

Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе

А.Б. Сабодаш^{1,2}, К.А. Салихова², Г.А. Земченков², О.В. Макарова²,
В.В. Скатерникова², А.В. Банишевская², А.Ю. Земченков^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, ул. Льва Толстого, 17, Санкт-Петербург, Россия

² ББраун Авитум Руссланд Клиникс, 193318, ул. Бадаева, 1, к. 1, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия

Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients

A.B. Sabodash^{1,2}, K.A. Salikhova², G.A. Zemchenkov², O.V. Makarova²,
V.V. Skaternikova², A.V. Banishevskaya², A.Y. Zemchenkov^{1,3}

¹ First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis chair, 17, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg 197022 Russia

² BBraun Avitum Russland Clinics, 1-1, Badaeva str., Saint-Petersburg 193318 Russia

³ North-Western I.I. Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair., 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg 191015 Russia

Ключевые слова: гемодиализ, скорректированный интервал QT, гипергидратация, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, гипертрофия левого желудочка

Резюме

Цель: оценить долю внезапной смерти среди диализной популяции, выраженность удлинения QTc как фактора риска фатальных аритмий, факторы, связанные с удлинением, и динамику интервала в ходе сеанса и на протяжении исследования.

Пациенты и методы: оценена доля внезапной смерти для 1229 летальных исходов (45%). У 159 пациентов одного центра в проспективном наблюдении трижды с промежутком в 5 месяцев оценен скорректированный на частоту ритма интервал QTc.

Результаты: Почти половина случаев смерти гемодиализных пациентов в Санкт-Петербурге происходят внезапно в сроки 31 (10÷65) месяцев от начала диализа в сравнении со сроками диализа умерших не внезапно 36 (21÷68) месяцев и продолжающих лечение 41 (13÷76) месяц. Случаи внезапной смерти равномерно распределены по неделе, не внезапной – смещены на длинный междуализный интервал ($p=0,044$). Доля пациентов с удлиненным интервалом QTc составила 17%. Длина QTc была выше при гиперфосфатемии ($p=0,04$); отклонение QTc ассоциировалось с большей коморбидностью; большему ИММЛЖ (на 10 г/м^2) соответствовало удлинение QTc на 6-7 мсек; длина QTc коррелировала с конечным диастолическим объемом левого желудочка ($r=+0,264$; $p=0,002$), с конечным систолическим объемом ($r=+0,372$; $p<0,001$), с диаметром левого предсердия ($r=+0,172$; $p=0,05$). В ходе сеанса отмечено удлинение QTc ($+6\pm 35$ мсек; $p=0,059$), которое было связано с ультрафильтрацией ($r=0,23$; $p=0,01$) и уровнем калия выше медианы $5,13 \text{ ммоль/л}$ ($+8\pm 26$; $p<0,05$). При повторных измерениях группа со стабильным удлинением QTc имела более высокие уровни кальция и фосфатов ($p<0,05$).

Заключение: внезапная смерть распространена на диализе; измерение QTc способно дать оценку риска фатальных нарушений ритма. Большая продолжительность, а также удлинение интервала QTc в ходе сеанса гемодиализа и на протяжении наблюдения связаны с предотвратимыми и модифи-

Адрес для переписки: Сабодаш Анастасия Борисовна
E-mail: sabodash@list.ru

цируемыми факторами (ГЛЖ, водно-электролитный баланс и параметры минеральных и костных нарушений при ХБП).

Abstract

The aim: to evaluate the percentage of sudden cardiac death (SCD) in dialysis population and its relation to the QTc duration as a fatal arrhythmia factor and the predictors for its duration at baseline, during dialysis session and during follow-up.

Patients and method: SCD percentage was evaluated in 1229 cases of death. In prospective follow-up research, 159 patients in one dialysis center, the QTc duration was measured three times with 5 months interval.

Results: in 45% cases of sudden death occurred in average after 31 (10÷65) months of dialysis compared with 36 (21÷68) months in non-SCD cases and 41 (13÷76) months among alive patients. The cases of SCD have uniform distribution during the week while non-SCD cases were shifted towards long interdialytic interval ($p=0.044$). QTc was prolonged in 17% of patients and was longer in hyperphosphatemia ($p=0.04$) and at higher comorbidity; the higher LVMI (by 10 g/m²) was linked with longer QTc (by 6-7 msec); QTc correlated with end-diastolic volume ($r=+0.264$; $p=0.002$), with end-systolic volume ($r=+0.372$; $p<0.001$), with left atrium diameter ($r=+0.172$; $p=0.05$). A prolongation of QTc during the dialysis session ($+6\pm 35$ msec; $p=0.059$) was associated with ultrafiltration ($r=0.23$; $p=0.01$) and potassium level higher than its median level of 5.13 mM ($+8\pm 26$; $p<0.05$). In follow-up period, the stable QTc duration correlated with higher calcemia and phosphatemia ($p<0.05$).

Conclusion: SCD is frequent in dialysis patients; QTc measurement enables one to assess the risk of fatal arrhythmia. The duration length and the prolongation of QTc in dialysis session and during follow-up are associated with preventable and modifiable factors (cardiac remodeling, fluid and ionic balance, mineral and bone disorders parameters).

