

© В.А.Добронравов, Ю.Ф.Владимирова, Е.А.Боровская, А.Н.Васильев, А.В.Смирнов, 2013
УДК 616.61-008.64-085.38-06:616.127-005.4

*В.А. Добронравов^{1,2}, Ю.Ф. Владимирова², Е.А. Боровская², А.Н. Васильев³,
А.В. Смирнов^{1,2}*

ИШЕМИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ 7-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*V.A. Dobronravov, Yu.F. Vladimirova, E.A. Borovskaya, A.N. Vasilev.
A.V. Smirnov*

MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS ON MAINTENANCE HAEMODIALYSIS: RESULTS OF 7-YEAR PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³отделение гемодиализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ данного исследования был детальный долгосрочный клинический анализ течения ишемии миокарда (ИМ) у больных на гемодиализе (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 119 стабильных больных на ГД (67 мужчин, средний возраст 50±13 лет). Средняя длительность ГД терапии составила 50 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 39–60]. Проспективное наблюдение было начато в июне 2002 г. и закончено в июне 2009 г. Средние сроки наблюдения – 1518 дней (95% – ДИ 1373–1666), что составило 495 пациентов-лет. В ходе наблюдения регистрировали следующие конечные точки прогноза, указывающие на прогрессирование ИМ и сердечно-сосудистой патологии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На момент включения в исследование клинические признаки ИМ были выявлены у 60 больных (50,4%); из них типичная стенокардия – 52%, безболевого ИМ – 23%, смешанная форма ИМ – 25%. Больные с ИМ в сравнении с пациентами без признаков ИМ отличались по возрасту, пульсовому АД, аполипопротеину А1 и тропонину Т (ТнТ). У них чаще находили признаки уплотнения/кальцификации аортального и митрального клапанов. За время проспективного наблюдения: умер 51 больной (42,9%), из них из-за сердечно-сосудистых причин – 39 человек (32,8%). Среди 66 из 119 больных, у которых произошли сердечно-сосудистые события, смертность составила 59%, суммарная доля больных с теми или иными формами ИМ – 86%, прогрессирование ИМ отмечено у 82%. У 35% последних клинические признаки коронарной недостаточности появились впервые за время наблюдения. У больных с признаками прогрессирования/развития ИБС *de novo* был старше возраст, больше уровень ТнТ, иммуноглобулинов и диаметр аорты. При регрессионном моделировании возраст был единственным независимым предиктором прогрессирования ИБС, а клинические признаки ИБС и уровень ТнТ на момент начала исследования оказались высокодостоверными и независимыми предикторами сердечно-сосудистой выживаемости. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ИБС имеет важное клиническое и прогностическое значение и требует тщательной диагностики и соответствующего лечения для улучшения исходов у больных на ГД.

Ключевые слова: ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, гемодиализ, выживаемость, факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM. The study was aimed to analyze long-term course of myocardial ischemia (MI) in pts on haemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 119 stable pts on HD entered the study (67 males, mean age 50±13 years). Mean HD vintage was 50 month (95% CI 39-60). Prospective observation was started on June, 2002 and finished on May, 2009. Mean observational period was 1518 days (95%-CI 1373-1666), 495 pts-years in total. End-points of MI and cardiovascular disease (CVD) progression were registered during the study. **RESULTS.** Clinical signs of MI was found in 60 pts (50,4%) at the time of inclusion: typical angina in 52%, silent MI in 23%, mixed MI in 25%. Pts with and without MI differ by age, pulse arterial blood pressure (ABP), apolipoprotein A1, troponin T (TnT), frequency of aortic/mitral valves consolidation/calcification. 51 pts died in observation period, among them 39 (32,8%) due to CVD. In 66 of 119 who had at least one CV event death rate was 59%, prevalence of MI – 86%, MI progression rate – 82%. Incidence of clinical MI *de novo* was 35%. Pts with MI progression or MI *de novo* were older, had higher serum levels of TnT and immunoglobulins, and diameter of ascending aorta. In regression analysis age was the only clinical predictor of MI progression, while baseline clinical MI and TnT serum level were significantly and independently associated with CV survival. **CONCLUSION.** MI has an important clinical and prognostic significance and requires a careful evaluation and appropriate treatment to improve outcomes in pts on HD.

Key words: myocardial ischemia, maintenance haemodialysis, ischemic heart disease, risk factors, survival.

