



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

I. Shifris, I. Dudar

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.04

Predictors of cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: A Prospective longitudinal cohort study

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Shifris I, Dudar I. Predictors of cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: A Prospective longitudinal cohort study. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76): 26-35. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.04.

Abstract. *The present study aimed to investigate the incidence rate and possible predictors of cardiovascular disease (CVD) in end-stage renal disease (ESRD) patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).*

Methods. *This prospective longitudinal cohort study included 133 ESRD patients treated with CAPD between 2012 and 2019. The study was conducted in two phases. In the first phase, key patient demographic, clinical, and laboratory data, including the incidence of cardiovascular disease, were collected at baseline. In the second phase, an assessment of potential predictors of CVD in PD patients was performed.*

Baseline patient characteristics were used as potential predictors in this study. The mean duration of the prospective study was 28.2 ± 7.1 months, corresponding to 249.2 patient-years. Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression and ROC analysis were performed to estimate predictors of CVD events. The primary end-point (newly diagnosed cardiovascular disease) was determined at the end of the study. Statistical processing of the results obtained was performed with "MedCalc," version 19.3 (Ostend, Belgium).

Results. *One hundred and three PD patients were included in the final analysis. During the study period, a significant increase (by 82%) in the frequency of all CVDs was observed ($p < 0.0001$), more than twice as frequent in heart failure (HF) ($p < 0.0001$) and atrial fibrillation (AF) ($p = 0.0156$). The primary endpoint was observed in 49 events: newly diagnosed HF in 21 (20.4%) patients, coronary artery disease in 9 (8.7%) patients, AF in 7 (6.8%) patients, acute myocardial infarction in 5 (4.9%) patients, another coronary heart disease in 7 (6.8%) patients. The incidence rate of CVD and HF was 19.66 and 8.43 per 100 patient-years, respectively. Multivariate Cox regression analysis indicated that hyperhydration (HR=4.2; 95% CI: 2.2 - 7.3), diabetes mellitus as the primary cause of ESRD (HR=2.5; 95% CI: 1.3 - 4.3), history of MRSA colonization (HR=1.4; 95% CI: 1.2 - 1.7) and age (HR=1.03; 95% CI: 1.004 - 1.05) are independent predictors of all new-onset cardiovascular events in ESRD patients, treated with CAPD.*

A total of 44 patients (42.7%) died during the study period. The incidence rates of all-cause mortality were 17.67 per 100 patient-years. The most common cause of mortality was CVD, accounting for 50.0% of all events (8.82 per 100 patient-years). Conclusions. This prospective longitudinal study demonstrates that treatment with PD is associated with an increased incidence of CVD. Hyperhydration, diabetes mellitus, history of MRSA colonization, and age over 55 years are independent predictors of new-onset CVD in PD patients.

Keywords: *end-stage renal disease, peritoneal dialysis, cardiovascular diseases, heart failure, predictors.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© I. Shifris, I. Dudar, 2022.

Correspondence should be addressed to Iryna Shifris: shifris777@gmail.com

Article history:

Received October 31, 2022

Received in revised form
November 06, 2022

Accepted November 06, 2022



© Шіфріс І. М., Дудар І. О., 2022

УДК 616.61:616.381-089.819]:616.1-036

І.М. Шіфріс, І.О. Дудар

Предиктори серцево-судинних захворювань у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються методом перитонеального діалізу: проспективне лонгітудинальне когортне дослідження

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Метою роботи було встановити частоту та, за результатами проспективного спостереження, визначити можливі предиктори серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД).

Методи. До когортного проспективного лонгітудинального дослідження було включено 133 пацієнти з ХХН VД ст., які лікувались ПАПД протягом 2012-2019 р.р.. Дослідження проведено в два етапи. На першому - проведено вивчення основних демографічних, лабораторних та клінічних характеристик пацієнтів, у тому числі й частоти ССЗ, на момент включення до дослідження. На другому етапі, за результатами проспективного аналізу динаміки частоти ССЗ, проведено оцінку потенційних предикторів ССЗ у пацієнтів з ХХН VД ст., які лікуються ПАПД. Як можливі предиктори були використані характеристики пацієнтів, визначені при включенні в дослідження. Середня тривалість проспективного спостереження становила $28,2 \pm 7,1$ місяців, кумулятивна – 249,2 пацієнто-років. Прогностичне значення факторів оцінювали за допомогою уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу, ROC-аналізу. Первинну кінцеву точку (вперше виявлені ССЗ) оцінювали на момент закінчення дослідження. Статистичний аналіз проведено з використанням програми «MedCalc», версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням (Ostend, Belgium).