Key words: hemodialysis, corrected QT interval, volume overload, hyperphosphatemia, hypercalcemia, cardiac remodeling, left ventricular hypertrophy

Широко принято, что сердечно-сосудистая патология (ССП) является основной причиной смерти пациентов на заместительной почечной терапии, однако для наших пациентов она обладает целым рядом особенностей, которые еще не вполне осознаны кардиологами и нефрологами [2, 3, 15]. Ключевые элементы ремоделирования сердечно-сосудистой системы – гипертрофия левого желудочка, связанная с артериальной гипертензией и перегрузкой объемом, и кальцификация сосудов и клапанов. При сохранной в большинстве случаев фракции выброса наблюдаются нарушения функции продольных волокон и диастолическая дисфункция левого желудочка. Миокардиальный фиброз имеет свою специфику; на предсуществовавшую патологию клапанов накладывается их кальцификация, клиническую картину часто усложняет постоянное повышение уровня биомаркеров (в том числе, тропонина) [19]. Кальцификация меди резистивных сосудов, не суживая их просвет, нарушает их функцию поддержания АД в диастолу, снижая – иногда критически – кровотоки по жизненно важным органам и, в первую очередь, по миокарду, который получает кровоснабжение в диастолу. Когда на ишемию накладывается быстрое электролитные сдвиги, происходящие в ходе и после диализа из-за перемещения жидкости и ионов между водными секторами тела, значимо повышаются риски тяжелых (иногда фатальных) аритмий [30]. Случаи внезапной смерти гемодиализных пациентов вне диализных центров объясняются именно этим механизмом, поскольку признаков острого ишемического повреждения миокарда в несчастных

(по понятным причинам) случаях проведения морфологического исследования не находят. В больших регистровых исследованиях показано, что летальность на диализе обусловлена не просто ССП, но и в существенной части внезапной фатальной ССП – и ее частота многократно выше, чем в общей популяции [32]. В недавней публикации DOPPS 19% смертей было отнесено к внезапной кардиальной смерти, и неопределенная доля пациентов могла бы перейти в эту категорию из групп «нет данных» (19%) и «неизвестно» (8%) [20]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе частота внезапной кардиальной смерти составила 3 на 100 пациенто-лет, варьируя между 0,4 и 10, что частично отражает разнообразие определений внезапной кардиальной смерти [31].

Пациенты и методы

Оценка летальности (отнесенной к внезапной и не внезапной) проводилась в популяции всех диализных пациентов, принятых в Санкт-Петербурге на лечение диализом с 2009 года – по данным Санкт-Петербургского регистра пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ). В настоящем исследовании мы определили внезапную смерть как смерть диализного пациента не в первый месяц лечения, вне периода госпитализации, не в течение двух недель после длительной госпитализации (по данным базы данных ОМС) и не при отказе от лечения диализом (данные регистра ЗПТ). Данные регистра пациентов на ЗПТ о дате смерти и госпитализациям были уточ-

нены по базе данных лиц, застрахованных в системе ОМС. Пациенты, переведенные за 6 месяцев и менее с перитонеального диализа на гемодиализ, а также имевшие в прошлом успешную пересадку почки, исключены из анализа. Общее число летальных исходов составило 1229, годовая летальность за 2010-2015 составила 10-11%.

В исследование, посвященное изменению длительности интервала QT и их возможным детерминантам, включены 159 стабильных гемодиализных пациентов одного центра, получавших лечение в 2015-2016 году. На старте исследования возраст пациентов составлял 55 ± 12 лет, мужчин в группе было 59%, медиана срока заместительной почечной терапии (ЗПТ) – 28 месяцев (ИР $11 \div 101$), диапазон длительности ЗПТ – от 6 до 358 месяцев. Продолжительность сеансов диализа составляла 264 ± 22 минуты; скорость кровотока – 323 ± 37 мл/мин; 95,4% сеансов проведено на артерио-венозной фистуле, 3,7% сеансов – на сосудистом протезе, 0,9% сеансов – на перманентном центральном венозном катетере; скорости кровотока и продолжительность сеансов значимо не различались для разных видов сосудистого доступа. Скорость потока диализирующего раствора была, как правило, 500 мл/мин, только в 2% сеансов диализа – 600-800 мл/мин. Обеспеченная доза диализа составила $1,40 \pm 0,22$ (eKt/V). В среднем междиализное артериальное давление (АД) составляло 138 ± 20 и 81 ± 12 мм Hg, перед сеансом – 130 ± 17 и 81 ± 13 мм Hg, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 61% женщин и 51% мужчин. Медиана уровня гемоглобина равнялась 111 г/л, интерквартильный размах (ИР) – $102 \div 121$ г/л; доля пациентов в целевом диапазоне (100-120 г/л) – 65%, еще в 14% случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л без терапии эритропоэтином. Содержание альбумина в крови – 40 ± 3 г/л; индекс массы тела $25,5 \pm 4,5$. Объем ультрафильтрации (УФ) за сеанс – $2,4 \pm 0,9$ л, междиализная прибавка веса составляла $3,5 \pm 1,5\%$ от «сухого» веса. Уровень натрия в диализирующем растворе устанавливался в примерном соответствии с уровнем натрия в крови [5] в диапазоне $135 \div 142$ (медиана – 138, ИР $137 \div 140$) ммоль/л и не изменился существенно за период исследования. Уровень калия в диализирующем растворе составлял 3 ммоль/л, бикарбоната – 30-32 ммоль/л; в большинстве случаев использовался диализирующий раствор с уровнем кальция 1,5 ммоль/л, у отдельных пациентов с выраженной гипокальциемией при отсутствии гипопаратиреоза, а также в периоды выраженной симптоматической гипокальциемии после паратиреоидэктомии применялся раствор с уровнем кальция 1,75 ммоль/л. Медиана уровня калия в крови перед сеансом диализа составляла 4,9 ($4,4 \div 5,5$) ммоль/л; уровень кальция – $2,29 \pm 0,16$ ммоль/л. Медиана индекса коморбидности Чарлсон – 6 (ИР $4 \div 8$).

Проведено три измерения интервалов QT до и после сеанса диализа с интервалом между первым и вто-

рым, а также между вторым и третьим измерением 5 ± 1 мес. Измерения проводились в случайный день «диализной» недели, в результате в ходе первого сеанса в неделю исходные измерения были проведены у 53 пациентов, второго сеанса – 56 пациентов, третьего сеанса – у 50 пациентов.