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17.
Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова,
e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее существенных причин госпитального лечения и смертности у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение гемодиализом (ГД) [1–5]. Более половины случаев смерти больных на заместительной почечной терапии обусловлены сердечно-сосудистой патологией, летальность от которой у пациентов на гемодиализе в 30–35 раз выше по сравнению с общей популяцией [5–7]. У 33–46% больных, получающих лечение гемодиализом, выявляются клинические признаки ишемии миокарда (ИМ) [5, 8]. Значительная доля летальных исходов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, может быть связана с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8–11]. Таким образом, роль ИМ в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных на ГД представляется существенной. Вместе с тем, эпидемиологические исследования, касающиеся ИБС на ГД, базировались на данных общих кардиорегистров [12], носили ретроспективно-обсервационный характер [13] или не были специально посвящены клиническим проявлениям ИМ [5, 14]. Лишь недавно опубликовано одно проспективное наблюдение, посвященное только оценке течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) на ГД [15]. Исследований с детальным долгосрочным клиническим анализом течения ИМ в этой категории пациентов не представлено, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Клиническая информация. С июня 2002 г. по март 2009 г. в открытое проспективное наблюдение было включено 119 стабильных больных, получавших лечение на отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (67 мужчин и 52 женщины, средний возраст 50 ± 13 лет). Средняя длительность ГД-терапии составила 50 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 39–60] (табл. 1).

Критериями исключения были: продолжительность ГД менее 3 мес, системные аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, любые острые состояния и перенесенные оперативные вмешательства в течение последних 2 мес, фракция выброса левого желудочка по Simpson $\leq 40\%$, отсутствие информированного согласия в соответствии с рекомендациями Локального Этического Комитета.

На момент включения в исследование регистрировали ряд клинических показателей. Лабораторные данные (см. ниже) и ряд других динамических клинических параметров повторяли трижды течение 6 мес после включения пациента в исследование. Для дальнейшего анализа использовали средние их значения. Основные анализируемые показатели, часть из которых представлена в табл. 2, включали:

Клинико-anamnestические данные. Сведения о предшествующей кардиоваскулярной патологии в основном касались ИБС, сердечной недостаточности (СН), артериального давления (АД) и сосудистых изменений. На момент включения в ис-

Таблица 1

Этиология ТПН у больных на гемодиализе (n=119)

Почечный диагноз	n	%
Гломерулонефрит	74	62,3
Интерстициальный нефрит	7	7,6
Амилоидоз почек	3	2,5
Поликистоз	11	9,2
Сахарный диабет	11	9,2
Другие	11	9,2

Таблица 2

Клинические данные группы больных на гемодиализе на момент включения в исследование

Клинические показатели	Значения
Мужской пол, %	56
Возраст, лет	50 ± 13
ИМТ, кг/м ²	$23,6 \pm 4,3$
АГ нет/есть, %	5/95
Стадии АГ (норма/прегипертензия/1/II, %)	12/22/26/40
Длительность АГ, годы	$10,7 \pm 7,7$
СН нет/есть, %	55/45
СН класс по NYHA (1/2/3/4, %)	26/54/20/0
ОНМК, %	12
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, %	13
Терапия иАПФ, %	81
Терапия бета-блокаторами, %	35
Терапия блокаторами Са-каналов, %	51
Продолжительность лечения на ГД, мес	50 (39–60)
Длительность сеанса ГД, ч	$4,2 \pm 0,3$
Ультрафильтрация, мл	3166 ± 1137
КТ/V	$1,26 \pm 0,12$
Альбумин сыворотки, г/л	40 ± 3
Общий холестерин, моль/л	$4,93 \pm 1,22$
Триглицериды, ммоль/л	$1,98 \pm 1,23$
Гемоглобин, г/л	105 ± 12
Лечение эритропоэтином, %	70
ФВ _{Simpson} , %	58 ± 11
ИММЛЖ, г/м	154 ± 56

* Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ или M с 95% ДИ в скобках.

следование определяли наличие ИБС на основании, как минимум, одного из следующих критериев: четко очерченного синдрома стенокардии, ранее выявленных при нагрузочных тестах эпизодов депрессии сегмента ST, свидетельств перенесенного ОИМ [по медицинской документации, наличии рубцовых изменений на ЭКГ или при визуализирующих методах исследования, в основном эхокардиографии (ЭхоКГ) или сцинтиграфии миокарда], типичных изменений в венечных сосудах сердца при коронарографии. Для оценки степени АГ использовали информацию о средних значениях АД перед процедурой ГД, регистрируемых стандартно три раза в неделю. Также регистрировали общую длительность АГ, включая и додиализный период заболевания почек. Анализировали сведения о наличии других сосудистых осложнений на момент начала наблюдения: острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемии нижних конечностей, выраженности СН (НУНА);

Показатели антропометрического обследования включали измерение роста, массы тела (после процедуры ГД), индекс массы тела (ИМТ).