Результати. До остаточного аналізу було включено 103 ПД пацієнти. За час проспективного спостереження констатовано достовірне збільшення частоти ССЗ на 82% ($p < 0,0001$), більш ніж вдвічі – серцевої недостатності (СН; $p < 0,001$) та фібриляції передсердь (ФП; $p = 0,0613$). Первинна кінцева точка досягнута у 49 випадках: вперше встановлена ІХС – у 9 (8,74%) пацієнтів, СН – у 21 (20,39%), ФП – у 7 (6,8%), гострий інфаркт міокарда – у 5 (4,85%), інші хвороби серця – у 7 (6,8%). Рівень первинної захворюваності на ССЗ та СН становив 19,66 та 8,43 на 100 пацієнто-років, відповідно. За результатами багатофакторного регресійного аналізу Коксу незалежними предикторами *de novo* ССЗ у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД є: наявність гіпергідратації (HR=4,1976; 95% ДІ: 2,1138 - 7,3064), ЦД, як причини ХХН VД ст. (HR=2,5150; 95% ДІ: 1,2824 - 4,2673), анамнез безсимптомної назальної колонізації MRSA (HR=1,4031; 95% ДІ: 1,1641 - 1,6786) та вік (HR=1,0278; 95% ДІ: 1,0041 - 1,0520). Протягом періоду спостереження констатовано 44 випадки смерті (42,7%). Рівень смертності становив 17,67 на 100 пацієнто-років. В структурі причин переважали ССЗ, що зумовили 50% фатальних випадків.

Висновки. Це проспективне лонгітудинальне дослідження демонструє, що лікування ПД пов'язане зі збільшенням частоти ССЗ. Гіпергідратація, цукровий діабет як причина ХХН VД ст., наявність анамнезу колонізації MRSA та вік понад 55 років є незалежними факторами, що збільшують ризик *de novo* ССЗ у ПД пацієнтів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок VД стадії, перитонеальний діаліз, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, предиктори

Вступ. Початок поточного століття ознаменувався значним збільшенням розповсюдженості хронічних неінфекційних хвороб, їх домінуючим становищем серед причин смерті. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я серед 10 ТОП причин смерті в світі в 2019 році хронічна хвороба нирок (ХХН) посідала 10 місце та 8 місце в країнах

з високим рівнем доходу. Водночас, не дивлячись на суттєві зміни структури причин смерті протягом останніх двох десятиріч, ССЗ залишаються основною причиною смерті на глобальному рівні та в 2019 році зумовили майже 9 мільйонів фатальних випадків [1]. На сьогодні є загальновідомим, що, наявність ХХН є одним із визнаних незалежних факторів ризику ССЗ. Водночас, саме ССЗ залишаються основною причиною смертності хворих на ХХН. За результатами дослідження, проведеного в діалізній популяції Австралії та Нової Зеландії, ССЗ стали причиною смерті 31% та 20% пацієнтів, які отримували лікування перитонеальним діалізом (ПД) та гемодіалізом (ГД), відповідно. При цьому, через 1 рік після початку НЗТ лікування ПД, порів-

Ірина Михайлівна Шіфріс
shifris777@gmail.com

няно з ГД було пов'язано з вірогідно вищим рівнем СС смертності (9,99 та 7,96 на 100 пацієнто/років, відповідно) [2-4].

Дані епідеміологічних досліджень констатують, що частота ССЗ, як і більшості інших коморбідних станів, досягає свого максимуму після початку лікування діалізними методами нирково-замісної терапії (НЗТ). Відповідно до результатів наявних досліджень, зі значними коливаннями залежно від віку та статі, через 90 днів лікування НЗТ, ті чи інші ССЗ були наявні в понад 58% пацієнтів ПД популяції США. Зокрема, частка ПД пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) становила 34,4%, серцевою недостатністю (СН) – 28,3%, фібриляцією передсердь (ФП) – 14,1%. Частота гострого інфаркту міокарда (ГІМ) становила 14,0% [5, 6]. Чисельні наукові публікації демонструють, що зі збільшенням тривалості лікування методами НЗТ підвищується питома вага зареєстрованих ССЗ. Останнє пов'язано зі значною поширеністю, як традиційних, так і нетрадиційних факторів СС ризику в зазначеній популяції пацієнтів. Серед нетрадиційних, чи уречмих факторів СС ризику, найбільш значимими при лікуванні ПАПД є гіперволемія, нутритивні порушення, анемія, гіперфосфатемія, існуюча гіпертрофія лівого шлуночку, гіпо-/гіперкальціємія, інфекції/безсимптомні колонізації, хронічне запалення, тощо [7-13].