Длина интервала QT была скорректирована на частоту сердечных сокращений по линейной формуле $QT_c = QT + 0,154 \times (1 - RR)$ [33], где QT_c – скорректированная продолжительность QT, RR – длина интервала между зубцами R (в секундах). Известно, что широко использовавшаяся в прошлом коррекция делением на корень квадратный из длины интервала RR (в сек) по Bazett HC [7], заложенная в большинство автоматических и полуавтоматических ЭКГ-аппаратах, дает избыточную или недостаточную коррекцию при высокой и низкой ЧСС, соответственно. Именно линейная формула из Фремингемского исследования [33] обладала наибольшей предсказательной ценностью в отношении ближайшей и отдаленной летальности в крупном популяционном исследовании [36]. Абсолютная разница при оценках разными исследователями и при повторных оценках одним исследователем не превышала 7 мсек [34], равно как и при использовании порогового или тангенциального методов определения окончания интервала QT.

Статистический анализ проводили при помощи прикладных статистических программ SPSS.20 и Excel 2010, используя стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении величин или определение медианы и интерквартильного размаха [ИР] между первым и четвертым квартилем (Q25, Q75). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, использовали тест Вилкоксона. Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 -тест с коррекцией Бонферрони при множественных сравнениях. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Внезапная смерть пациентов на гемодиализе

Внезапная смерть в популяции гемодиализных пациентов Санкт-Петербурга составляла почти половину случаев во все годы (2011-2015), при этом срок лечения был меньше, чем среди умерших не внезапно (то есть, от медленно развивающихся состояний: инфекции и т.п.): 31 ($10 \div 65$) и 36 ($21 \div 68$), $p = 0,022$ в те-

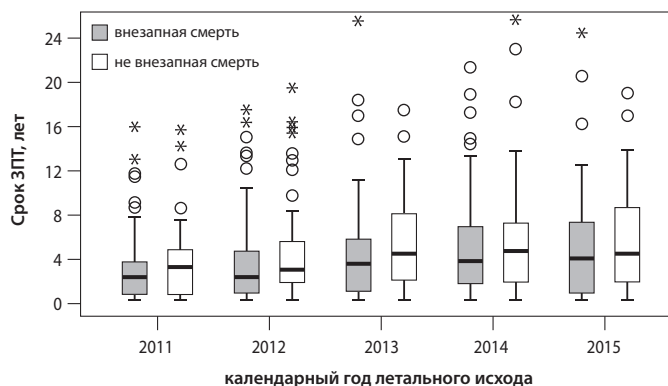


Рисунок 1. Доля внезапной кардиальной смерти в структуре летальности по годам и длительность ЗПТ среди умерших в зависимости от причин смерти

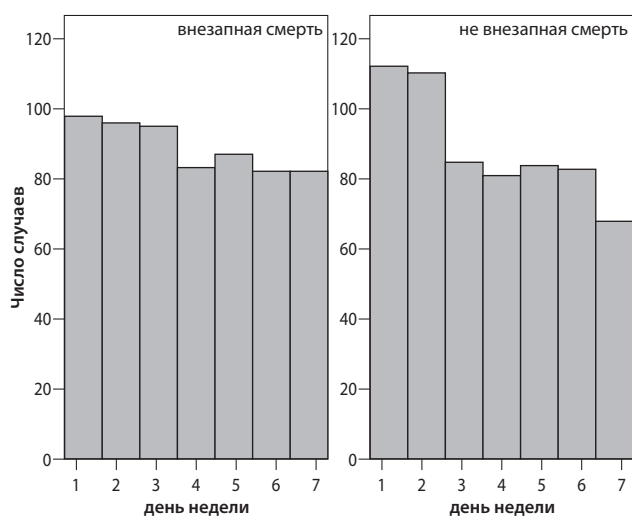


Рисунок 2. Распределение летальных исходов по дням недели для внезапной и не внезапной смерти

сте Манна-Уитни (Рисунок 1). Это различие сохранялось при стратификации по полу ($p=0,01$), наличию сахарного диабета ($p=0,034$) и при разделении пациентов по медиане возраста ($p=0,045$). Возраст пациентов, умерших внезапно, был ниже, чем у остальных: 64 (55÷71) и 65 (57÷71), $p=0,003$ в тесте Манна-Уитни. Среди продолжающих лечение в 2016 году пациентов медиана срока лечения составила 41 (13÷76) месяцев ($p<0,03$ в сравнении со сроками ЗПТ для умерших как внезапно, так и не внезапно).

Распределение летальных исходов по дням недели при внезапной смерти было равномерным, отличаясь от случаев не внезапной смерти (в χ^2 -тесте $p=0,044$ при сравнении числа летальных исходов в понедельник-вторник в сравнении с интервалом среда-воскресенье) – Рисунок 2.

Распределение летальных исходов по месяцам года для внезапной смерти было равномерным; отличие в распределении летальных исходов для не внезапной смерти (со смещением в зимние месяцы) не достигло статистической значимости (в χ^2 -тесте $p=0,066$).

Скорректированный интервал QTc

Доля пациентов с превышающей норму длительностью интервала QTc на старте исследования составила 18% у женщин (>460 мсек) и 16% у мужчин (>440 мсек) – Таблица 1.

Исходная длительность QTc была выше у пациентов с гиперфосфатемией в сравнении с нормофосфатемией ($p=0,04$); тенденция к более длинному интервалу QTc при гипокальциемии не достигла статистической значимости ($p=0,06$), влияния уровня гиперпаратиреоза на длительность исходной длительности QTc не выявлено – Таблица 2.

Исходная длительность QTc была связана с индексом коморбидности Чарлсон нелинейной зависимостью (Рисунок 3): смещение от средних значений ассоциировалось с большими индексами коморбидности.