Параметры ГД. Процедура стандартного бикарбонатного ГД составляла 3,5–5 ч 3 раза в неделю при скорости кровотока 250–300 мл/мин. Эффективность ГД оценивали по индексу Kt/V [16].

Лабораторные показатели в сыворотке/плазме крови: уровни калия и натрия (до и после сеанса ГД), аполипопротеина А1, аполипопротеина В, липопротеина (а) [Lp(a)], общего холестерина (ОХ), триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП соответственно), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM), G (IgG), общего гомоцистеин, щелочной фосфатазы, кальция (Са) и фосфата (Р) с расчетом кальций-фосфатного произведения ($Ca \times P$), паратгормона, альбумина, ферритина, МВ-фракции креатинфосфокиназы, ЛДГ, тропонина Т (TnT).

Данные эхокардиографии. Всем больным в междиализный день было выполнено ультразвуковое исследование сердца [«Sequoia 512», Accuson (GE), США] в М-модальном, двухмерном режиме и доплерографией с оценкой стандартных параметров, а также расчетом массы миокарда левого желудочка и ее индекса (ИММЛЖ) [17].

Данные о проводимой фармакотерапии: регистрировали факт постоянного применения основных групп сердечно-сосудистых лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецептора

ангиотензина (БРА), бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов (БКК), нитратов, эритропоэз-стимулирующих препаратов, а также их суточных доз на момент начала исследования и во время дальнейшего наблюдения.

Амбулаторное мониторирование ЭКГ и артериального давления (КМ ЭКГ и АД). Всем пациентам было выполнено 24-часовое мониторирование ЭКГ, начиная с очередного сеанса ГД («Кардиотехника 4000+АД», Институт кардиологической техники «Инкарт», Россия). Из них у 69 пациентов было проведено 48-часовое КМ, включавшее время сеанса ГД, первые и вторые сутки междиализного периода до очередного сеанса ГД (у всех – с синхронным измерением АД). У всех пациентов мониторы ставили непосредственно перед сеансом ГД через сутки после предыдущего сеанса диализа. Анализировали следующие показатели мониторинга АД: систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД); пульсовое АД (ПАД); среднее АД (АДср), которое рассчитывали по формуле: $АДср = ДАД + 1/3(САД - ДАД)$. Определяли стандартные гипертензивные и гипотензивные индексы [18, 19].

Методика проспективного наблюдения. Проспективное наблюдение было начато в июне 2002 г. и закончено в июне 2009 г. Средние сроки наблюдения составили 1518 дней (95% – ДИ 1373–1666, от 33 до 2446 дней) и 495 пациентов-лет. В ходе наблюдения регистрировали следующие конечные точки прогноза, указывающие на прогрессирование ИМ и сердечно-сосудистой патологии:

а) развитие фатального/нефатального ОИМ; б) появление ИБС *de novo* (появление стенокардии, безболевой ишемии по результатам КМ ЭКГ); в) изменение функционального класса стенокардии на более высокий или снижение толерантности к физической нагрузке при КМ в динамике; г) развитие ОНМК; д) смерть в результате других сердечно-сосудистых причин (внезапная смерть, аритмии, нарастание СН). Суммарная конечная точка включала наступление, как минимум, одного из этих событий за время проспективного наблюдения.

Проспективное наблюдение за больными на ГД досрочно прекращали по следующим причинам: а) смерть больного; б) выбытие больного из отделения ГД (перевод на трансплантацию, перевод в другой ГД-центр, смена места жительства). Случаи смерти, не связанные с сердечно-сосудистой патологией, а также прекращение наблюдения в связи с трансплантацией или переводом в другой ГД центр, были включены в анализ выживаемости как «цензурированные».