Проте, незважаючи на клінічну та прогностичну значимість, проблема ССЗ у хворих на ХХН ВД стадії досліджена обмежено. Зокрема, наявність ХХН ВД стадії є критерієм виключення при проведенні багатоцентричних рандомізованих клінічних досліджень кардіологічного профілю, та відповідно, наявні епідеміологічні дані та терапевтичні стратегії, що мають доказову базу в загальній популяції, не можуть бути екстрапольовані на діалізну популяцію [14]. Окрім того, більшість робіт, що висвітлюють проблему ССЗ у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ПАПД, не є комплексними та обмежуються лише аналізом окремих клінічних чи лабораторних маркерів. Незначна кількість наявних комплексних досліджень, що вивчали фактори ризику ССЗ у ПД пацієнтів, за дизайном є ретроспективними, що зменшує їх значимість через велику ймовірність систематичної похибки [8, 11, 12, 14-16].

Варто зазначити, що на думку провідних дослідників, в тому числі експертів ISPD, обмежена кількість наявних досліджень зумовлює нагальну необхідність проведення поглиблених досліджень, спрямованих на зниження частоти ССЗ, на підставі більш досконалого вивчення факторів ризику їх виникнення [14, 13, 17].

Мета роботи: за результатами проспективного спостереження встановити частоту та можливі предиктори ССЗ у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ПАПД.

Матеріали та методи: До когортного проспективного лонгітудинального дослідження було залучено 133 хворих на ХХН ВД ст., які розпочали лікування ПАПД протягом 2012-2019 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Середня тривалість лікування хворих ПАПД на момент включення в дослідження становила $4,82 \pm 2,91$ місяці.

Залучення пацієнтів до дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування ПАПД, тижневе $Kt/V > 1,7$, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік < 18 років, тижневе $Kt/V \leq 1,7$, наявність ревматичної або вродженої вади серця, гострих СС та цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), передуюче лікуванню ПАПД трансплантація нирки чи лікування ГД, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції протягом місяця, що передувало включенню в дослідження, лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі, на підставі аналізу медичної документації діалітичних хворих, отриманні дані щодо наявності цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), ІХС, СН, інших СС захворювань, гіпергідратації, анамнезу безсимптомної колонізації метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA), тижневого Kt/V , індексу маси тіла (ІМТ), нутритивних порушень, результатів електрокардіограми (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕХО). Окрім того, у всіх хворих при включенні в дослідження, проведено рутинне лабораторне обстеження з визначенням сироваткових рівнів гемоглобіну, альбуміну, фосфору, кальцію, паратгормону (ПТГ), феритину, С-реактивного білку (СРБ). На другому етапі дослідження проведено проспективне вивчення нових випадків ГІМ, ІХС, СН, фібриляції передсердь та визначення предикторів ССЗ. Аналізу піддавались всі ССЗ, що були зареєстровані на підставі консультативних висновків лікаря-кардіолога та/або виписок з історій хвороб лікувальних закладів (відділень) кардіологічного профілю. Первинною кінцевою точкою, визначеною в дослідженні, були нові випадки ССЗ, вторинною – смерть від будь-якої причини. Проспективне спостереження за хворими здійснювалось протягом не менш ніж 36 місяців з моменту

включення в дослідження чи до моменту смерті, відмови пацієнта в проведенні необхідних обстежень, зміни модальності НЗТ, остаточної втрати зв'язку чи дати закінчення дослідження 27.09.2020 року. Середня тривалість спостереження за становила $28,2 \pm 7,1$ місяців. Кумулятивний термін проспективного спостереження – 249,2 пацієнто-років (п/р). До остаточного аналізу включалися пацієнти, в яких були наявні результати кардіологічного моніторингу при завершенні ними участі в дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] – у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), критерій χ^2 . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара. Рівень захворюваності та смертності розраховувався на 100 пацієнто/років (п/р). Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу

відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для встановлення предиктивних властивостей досліджуваних демографічних, клінічних та лабораторних показників, визначених на початку спостереження, був застосований уніваріантний та мультіваріантний Cox регресійний статистичний аналіз, за результатами якого визначали відношення ризику (HR) настання первинної кінцевої точки. Статистично значущі фактори, отримані за допомогою уніваріантного аналізу, використовували як змінні в багатофакторній моделі пропорційних ризиків Коксу. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні предиктори нових ССЗ у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПАПД. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $P \leq 0,05$.

Результати. З загального числа обстеженої когорти жінок було 46 (34,6%) та чоловіків – 87 (65,4%). Середній вік хворих становив $53,12 \pm 10,90$ роки та не мав статистично значущих відмінностей залежно від статі ($52,3 \pm 10,6$ проти $56,2 \pm 12,7$ жінок та чоловіків, відповідно; $p = 0,1880$). Найбільш частою причиною ХХН ВД стадії був гломеруло-нефрит – 71 пацієнт (53,38%). Протягом терміну спостереження 30 хворих було виключено з дослідження, в тому числі 16 пацієнтів у зв'язку зі зміною модальності НЗТ, 11 хворих через відсутність необхідних даних при завершенні дослідження/відмову від повторного обстеження в кардіолога, з 3 пацієнтами був втрачений зв'язок.