Исходная длительность QTc не была связана с дозой диализа, анемией, выраженностью воспаления (по СРБ) и уровнем артериального давления, а также с длительностью ЗПТ и возрастом пациента.

Длительность QTc была прямо связана с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): в регрессионном анализе большему ИММЛЖ (на 10 г/м²) соответствовало удлинение QTc на 6-7 мсек (Таблица 3).

Таблица 1

Распределение длительности интервала QTc у мужчин и женщин по дням "диализной" недели

Сеанс диализа в неделю		длительность QTc, мсек	доля пациентов с QTc > нормы, %
первый сеанс	муж, n=27	411±26*	18%
	жен, n=24	420±38*	21%
второй сеанс	муж, n=31	398±27	13%
	жен, n=23	404±31	17%
третий сеанс	муж, n=28	396±28	18%
	жен, n=26	400±29	15%

* – отличие от третьего сеанса, $p<0,05$

**Длительность QTc
в зависимости от исходных параметров
МКН-ХБП**

	длительность QTc по категориям МКН-ХБП, мсек		
кальций, ммоль/л	<2,1 (n=33)	2,1÷2,6 (n=124)	>2,6 (n=2)
QTc	413±29	402±32	400±13
фосфаты, ммоль/л	<1,13 (n=24)	1,13÷1,78 (n=92)	>1,78 (n=43)
QTc	396±23	401±35	414±29*
паратгормон, пг/мл	<150 (n=33)	150÷600 (n=110)	>600 (n=16)
QTc	406±24	404±34	400±24

* – отличие от средней категории, p<0,05

Таблица 2

Коэффициент корреляции между исходной длительностью QTc и конечным диастолическим объемом (КДО) левого желудочка составил +0,264 (p=0,002), для конечного систолического объема (КСО) +0,372 (p<0,001), для диаметра левого предсердия +0,172 (p=0,05). Длительность интервала QTc не различалась при нормальной и сниженной фракции выброса (по Симпсону); не было связи и с фракцией выброса и как с непрерывной величиной. Тенденция к более длинному интервалу QTc при наличии признаков диастолической дисфункции (23% пациентов) не достигла статистической значимости (413±32 и 402±29 мсек; p=0,06), возможно, из-за недостаточной стандартизации оценки диастолической дисфункции.

**Результаты регрессионного анализа
длительности QTc в. ИММЛЖ**

регрессия QTc в. ИММЛЖ	коэффициент регрессии		p – значимость отличия от 0
	значение	95% ДИ	
мужчины	0,581	0,259÷0,904	0,001
женщины	0,662	0,141÷1,184	0,015

Таблица 3

При первом измерении в ходе сеанса диализа наблюдалась разнонаправленная динамика длительности QTc с общей тенденцией к удлинению (+6±35 (95% ДИ -1÷12) мсек; p=0,059) – Рисунок 4. При втором и третьем измерении соотношения сохранились.

Изменение длительности интервала QTc в ходе сеанса было прямо связано с объемом ультрафильтрации на сеансе диализа (r=0,23; p=0,01). Уровень кальция в диализирующем растворе оставался постоянным в ходе исследования – 1,5 ммоль/л. Удлинение QTc в ходе сеанса диализа было связано с уровнями калия выше медианы (5,13 ммоль/л) перед сеансом: +8±26 (95% ДИ 1 ÷ 16) мсек (p<0,05); и +3±31 (95% ДИ -2÷14) мсек (p>0,1).

При оценке динамики QTc в повторных определениях через 5 и 10 месяцев помимо пациентов с разнонаправленными изменениями выделались группы с относительно стабильной длительностью интервала QTc (n=53) и с существенным удлинением интервала (n=38). Первая группа определена как имевшая изменения интервала QTc менее 30 мсек за весь период наблюдения в 10 месяцев, причем изменения за периоды между первым и вторым измерениями и между вторым и третьим (по 5 месяцев) также не превышали 30 мсек (зона Б на Рисунке 5). Вторая группа определена как имевшая увеличение интервала QTc не менее 30 мсек за весь период наблюдения в 10 месяцев (зона А на Рисунке 5); при этом у 34 из 38 пациентов (89%) удлинение происходило в ходе обоих пятимесячных периодов между измерениями, и только у 4 пациентов удлинение QTc в ходе одного периода сопровождалось незначительным укорочением в ходе другого.

В Таблице 4 представлены различия между группами с относительно стабильной длительностью интервала QTc и с существенным его удлинением.

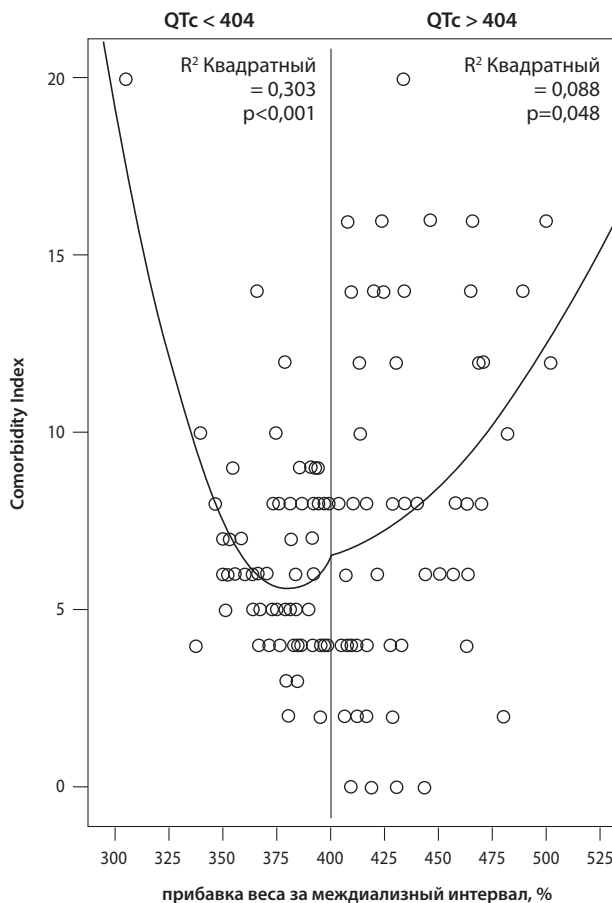


Рисунок 3. Связь длительности QTc с исходной коморбидностью
графики построены раздельно для QTc ниже и выше среднего значения (404 мсек)