Таблица 3

Сравнительный анализ некоторых клинических, биохимических и ЭХО кардиографических показателей у ГД-больных с наличием и отсутствием ИБС

Показатели	ИБС, n=74 (62%)	Без ИБС, n=45(38%)	p
Возраст, годы	54±12	46±12	0,001
Мужчины, %	65	56	Н/Д
ИМТ, кг/м ²	22,8±3,5	24,3±4,7	Н/Д
Длительность ГД до начала исследования, мес	92±66	90±69	Н/Д
АДср, мм рт. ст.	92±18	100±18	Н/Д
АД пульсовое, мм рт. ст.	63±19	55±16	0,023
Длительность АГ, годы	11,8± 8	8,6± 7	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,2	5,1±0,9	Н/Д
Триглицериды, ммоль/л	2,0±1,4	1,8±0,9	Н/Д
Аро А1, г/л	0,93±0,17	1,00±0,18	0,042
TnT, нг/мл	0,105±0,09	0,037±0,032	0,010
Диаметр аорты, см	3,50±0,32	3,5±0,52	Н/Д
Уплотнение/кальцификация аортального клапана, %	100	75	<0,005
Сепарация створок АК, см	2,01±0,43	2,27±0,48	0,006
Уплотнение/кальцификация митрального клапана, %	60	31	<0,005
Левое предсердие, см	4,19±0,69	4,20±0,59	Н/Д
Правый желудочек, см	2,52±0,57	2,32±0,61	Н/Д
Левый желудочек диастолический размер, см	4,97±0,58	5,01±0,63	Н/Д
Межжелудочковая перегородка, см	1,36±0,33	1,36±0,35	Н/Д
Правое предсердие поперечник, см	4,44±0,65	4,31±0,52	Н/Д
Правое предсердие длинник, см	5,29±0,58	5,20±0,63	Н/Д
Давление в ЛА, мм рт. ст	34,43±12,85	27,82±8,26	0,021
ИММЛЖ, г/м ²	150±53	160± 52	Н/Д

Методы статистической обработки данных и получения результатов. Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием лицензионного стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS 14.0. Данные описательной статистики представлены как среднее и стандартное отклонение ($X \pm SD$) или как медиана с интерквартильным размахом (m (25%–75%)), или как среднее и 95% доверительный интервал (ДИ). Для выявления связей между изучаемыми показателями в зависимости от характера их распределения данных применяли корреляционный анализ Пирсона или Спирмена; для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента для непарных и парных сравнений, тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Кумулятивную проспективную выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Для выявления независимых клинических факторов,

ассоциированных с тем или иным исходом, использовали множественную логистическую регрессию или модель пропорциональных рисков Кокса. При моделировании использовали различные комбинации независимых переменных, опытным путем добиваясь оптимизации окончательной регрессионной модели. Критическим уровнем достоверности нулевой гипотезы об отсутствии различий и влияний считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления ИБС и ее клинических вариантов у больных на гемодиализе. На момент включения в исследование клинические признаки ИМ были выявлены у 60 больных (50,4%) обследованной группы. Из них 12 больных (20%) ранее перенесли ОИМ (9 больных однократно, 3 – повторно). С учетом результатов КМ типичная стенокардия имела место в 52% случаев, признаки безболевой ИМ регистрировали у 23%, а смешанной формы ИМ – у 25%. Распределение по ФК в зависимости от толерантности к физической нагрузке (от I до IV) было следующим: 7, 63, 24 и 6% соответственно.

Клинические факторы, ассоциирующиеся с наличием ИБС. У больных с ИБС в сравнении с пациентами без признаков ИМ существенных различий по основным клиническим показателям выявлено не было. Были статистически достоверны различия по возрасту, ПАД, АРО А1 и TnT. По данным ЭхоКГ у больных с ИМ чаще находили признаки уплотнения/кальцификации аортального и митрального клапанов, а также увеличение расчетного давления в легочной артерии. В то же время, не было выявлено достоверных межгрупповых различий по всем другим анализируемым клиническим показателям (табл. 3).

Течение и исходы ИБС. За период проспективного наблюдения число больных с клиническими

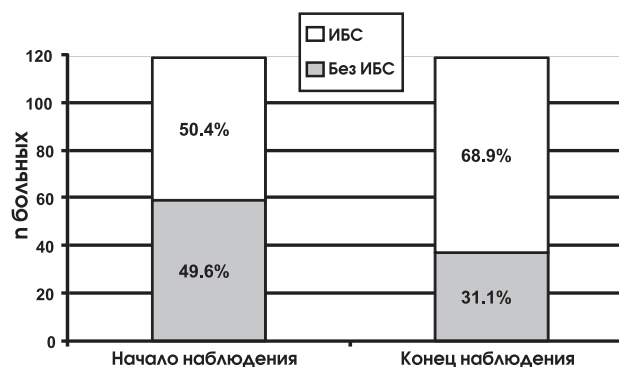


Рис. 1. Пропорция пациентов с клиническими признаками ИМ в обследованной группе в начале и в конце проспективного наблюдения.