До остаточного аналізу було включено 103 ПД пацієнти, їх основні початкові клініко-лабораторні показники надані в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваної когорти

Показник	Значення
Демографічні та клінічні дані	
Вік (M \pm SD)	55,6 \pm 14,72
Чоловіки / Жінки (n; %)	65; 63,11 / 38; 36,89
Середня тривалість ПАПД (M \pm SD)	4,04 \pm 2,93
Причина ХХН ВД ст.: ЦД (n; %)	23/22,33
Тижневий Kt/V (M \pm SD)	1,96 \pm 0,22
ІМТ (кг/м ² ; M \pm SD)	25,14 \pm 4,74
Порушення нутриційного статусу середнього та тяжкого ст. (n; %)	34/33,01
Анамнез колонізації MRSA (n; %)	29/28,16
Фракція викиду лівого шлуночку (ЛШ; %, M \pm SD)	51,4 \pm 10,17
Гіпергідратація (n; %)	23/22,33
Артеріальна гіпертензія (n; %)	97/94,17
Вторинний гіперпаратиреоз (n; %)	49/47,57
Лабораторні дані, M \pm SD або Me [Q25; Q75]	
Альбумін (г/л)	32,5 \pm 4,6

Продовження таблиці 1

Показник	Значення
Гемоглобін (г/л)	85,1±12,5
Фосфор (ммоль/л)	2,21±0,44
Кальцій (ммоль/л)	2,13±0,14
СРП (мг/л)	5,1±1,3
Феритин (нг/мл)	569 [397; 707]
Паратгормон (пг/мл)	544 [300; 681]

Аналіз частоти ССЗ захворювань на початку спостереження дозволив встановити, що найбільш поширеним станом є ІХС. Частота ССЗ в досліджу-

ваній когорті хворих та рівень захворюваності, розрахований на 100 пацієнто-років (п/р), представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Структура та частота ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Коморбідний стан	ПД-пацієнти на початку дослідження (п/%)	ПД-пацієнти при завершенні спостереження (п/%)	p	Рівень захворюваності (на 100 п/р)
Пацієнтів із ССЗ	35/34,0	60/58,25	< 0,0001	-
Ішемічна хвороба серця	23/22,3	32/31,1	0,0039	3,61
Серцева недостатність	19/18,4	40/38,8	< 0,0001	8,43
Фібриляція передсердь	4/3,9	11/10,7	0,0156	2,81
Інфаркт міокарда	3/2,9	8/7,8	0,0625	2,01
Інші хвороби серця	11/10,7	18/17,5	0,0156	2,81

В цілому слід зазначити, що, при включенні в дослідження, було зареєстровано 60 тих чи інших ССЗ в 35 (34,0%) ПД пацієнтів. В більшості пацієнтів спостерігалось поєднання двох СС коморбідних станів. Зокрема, поєднання ІХС з СН мало місце в 11 (10,68%) пацієнтів, ІХС з іншими хворобами серця – в 6 (5,83%), СН з ФП – в 3 (2,91%), СН з іншими хворобами серця – в 1 (0,98%).

Водночас аналіз даних, що надані в табл. 2, начоно демонструє вірогідне збільшення, протягом терміну спостереження, як питомої ваги ПД пацієнтів з ССЗ, так і частоти окремих нозологічних форм цього класу хвороб. За час, що підлягав аналізу констатовано достовірне збільшення питомої ваги пацієнтів із ССЗ на 24,3% ($p < 0,0001$). Аналіз окремих нозологічних форм, також, дозволив встановити вірогідне збільшення частоти всіх без виключення станів, що підлягали аналізу. Частота СН та ФП, за час спостереження, збільшилась більш ніж вдвічі. Проте, достовірним був лише приріст частки пацієнтів з СН (18,4% vs 38,8%; $\chi^2 = 10,445$, $p = 0,0001$). Окрім того, порівняно з початком дослідження, відносний ризик виникнення СН у ПД пацієнтів збільшується більш ніж вдвічі

(RR = 2,1053, 95% ДІ: 1,3120 – 3,3782; $p = 0,0020$). Слід зазначити, що і рівень захворюваності є істотним лише для СН, та становить 8,43 на 100 п/р.