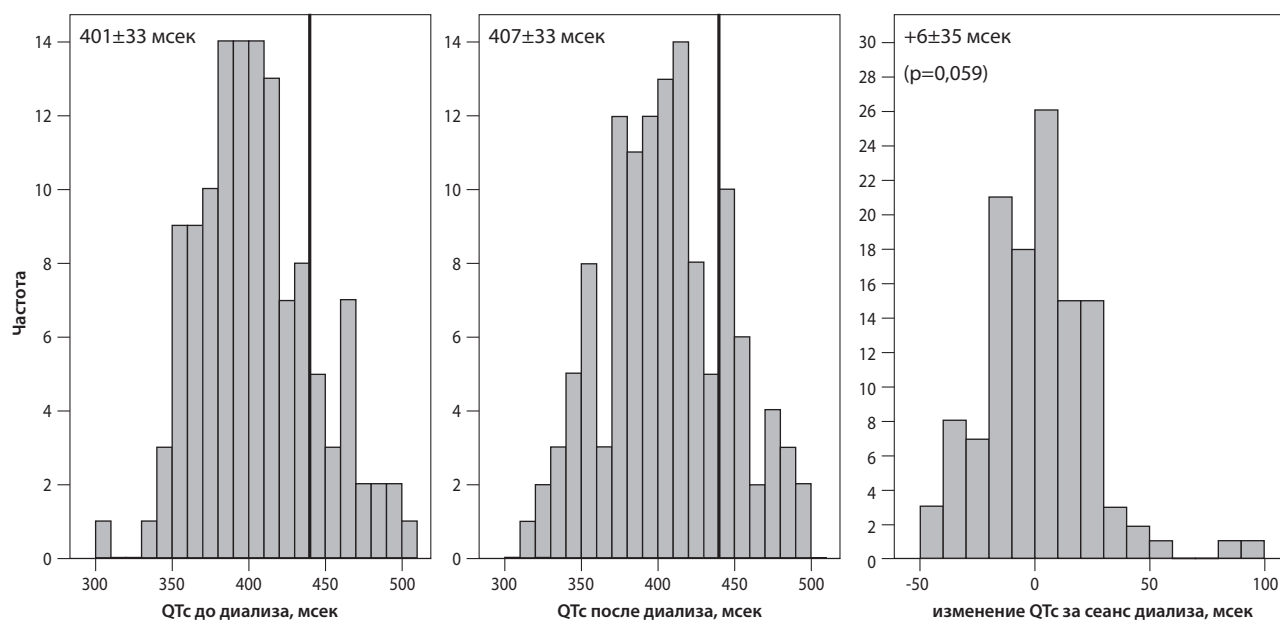


Рисунок 4. Распределение длительности интервалов QTc при первом измерении и ее динамика на сеансе диализа

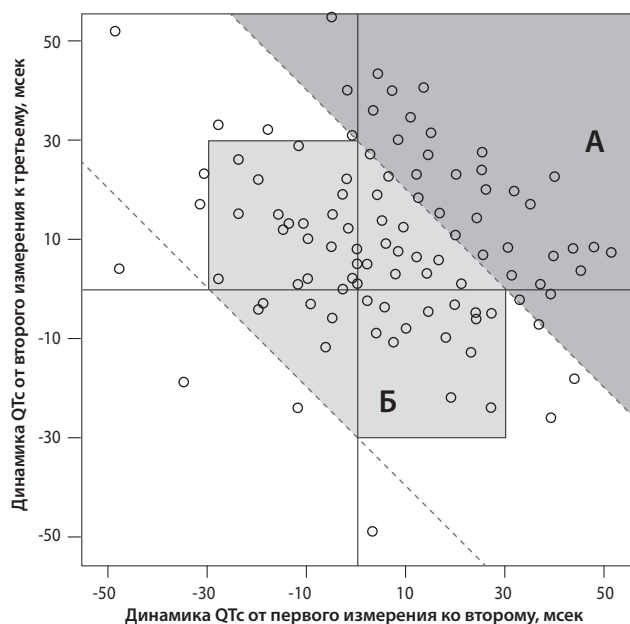


Рисунок 5. Динамика длительности интервала QTc в ходе исследования

В темно-серой зоне (А) – группа пациентов с суммарным удлинением QTc более 30 мсек за 10 месяцев; в светло-серой зоне (Б) – группа пациентов с изменением интервала QTc не более 30 мсек в период между двумя измерениями (по 5 месяцев) и за весь период исследования (10 месяцев). Зона между пунктирными линиями включает пациентов с суммарным изменением QTc менее 30 мсек за 10 месяцев.

Группа пациентов с удлинением QTc характеризовалась более высоким средним уровнем исходных кальциемии и фосфатемии, а также тенденцией к большему сроку ЗПТ, не достигшей однако статистической значимости ($p=0,06$).

Обсуждение

В сравнении с детальным определением внезапной кардиальной смерти, данным в рекомендациях 2014 American Heart Association/American College of Cardiology [21], для диализной популяции обычно используют более простое определение: «неожиданная смерть при свидетелях вследствие остановки сердца, аритмии и/или гиперкалиемии, или неожиданная смерть без свидетелей вследствие остановки сердца, аритмии без явных некардиальных причин» [18].