Таблица 4

Динамика клинических проявлений СН в группе больных с ИБС на период начала наблюдения (n=60)

ФК СН (NYHA)	Начало наблюдения		Окончание наблюдения	
	n	%	n	%
0	12	20,0	6	10,0
1	10	16,7	4	6,7
2	27	45,0	29	48,3
3	11	18,3	20	33,3
4	0	0	1	1,7

проявлениями ИБС существенно увеличилось, а пропорция лиц без ИБС сократилась (рис. 1).

При проспективном наблюдении в группе пациентов с признаками ИБС на период включения в исследование (n=60) прогрессирование ишемии миокарда было выявлено более чем у половины. Из них в трети случаев (n=12) имел место ОИМ, а у остальных (n=19) отмечено ухудшение течения ИБС в виде нарастания функционального класса ИМ. Клинически в этой группе отмечено явное прогрессирование СН в виде 2-кратного уменьшения доли лиц с отсутствием СН или ее минимальным снижением толерантности к физической нагрузке. Соответственно наблюдали увеличение пропорции больных с выраженной СН (табл. 4).

Вместе с тем, подобная отрицательная динамика была более заметна у лиц с признаками прогресси-

Таблица 5

Основные исходы проспективного наблюдения

Группы исходов	n больных	Кумулятивный n	Доля в общей группе, %	Кумулятивная доля, %
Остались в живых	42	42	35,3	35,3
Умерли	51	93	42,9	78,2
Досрочное прекращение наблюдения	26	119	21,7	100,0

Таблица 6

Причины смерти

Причины	n больных	Кумулятивный n	Доля в общей группе, %	Кумулятивная доля, %
Острые коронарные синдромы	9	9	17,6	17,6
Внезапная кардиальная смерть	11	20	21,6	39,2
СН	14	34	27,5	66,7
ОНМК	5	39	9,8	76,5
Другие причины	12	51	23,5	100,0

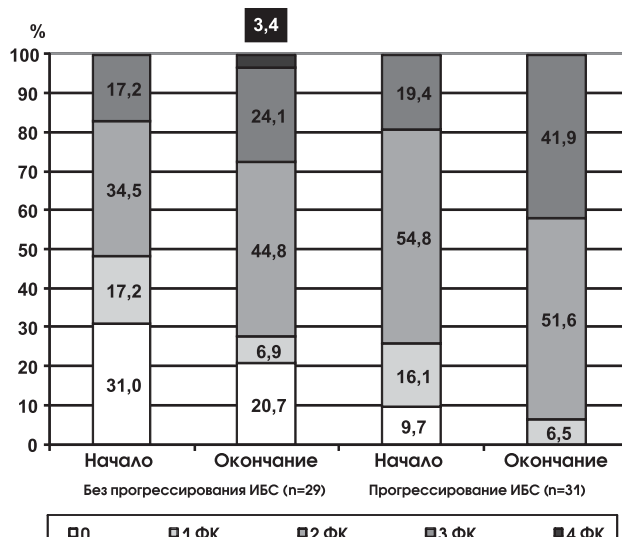


Рис. 2. Динамика проявлений СН у больных с прогрессирующей и исходно ИБС и ее клинически стабильным течением (легенда – функциональный класс СН, NYHA).

рования ИБС, хотя также была очевидной и у пациентов со стабильным течением болезни (рис. 2).

В группе больных, в которой клинические признаки ИМ исходно отсутствовали (n=59), признаки ИБС *de novo* появились у каждого третьего (35%). За время наблюдения в этой группе зарегистрировано 8 случаев ОИМ (у 1 больного – дважды); от сердечно-сосудистых причин умерли 18 человек (10 – от коронарной патологии, 8 – от других сосудистых причин).

Всего за время проспективного наблюдения умер 51 больной (42,9%), из них от сердечно-сосудистых причин – 39 человек (32,8%). Из оставшихся в живых закончили наблюдение полностью 42 пациента (35,3%), остальные прекратили наблюдение досрочно по независящим от проведения исследования обстоятельствам – трансплантации почки (n=18), перевод в другой центр/смена места жительства (n=8). От причин, не связанных с сердечно-сосудистой патологией, умерли 12 пациентов (табл. 5, 6).

Причины кардиоваскулярной смертности представлены в табл. 6.