Первинна кінцева точка (нові випадки ССЗ) була досягнута в 49 випадках протягом 249,2 пацієнто-років спостереження. Тобто, рівень захворюваності на ССЗ в когорті пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД становив 19,66 на 100 пацієнто-років. Протягом періоду дослідження, окрім збільшення частоти коморбідних ССЗ, клінічні спостереження свідчать про прогресуючий перебіг останніх у ПД пацієнтів. Зокрема, прогресування ІХС констатовано в 14 пацієнтів (прогресує зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення функціонального класу (ФК) стенокардії) та серцевої недостатності (підвищення ФК за NYHA) – в 21 хворого.

З метою визначення потенційних предикторів досягнення первинної кінцевої точки дослідження за допомогою регресійного аналізу ризиків Кокса були проаналізовані демографічні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів на момент включення в дослідження (табл. 3).

Таблиця 3

Потенційні предиктори досягнення первинної кінцевої точки дослідження хворими на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Показник	HR	95% ДІ	p
Вік, роки	1,1404	1,0846 - 1,1974	0,0029
Стать (чоловіча vs жіноча)	1,5408	0,8457 - 2,8074	0,1578
Альбумін, г/л	0,9767	0,9231 - 1,0333	0,4157
Гемоглобін, г/л	0,9782	0,9566 - 1,0003	0,0511
Фосфор, ммоль/л	1,0202	0,5414 - 1,9226	0,9506
СРП, мг/л	1,0083	0,9464 - 1,0742	0,7985
Феритин, нг/мл	0,9999	0,9960 - 1,0039	0,9727
Паратгормон, пг/мл	1,0392	0,9872 - 1,0912	0,7520
Фракція викиду ЛШ, %	1,2123	1,1517 - 1,2764	0,0005
ІМТ, кг/м	1,3074	1,1980 - 1,7441	0,0006
САТ, мм рт.ст	1,3846	0,7834 - 2,4472	0,2650
ЦД (так vs ні)	3,1150	1,7327 - 5,6001	0,0001
Анамнез MRSA колонізації (так vs ні)	2,9997	1,6717 - 5,3828	0,0002
Гіпергідратація (так vs ні)	3,3839	1,8719 - 6,1172	0,0001
Порушення нутриційного статусу (так vs ні)	2,5133	1,6751 - 3,7710	0,0001

Проведений аналіз дозволив встановити, що незалежними предикторами виникнення нових СС подій у пацієнтів, які лікуються ПАПД є вік, величина фракції викиду ЛШ, ІМТ, позитивний MRSA-анамнез, порушення нутритивного статусу (НС) середнього та важкого ступеню, наявність ЦД, як причини ХХН V Д ст. та наявність гіпергідратація (рис. 1).

Вік, роки
Стать (ч vs ж)
Альбумін, г/л
Гемоглобін, г/л
Фосфор, ммоль/л
СРП, мг/л
Феритин, нг/мл
Паратгормон, пг/мл
Фракція викиду ЛШ, %
ІМТ, кг/м²
САТ, мм рт.ст
ЦД (так vs ні)
MRSA анамнез (так vs ні)
Гіпергідратація (так vs ні)
Порушення НС (так vs ні)

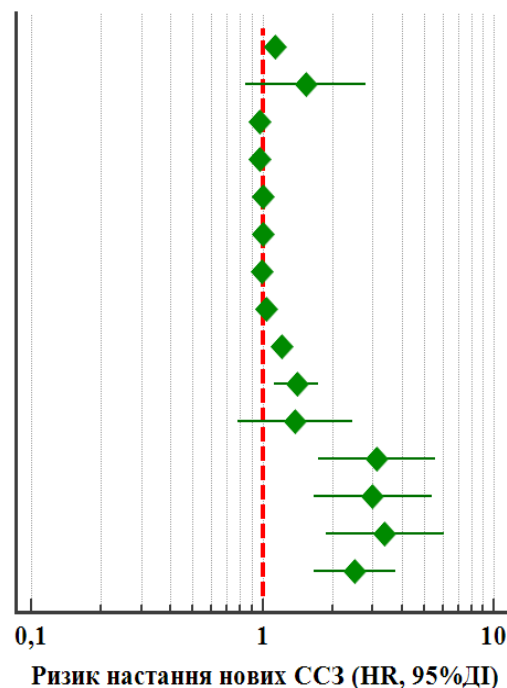


Рис. 1. Коефіцієнти ризику нових ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД.

При подальшому аналізі статистично значущі фактори були проаналізовані з використанням мультіваріантної регресійної моделі Кокса. Отримані результати наведені в табл.4.