В настоящем исследовании мы определили внезапную кардиальную смерть как смерть диализного пациента не в первый месяц лечения, вне периода госпитализации, не в течение двух недель после длительной госпитализации (по данным базы данных ОМС) и не при отказе от лечения диализом (данные регистра ЗПТ). Данные регистра пациентов на ЗПТ о дате смерти и госпитализациям были уточнены по базе данных лиц, застрахованных в системе ОМС. В когорте диализных пациентов, начавших диализ в Канаде в течение 6 лет, данные о распределении причин смерти также не совпали между регистром ЗПТ и официальными сертификатами о смерти [26].

Доля внезапной смерти в нашем исследовании почти достигала 50% за все анализируемые годы и не имела явного временного тренда по календарным годам (Рисунок 1). Эта доля несколько превышала данные по некоторым крупным исследованиям: EVOLVE – 34% [37], DOPPS – 31% [20], ANZ-Register – 31% (без учета отказов от продолжения лечения) [27]. Различия могут быть связаны с разницей в определениях внезапной (кардиальной) смерти [31], а также с различиями в возрасте и исходной коморбидности [1, 2, 14]. В условиях отсутствия общепризнанного опре-

Таблица 4

Различия в исходных параметрах групп пациентов со стабильной длительностью QTc и с его удлинением за период наблюдения в 10 месяцев

исходные параметры	изменения длительности QTc		достоверность различий, <i>p</i>
	менее 30 мсек (<i>n</i> =53)	более 30 мсек (<i>n</i> =38)	
возраст	54±12	58±13	0,14
индекс коморбидности	6 (4÷8)	6 (4÷8)	0,53*
доля мужчин	31/53	25/38	0,48**
срок ЗПГ, месяцев	26 (12÷97)	33 (8÷111)	0,06*
гемоглобин, г/л	112 (102÷119)	110 (101÷121)	0,78*
eKt/V	1,42±0,21	1,38±0,24	0,54
СРБ, мг/л	4 (3÷8)	3 (3÷11)	0,43*
альбумин, г/л	40±3	40±4	0,91
кальций	2,26±0,15	2,33±0,17	0,04
фосфаты	1,74±0,26	1,84±0,31	0,05
паратгормон	356 (112÷456)	380 (99÷511)	0,64*
калий	5,0 (4,4÷5,4)	4,8 (4,4÷5,6)	0,71*
натрий	138 (137÷140)	138 (136÷141)	0,96*
преддиализное АД			
систолическое	140±19	136±21	0,35
диастолическое	83±12	79±12	0,12
междиализное АД			
систолическое	131±16	129±18	0,59
диастолическое	83±14	78±12	0,07

исходные параметры представлены как (средние)±(стандартное отклонение) при нормальном распределении или как медиана (интерквартильный размах Q25÷Q75) при распределении, отличающемся от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова)
* – критерий U Манна-Уитни
** – в χ^2 -тесте

деления внезапной смерти для диализных пациентов избрано определение, в котором учтены критерии, схожие с часто применяемыми и использующие доступную достоверную информацию. В пользу логической обоснованности критериев свидетельствует зафиксированное различие распределения случаев внезапной и не внезапной смерти по дням недели (Рисунок 2), а также меньший срок ЗПГ на день смерти для пациентов с внезапной и не внезапной смертью (Рисунок 1). В отношении неравномерного распределения по дням недели для не внезапной смерти может иметь значение эпизоды гипергидратации в длинный междиализный интервал, в отношении большего срока ЗПГ – постепенное нарастание коморбидности; оба фактора являются рисками смерти, не являющейся внезапной.

Длительность интервала QTc является независимым предиктором летальности при ЗПГ [17]: риск увеличивался на 8% на каждые 10 мсек удлинения независимо от пола, возраста и наличия диабета. Аналогичная оценка для старших (≥ 65 лет) пациентов с додиализной ХБП дала увеличение риска смерти на 17% в расчете на 10 мсек удлинения интервала [22].

Изменение интервала QTc тесно связано с отклонениями в водно-электролитном балансе. При сопоставлении 500 умерших на диализе пациентов и 1500 пациентов, продолжающих лечение, авторы оценили

риски смерти, связанные с уровнями кальция: увеличение преддиализной кальциемии на 0,25 ммоль увеличивает риск на 10%, использование диализирующего раствора с $\text{Ca} < 1,25$ ммоль/л увеличивает риски вдвое; увеличение разности уровней кальция между кровью и диализатом (на 0,5 ммоль/л) повышает риск на 40%. При этом медикаменты, потенциально влияющие на QT, не давали достоверного отклонения относительного риска от единицы [30]. Правда, здесь следует отметить совершенно отличную от нашей практику использования различных уровней кальция в диализирующем растворе – подавляющее большинство пациентов получали ЗПГ при уровне кальция в диализирующем растворе в 1,25 ммоль/л и даже ниже. В этом отношении интересны данные крупнейшего диализного исследования EVOLVE. Авторы отмечали, что уровень кальция ожидаемо снижался на терапии цинакальцетом, но содержание Ca в диализате исследовательские центры меняли очень нечасто, хотя это и не было запрещено протоколом. Не было зафиксировано связи между исходным уровнем кальция или его градиентом (кровь-диализат), с одной стороны, и твердыми исходами лечения, с другой стороны [29].

В нашем наблюдении доля пациентов с исходным удлинением интервала QTc была близка к таковой в других исследованиях [10, 12, 13, 16] и так же как

в некоторых из них, была связана с коморбидностью и сроком ЗПТ. Отмечена связь с гипертрофией левого желудочка и другими признаками ремоделирования миокарда. Среди биохимических параметров интервал QTc был связан только с уровнем фосфатов, что также было отмечено в работе Nie Y et al [28].

Какие факторы могут влиять на длину интервала QT и его динамику?

