. — Vol. 2, № 1. — P. 18 – 26.
11. *Kai-Uwe Eckardt* Hemoglobin Variability Does Not Predict Mortality in European Hemodialysis Patients / Kai-Uwe Eckardt, K. Kim, F. Kronenberg [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21, № 10. — P. 1765 – 1775.
12. *Kalantar-Zadeh K.* Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease / K. Kalantar-Zadeh and G. R. Aronoff // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 479 – 487.
13. *Lacson E. J.* Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD / E. J. Lacson, N. Ofsthun, J. M. Lazarus // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2008. — Vol. 2, № 4. — P. 10 – 18.
14. *Locatelli F.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / F. Locatelli, R. L. Pirsoni, C. Combe [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 121 – 132.
15. *Megid E. N.* Chronic kidney disease: the global challenge / E. N. Meguid, A. K. Bello // Lancet. — 2005. — № 365. — P. 331 – 340.
16. *Nosratola D. V.* Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease / Nosratola D. V. and Xin J. Zhou // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 1082 – 1088.
17. *Stenvinkel P.* The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease / Peter Srenvinkel // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16 (7). — P. 36 – 40.
18. *Yang W.* Hemoglobin variability and mortality in ESRD / W. Yang, R. K. Israni, S. M. Brunelli [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18, № 12. — P. 3164 – 3170.

Надійшла до редакції 01.08.2013

Прийнята до друку 08.08.2013