Таблиця 4

Результати мультиваріантного покровного регресійного аналізу Коксу для оцінки ризику досягнення первинної кінцевої точки дослідження хворими на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Показник	HR	95% ДІ	p
Вік, роки	1,0278	1,0041 - 1,0520	0,0210
Анамнез колонізації MRSA (так vs так)	1,4031	1,1641 - 1,6786	0,0008
ЦД (так vs ні)	2,5150	1,2824 - 4,2673	0,0131
Гіпергідратація (так vs ні)	4,1976	2,1138 - 7,3064	<0,0001

В багатофакторному регресійному аналізі визначені високі та достовірні прогностичні значення коефіцієнту ризику (HR) для наступних незалежних предикторів розвитку ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД, а саме вік, анамнез колонізації MRSA, ЦД, як причини ХХН V Д ст. та наявність гіпергідратації (χ^2 моделі = 45,109, $ss=4$, $p < 0,0001$). Інші незалежні коваріати, що були використані в якості потенційних предикторів виникнення ССЗ (фракція викиду ЛШ, ІМТ та наявність порушень НС), не увійшли до моделі та, відповідно, не мають прогностичного значення.

Далі було побудовано ROC-криву, що відображає залежність між розвитком нових випадків ССЗ та безперервною числовою змінною, що увійшла до моделі прогнозу нових випадків ССЗ (рис.2).

За результатами аналізу встановлено, що за чутливістю та специфічністю для прогнозу виникнення нових епізодів ССЗ критичним був показник віку ПД пацієнтів > 55 років (AUC= 0,699; 95% ДІ: 0,600 – 0,786; чутливість= 71,43 %; 95% ДІ: 56,7-83,4; специфічність = 67,92%; 95% ДІ: 53,7 – 80,1; $p = 0,0002$).

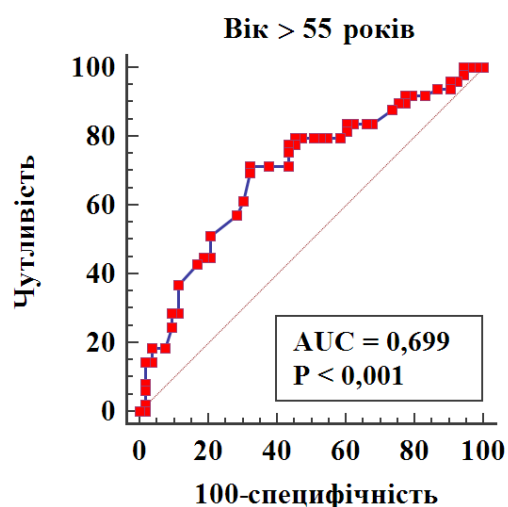


Рис. 2. ROC-крива використання віку для прогнозу нових випадків ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД.

Протягом періоду лонгітудинального спостереження констатовано 44 випадки смерті ПД пацієнтів (42,7%). Рівень смертності становив 17,67 на 100 пацієнто-років. В структурі причин переважали ССЗ (табл. 5), що зумовили 50% фатальних випадків.

Таблиця 5

Структура фатальних подій у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Причина смерті	Всього випадків (n/%)	Рівень смертності (на 100 п/р)
СС події	22/21,34	8,82
Інфекції	12/11,65	4,8
ЦВЗ	5/4,85	2,01
Інші/Причина не відома	5/4,85	2,01

Обговорення. На сьогодні є загальновідомим, що ССЗ є провідною причиною захворюваності, госпіталізацій та смертності хворих діалізної популяції [4, 5, 12, 15, 18, 19].

Говорячи про частоту ССЗ у хворих на ХХН V Д стадії, слід наголосити, що більшість наявних досліджень за дизайном є поперечними, тобто об-

меженні одномоментним визначенням показників та не відображають їх динаміку. Комплексні лонгітудинальні дослідження, що демонструють зміни показників, зокрема частоти ССЗ протягом певного періоду часу, в діалізній популяції є досить обмеженими, а в ПД популяції – взагалі відсутні.