На продолжительность QTc способна влиять медикаментозная терапия, причем – не только кардиотропная, но и связанная с синдромами ХБП. На фоне терапии цинакальцетом произошло удлинение QTc, эффект был дозозависимым [35]. Интересно, что это произошло в отсутствие исходной гипокальциемии и при незначимом снижении ее уровня ($2,31 \pm 0,21 \rightarrow 2,27 \pm 0,21$ ммоль/л); в исследовании снижение уровня ПТГ оказалось клинически недостаточным ($1405 \pm 590 \rightarrow 1186 \pm 564$ пг/мл – возможно, из-за высоких исходных значений), но отмечена корреляция ($r=0,327$; $p=0,05$) между снижением ПТГ и удлинением QTc, что позволило авторам высказать предположение о непосредственном влиянии цинакальцета на миокард. В другом исследовании с более адекватным назначением цинакальцета и с клинически значимым эффектом на уровень ПТГ ($647 \pm 329 \rightarrow 466 \pm 361$ пг/мл) также произошло значимое удлинение интервала QTc ($409 \pm 37 \rightarrow 425 \pm 42$ мсек), что более чем вдвое увеличило долю пациентов с QTc > 450 мсек [8]. Возможно, этот эффект отчасти объясняет негативные первичные результаты исследования EVOLVE [9]: терапия цинакальцетом понижала риски, связанные с гиперпаратиреозом, но одновременно повышала риски, связанные с гипокальциемией. В доступной литературе мы не нашли анализа изменений интервала QTc в исследовании EVOLVE, хотя по протоколу в ходе исследования этот интервал измеряли. Напротив, терапия кальцитриолом сокращала максимальный интервал QTc и его дисперсию [24]. Интересно, что для исходного уровня QTc в множественной регрессии независимыми предикторами были только уровень ПТГ и выраженность гипертрофии левого желудочка.

Среди 193 пациентов, обследованных перед трансплантацией, у 26% выявлено удлинение интервала QTc, что тесно и независимо от уровня электролитов и параметров МКН-ХБП было связано с кальцификацией брюшной аорты [10]. Высокий уровень ферритина и насыщения трансферрина железом положительно коррелировал с дисперсией интервала QTc [6].

В небольшом исследовании при тщательном анализе ЭКГ авторы зафиксировали удлинение QTc за сеанс диализа сразу до 40 ± 10 мсек (от исходных $+2 \pm 2$ мсек) при смене состава концентрата: понижение калия с 3 до 2 ммоль/л, кальция с 1,75 до 1,25 ммоль/л и повышение бикарбоната с 30 до 34 ммоль/л. Низкие уровни калия, кальция и вы-

сокий уровень бикарбоната оказались независимыми предикторами удлинения интервала QTc [13].

В группе 50 пациентов продемонстрировано удлинение QTc в ходе сеанса при снижении калия и магния на протяжении диализной сессии [4]. Но в исследовании использован диализирующий раствор с уровнями калия (2 ммоль/л) и магния (0,5 ммоль/л) несколько ниже традиционно используемых в России, поэтому возможность перенести выводы на нашу популяцию неясна. Среди 58 пациентов одного центра удлинение QTc за сеанс диализа составило с 394 ± 13 до 443 ± 19 мсек, но авторы не нашли факторов, влияющих на это удлинение [23]. В китайской популяции (среди 141 пациента одного центра, 65% из которых имели исходно увеличенный интервал QTc) исходная длительность была обратно связана с уровнями калия и кальция перед сеансом; удлинение QTc в ходе сеанса было связано с уровнями кальция и фосфатов и обратно – с уровнем калия перед сеансом [28]. Выявлена связь удлинения QTc в ходе сеанса с большим снижением уровня калия за сеанс диализа, а также с большим передне-задним размером левого предсердия, толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

В нашем исследовании в ходе сеанса отмечалась разнонаправленная динамика с тенденцией к удлинению, связанной с исходной гиперкальциемией, но не отклонениями в уровне преддиализного калия. В ходе исследования в центре применялся диализирующий раствор преимущественно с одним уровнем калия (3,0 ммоль/л) и одинаковым уровнем кальция (1,5 ммоль/л), поэтому мы не могли оценить влияние этих параметров; к настоящему времени опубликованы немногочисленные и иногда трудно интерпретируемые данные в отношении этих факторов [4]. Высокий уровень фосфатов ($>1,78$ ммоль/л) был связан с исходно более длинным интервалом QTc ($p=0,02$) и с его удлинением в ходе сеанса ($+3 \pm 1$ мсек на каждое увеличение фосфатов $+0,1$ ммоль/л ($p<0,01$); зафиксирована также связь продолжительности QTc с ГЛЖ (Таблица 3).

В доступной литературе в отношении динамики QTc в ходе длительного наблюдения мы нашли информацию только для пациентов без выраженной ХБП: продолжительность интервала QTc росла не в первый, но в последующие годы [25]. В рандомизированном исследовании эффективности фосфат-связывающих препаратов прогрессирование коронарной кальцификации сопровождалось увеличением дисперсии QTc, тогда как в отсутствие прогрессирования этого не происходило [11].

В нашем наблюдении группа со стабильным удлинением QTc за период наблюдения характеризовалась более высокой исходной кальциемией и фосфатемией, а также тенденцией к большему сроку ЗПТ.

Ограничением исследования является короткий период наблюдения, не позволяющий оценивать выживаемость пациентов в связи с исследуемым па-

раметром, неинтервенционный характер исследования, не позволяющий говорить о направленности причинно-следственных связей, а также набор пациентов в одном диализном центре, ограничивающий распространимость выводов на более широкую диализную популяцию. Исследование предполагается продолжить.

Таким образом, внезапная смерть (вероятно, в большинстве случаев связанная с фатальными нарушениями ритма) является распространённым явлением, а измерение продолжительности интервала QTc способно дать оценку риска таких нарушений. Большая продолжительность, а также удлинение интервала QTc в ходе сеанса гемодиализа и на протяжении длительного наблюдения связаны, в частности, с предотвратимыми отклонениями (ГЛЖ) и модифицируемыми факторами (водно-электролитный баланс и параметры минеральных и костных нарушений при ХБП).

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Вишневецкий К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. *Нефрология*. 2015. 19(4):89-94.
2. Зельтман-Абрамов Е.М., Потешкина Н.Г., Андрусов А.М. и соавт. Гемодиализ и сердце: вопросов больше, чем ответов. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1):69-75.
3. Карпунин С.А., Бородулина Е.О., Шутков А.М. и соавт. Ремоделирование сердца и легочная гипертензия у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1):62-68.
4. Alabd M.A., El-Hammady W., Shawky A. et al. QT Interval and QT Dispersion in Patients Undergoing Hemodialysis: Revisiting the Old Theory. *Nephron Extra*. 2011. 1(1):1-8.
5. Arramreddy R., Sun S.J., Munoz Mendoza J. et al. Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int*. 2012. 16(4): 473-80.
6. Bavbek N., Yilmaz H., Erdemli H.K. et al. Correlation between iron stores and QTc dispersion in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2014. 36(2): 187-90.
7. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920.7:353-370.
8. Borrego-Utiel F.J., Pérez-del Barrio Mdel P., Biechy-Baldan Mdel M., Segura-Torres P. Cinacalcet may prolong the QT interval in patients on haemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2013.33(2):272-3.
9. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012. 367(26): 2482-94.
10. Claes K.J., Heye S., Nuyens D. et al. Impact of vascular calcification on corrected QT interval at the time of renal transplantation. *Am J Nephrol*. 2012. 35(1):24-30.
11. Di Iorio B., Bellasi A., Russo B. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012. 7(3):487-93.
12. Di Iorio B., Bellasi A. QT interval in CKD and HD patients. *Clin Kidney J*. 2013. 6(2):137-43.
13. Di Iorio B., Torraca S., Piscopo C. et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol*. 2012. 25(5):653-60.
14. Di Lullo L., Rivera R., Barbera V. et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol*. 2016. 217:16-27.
15. Flackskampf F. Non-invasive assessment of cardiac structure and function – what nephrologists must know. 53th ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. May, 22 2016, <http://eraedta.conference2web.com/webcast/2016/2097>, accessed 12.08.2016
16. Flueckiger P., Pastan S., Goyal A. et al. Associations of ECG interval prolongations with mortality among ESRD patients evaluated for renal transplantation. *Ann Transplant*. 2014. 19:257-68.
17. Hage F.G., de Mattos A.M., Khamash H. et al. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol*. 2010. 33: 361-366.
18. Huang C.W., Lee M.J., Lee P.T. et al. Low Potassium Dialysate as a Protective Factor of Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients with Hyperkalemia. *PLoS One*. 2015. 10(10):e0139886.
19. Ishii J., Takahashi H., Kitagawa F. et al. Multimarker approach to risk stratification for long-term mortality in patients on chronic hemodialysis. *Circ J*. 2015. 79(3):656-63.
20. Jadoul M., Thumma J., Fuller D.S. et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the DOPPS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012. 7(5):765-74.
21. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014. 130(23):e199-267.
22. Kestenbaum B., Rudser K.D., Shlipak M.G. et al. Kidney function, electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. 2: 501-508.
23. Khosroosi Niaki M.R., Saravi M., Olliaee F. et al. Changes in QT interval before and after hemodialysis. *Caspian J Intern Med*. 2013. 4(1):590-4.
24. Kim H.W., Park C.W., Shin Y.S. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2006. 102(1):c21-9.
25. Kinoshita T., Asai T., Suzuki T. et al. Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012. 23(6):645-9.
26. Lafrance J.P., Rahme E., Iqbal S. et al. Magnitude of discordance between registry data and death certificate when evaluating leading causes of death in dialysis patients. *BMC Med Res Methodol*. 2013. 13:51.
27. McDonald S., Excell L., Livingston B. 33rd Annual Report- 2010 Report. ANZDATA 2010. www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/33rdReport/ANZDATA33rdReport.pdf, accessed 28.07.2016
28. Nie Y., Zou J., Liang Y. et al. Electrocardiographic Abnormalities and QTc Interval in Patients Undergoing Hemodialysis.

PLoS One. 2016. 11(5): e0155445.

29. *Pun P.H., Abdalla S., Block G.A. et al.* Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int.* 2016. 20(3):421-31.

30. *Pun P.H., Horton J.R., Middleton J.P.* Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8(5):797-803.

31. *Ramesh S., Zalucky A., Hemmelgarn B.R.* Incidence of sudden cardiac death in adults with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016. 17(1):78.

32. *Roberts M.A., Polkinghorne K.R., McDonald S.P., Ierino F.L.* Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population. *Am J Kidney Dis.* 2011. 58(1):64-72.

33. *Sagie A., Larson M.G., Goldberg R.J. et al.* An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992. 70:797-801.

34. *Sabri V., Karnad D.R., Kerkar V. et al.* Comparison of two methods of estimating reader variability in QT interval measurements in thorough QT/QTc studies. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014. 19(2):182-9.

35. *Temiz G., Yalçın A.U., Mutluay R. et al.* Effects of cinacalcet treatment on QT interval in hemodialysis patients. *Anatol J Cardiol.* 20155.

36. *Vandenberk B., Vandael E., Robyns T. et al.* Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016. 5(6). pii: e003264.

37. *Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving HD: EVOLVE trial. *J Am Heart Assoc.* 2014. 3(6): e001363.

Дата получения статьи: 13.08.2016

Дата принятия к печати: 01.10.2016