Окрім того, більшість наявних досліджень аналізують лише розповсюдженість найбільш поширених коморбідних ССЗ (ІХС та СН) в популяції хворих на ХХН V Д стадії. Зокрема, частота ІХС та СН в ПД популяції США становить 34,4% та 28%, відповідно [6]. Отримані нами, в ході поточного дослідження, дані підтверджують епідеміологічні тенденції, отримані колегами зі США. Проте, частота зазначених коморбідних ССЗ в обстеженій когорті ПД пацієнтів України на момент початку спостереження є істотно меншою: ІХС була зареєстрована в 22,3% хворих, СН – в 18,4%. В досліджуваній нами когорті хворих, протягом терміну проспективного спостереження, вперше зареєстровано 21 (20,39%) випадок СН та 9 (8,74%) випадків ІХС ($p = 0,0161$). Констатовано подвоєння питомої ваги ПД пацієнтів з СН за час проведення спостереження (18,4% vs 38,8%). Аналогічні дані, щодо збільшення питомої ваги хворих на СН, протягом 2,2 років лікування діалізними методами НЗТ, опубліковані Bansal N [4]. Проте, результати цього дослідження демонструють питому вагу ССЗ, що вперше виникли після старту лікування НЗТ у хворих на ХХН V Д стадії без анамнезу СС патології. Дані, щодо збільшення, з плином часу, частоти СН у ПД пацієнтів, продемонстровані і дослідниками з Японії. Зокрема, Wang AY, et al констатують, що de novo епізоди СН, протягом періоду спостереження, розвинулися в 37 (27,6%) пацієнтів [20]. Але зазначене дослідження було присвячено лише аналізу СН в ПД популяції Японії, що унеможливило більш детальне співставлення отриманих результатів. Аналіз розповсюдженості інших ССЗ (ФП, ІМ, інші хвороби серця) дозволив констатувати, що отримані нами дані респондуються з результатами, отриманими дослідниками зі США [6].

Відомим є, що частота ССЗ в діалізній популяції хворих асоціюється зі значною розповсюдженістю як традиційних, так і не нетрадиційних, в тому числі діаліз-асоційованих, факторів серцево-судинного ризику. В наших попередніх публікаціях, як і в чисельних роботах інших дослідників, було продемонстровано негативні впливи активації хронічного запалення, безсимптомного носійства MRSA, порушень ліпідного обміну та інших метаболічних розладів, гіпоальбумінемії, гіперволемії, нутритивних порушень, анемії, гіперфосфатемії, тощо на частоту та перебіг ССЗ в діалізній популяції хворих. Проте, переважна більшість наявних досліджень стосовно факторів ризику ССЗ в ПД популяції спрямовані лише на оцінку того чи іншого прогностичного маркера та/чи стану [4, 7, 8, 10-12, 15, 16, 19, 20]. Цікавим, на нашу думку, є дослідження Banshodani, M., et al. За результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса дослідники встановили, що лікування ПД та вік пацієнтів є незалежними предикторами екстренної госпіталізації з приводу ССЗ та СС смертності хворих діалізної

популяції Японії [21]. Дані, отримані нами в ході дослідження що презентується, дозволяють констатувати, що незалежними предикторами всіх нових випадків ССЗ для досліджуваної когорти за результатами мультиваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса є вік, анамнез колонізації MRSA, ЦД, як причини ХХН V Д ст. та наявність гіпергідратації.

Ми не аналізували фактори ризику ССЗ смертності. Проте, аналіз випадків смерті дозволив підтвердити дані чисельних досліджень, щодо лідируючих позицій ССЗ в структурі загальних випадків [4, 6-13, 16, 18-21].

Найбільш сильною стороною нашого дослідження є саме вивчення частоти та її середньострокової динаміки, як ССЗ в цілому, так і окремих нозологічних форм. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим комплексним лонгітудинальним аналізом структури серцево-судинної патології та динаміки змін її частоти, значущості предикторів виникнення нових випадків у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПАПД, показників смертності.

Проведене нами дослідження має певні обмеження. Найбільш значимим з яких, є те, що це дослідження проведено як одноцентрове. Крім того, в даному дослідженні не визначались фактори ризику нових випадків окремих нозологічних форм цього класу хвороб. Водночас, за результатами середньострокового проспективного когортного дослідження, проведеного на достатньому клінічному матеріалі, вперше визначені частота та її динаміка протягом спостереження, рівень захворюваності, незалежні предиктори та ризики розвитку нових випадків ССЗ у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПАПД.

Висновки. Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють достовірне, майже вдвічі, збільшення, впродовж 3-х річного спостереження ($28,2 \pm 7,1$ місяців), частки ПД пацієнтів з ССЗ (34,0% vs 58,25%; $p < 0,0001$; RR=2,1053, 95% ДІ: 1,3120 – 3,3782), рівень захворюваності на ССЗ становить 19,66 на 100 пацієнто-років.

Протягом середньострокового проспективного спостереження констатовано достовірне, більш ніж вдвічі, збільшення частоти (18,4% vs 38,8%; $p = 0,0001$) та ризику виникнення (RR=2,1053, 95% ДІ: 1,3120 – 3,3782; $p = 0,0020$) серцевої недостатності у хворих на ХХН Д ст., які лікуються ПАПД, рівень захворюваності на СН становить 8,43 на 100 пацієнто-років.

Незалежними предикторами de novo ССЗ у хворих на ХХН Д ст., які лікуються ПАПД є: наявність гіпергідратація (HR=4,1976; 95% ДІ: 2,1138 – 7,3064), ЦД, як причини ХХН V Д ст. (HR=2,5150; 95% ДІ: 1,2824 – 4,2673), анамнез безсимптомної назальної колонізації MRSA (HR=1,4031; 95% ДІ: 1,1641 – 1,6786) та вік понад 55 років (HR=1,0278; 95% ДІ: 1,0041 – 1,0520).

Опрацьований метод оцінки ризику для пацієнтів із ХХН ВД ст., які лікуються ПАПД є індивідуалізованим, доступним у виконанні, інтерпретації, та дозволяє своєчасно стратифікувати ПД пацієнтів з високим ризиком *de novo* ССЗ за допомогою стандартних базових клінічних та лабораторних характеристик, застосовувати лікувальні стратегії, та, відповідно, сприяти зниженню частоти ССЗ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Кошти держбюджету для фінансування НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих

на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Інформація про внесок кожного учасника:

Шіфріс І.М.: концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних та лабораторних даних, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів, інтерпретація та узагальнення результатів, написання статті.

Дудар І.О.: методологічний супровід та загальне керівництво за виконанням дослідження, корекція дизайну дослідження, консультації хворих, редагування статті.

Література (References):

1. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Published online 9 December 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed August 22, 2022.
2. Shifris I, Korol L, Krasiuk E, Dudar S. Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2021;4 (72):67-77. doi:10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.
3. CKD and Coronary Artery Disease: A KDIGO Conference Report/ Sarnak et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823–38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
4. Bansal N. Evolution of Cardiovascular Disease During the Transition to End-Stage Renal Disease. *Seminars in Nephrology*. 2017;37(2):120-131. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.002.
5. Ceretta ML, et al. Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe – data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018; 33 (10): 1794–1804. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx355>.
6. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018. Available from: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>.
7. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage VD st.: a cohort study. *Problems of endocrine pathology*. 2020; 2: 95-103. doi: <https://doi.org/10.21856/j-pep.2020.2.12>.
8. Querido S, et al. Hypervolemia, hypoalbuminemia and mitral calcification as markers of cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *RevPortCardiol*. 2017;36 (9):599-604; doi: 10.1016/j.repce.2016.12.021.
9. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: iii28–iii34. doi: 10.1093/ndt/gfy174.
10. Shifris I. Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study. *Ukr. J. Nephrol. and Dial*. 2020; 2(66): 24-31. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(66\).2020.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04).
11. Tian Y, Feng S, Zhan Z, Lu Y, Wang Y, Jiang S, Song K, Shen H: Risk Factors for New-Onset Cardiac Valve Calcification in Patients on Maintenance Peritoneal Dialysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6:150-158. doi: 10.1159/000443620.
12. Shifris IM, Dudar IO, Driyanska VE, Shymova AU. Activation of chronic inflammation and comorbidity in end-stage renal disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med. perspekt*. 2020;25(2):108-118. doi:<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206381>.
13. Wang AY, Brimble KS, Brunier G, et al. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I - Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. *Perit Dial Int*. 2015 Jul-Aug;35(4):379-87. doi: 10.3747/pdi.2014.00279. PMID: 26228782.
14. Ortiz A, Navarro-Gonzalez JF, Núñez J, et al. The unmet need of evidence-based therapy for patients with advanced chronic kidney disease and heart failure: Position paper from the Cardiorenal Working Groups of the Spanish Society of Nephrology and the Spanish Society of Cardiology. *Clin Kidney J*. 2022;15(5):865-872. doi: 10.1093/ckj/sfab290.

15. *Stepanova N, Burdeyna O*. Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019. № 7(15). P. 2467-2473. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.664>.
16. *Tang M, Fan JX, Fang JG, et al*. Risk factors of cardiac complications in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance peritoneal dialysis. *Ann Palliat Med* 2022;11(7):2196-2201. doi: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2987>.
17. *Kovesdy CP*. Clinical trials in end-stage renal disease-priorities and challenges. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(7):1084-1089. doi:10.1093/ndt/gfz088.
18. *Harel Z, Wald R, McArthur E, Chertow G, Harel S, Gruneir A, et al*. Rehospitalizations and Emergency Department Visits after Hospital Discharge in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(12):3141–3150. doi: 10.1681/ASN.2014060614.
19. *Harmankaya O, Akalin N, Akay H, Okuturlar Y, Erturk K, Kaptanogullari H, et al*. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics*. 2015;70(9):601-605. doi: 10.6061/clinics/2015(09)01.
20. *Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE*. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):805-12. doi: 10.2215/CJN.07130810.
21. *Banshodani M, Kawanishi H, Moriishi M, Shintaku S, Tsuchiya S*. Association between Dialysis Modality and Cardiovascular Diseases: A Comparison between Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Blood Purification*. 2020;49:302–309. <https://doi.org/10.1159/000504040>.