Проведен сравнительный анализ больных с признаками прогрессирования/развития ИБС при проспективном наблюдении и больных без ИБС или с ее стабильным течением (n=63). Из всех анализируемых параметров различия были обнаружены только по возрасту, уровню TnT, глобулинам, IgA, IgG и диаметру аорты. Все эти показатели были достоверно больше в группе «прогрессоров» (табл. 7).

За время проспективного наблюдения у 66 из 119 больных произошли сердечно-сосудистые со-

Таблица 7

Различия в группах больных с прогрессированием и без прогрессирования ИБС при проспективном наблюдении (из всех исследованных приведены только клинические показатели с достоверными различиями)*

Показатели	Группа больных с прогрессированием ИБС, n=56	Группа больных без прогрессирования ИБС, n=63	p
Возраст, годы	53±11	46±13	0,001
TnT, нг/мл	0,078 (0,042–0,113)	0,041 (0,031–0,052)	0,046
Глобулины, г/л	29,3 ±3,2	27,6±4,3	0,015
IgA, г/л	2,44±1,23	1,81±0,87	0,007
IgG, г/л	11,33±2,64	10,1±2,78	0,037
Диаметр аорты, см	3,60±0,42	3,40±0,47	0,049

* Непрерывные переменные представлены в виде M±SD или M (95% ДИ).

Таблица 8

Различия в группах больных, достигших/ не достигших суммарной «конечной точки» при проспективном наблюдении (из всех исследованных приведены только клинические показатели с достоверными различиями)*

Показатели	Сердечно-сосудистые события, n=66	Без сердечно-сосудистых событий, n=53	p
Возраст, годы	54±11	47±13	0,003
TnT, нг/мл	0,11 (0,05–0,16)	0,041(0,028–0,054)	0,041
Гомоцистеин, мкмоль/л	23,2 (15,5–30,9)	15,4 (13,3–17,7)	0,033
IgA, г/л	2,46±1,25	1,87±0,91	0,012
IgG, г/л	11,38±2,75	10,14±2,73	0,038
СРБ, мг/л	15,96 (8,29–23,63)	5,34 (2,81–7,81)	0,022
Диаметр аорты, см	3,62±0,43	3,37±0,45	0,006
ДАД< 80 мм рт. ст. в 1-й день,%	64	40	0,019

* Непрерывные переменные представлены в виде M±SD или M с 95% ДИ в скобках.

Таблица 9

Независимые предикторы риска смерти у больных на ГД: результаты регрессионного анализа (модель Кокса)*

Показатели	B	SE(B)	Статистика Вальда	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Наличие ИБС	1,058	0,400	6,996	0,008	2,88	1,32-6,31
TnT, нг/мл	2,331	0,799	8,508	0,004	10,29	2,15-49,31

* Коррекция модели по следующим показателям: пол, возраст, стаж ГД-терапии, КТ/У, уровень альбумина, ИММЛЖ, АДср, ПАД, Са×Р, данные о проводимой фармакотерапии основными группами сердечно-сосудистых лекарственных препаратов (ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов).

бытия, соответствующие выбранным «конечным точкам». К завершению исследования в данной группе, в которой сердечно-сосудистая смертность составила 59%, суммарная доля больных с теми или иными формами ИМ была 86%, а у 82% больных отмечено прогрессирование ИМ (в том числе у 35% клинические признаки коронарной недостаточности появились впервые за время наблюдения). В 30% случаев зарегистрирован ОИМ. У 15% больных имело место ОНМК. Эту группу высокого риска при отсутствии различий по другим клиническим и биохимическим показателям характеризовали: старший возраст, более высокие уровни в плазме крови в начале наблюдения TnT, гомоцистеина, IgA, IgG, СРБ, больший диаметр аорты и правого предсердия, а также достоверно большая доля лиц с транзиторным снижением

ДАД<80 мм рт. ст. в течение первых последиализных суток (табл. 8).

Логистическое регрессионное моделирование показало, что только возраст является независимым предиктором прогрессирования ИБС, в том числе со смертельным исходом (при коорекции модели по следующим параметрам: пол, возраст, ИМТ, стаж ГД-терапии, показатели эффективности процедуры ГД, ИММЛЖ, уровень TnT сыворотки крови, АДср, диаметр аорты, уровень альбумина, проводимая фармакотерапия (ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов)). Увеличение возраста больного на 10 лет в начале наблюдения приводило к 50% увеличению относительного риска прогрессирования ИБС [B=0,050±0,020, Exp(B)= 1,051; 95% ДИ для Exp(B) 1,010–1,094; p=0,014] Другие клиничко-

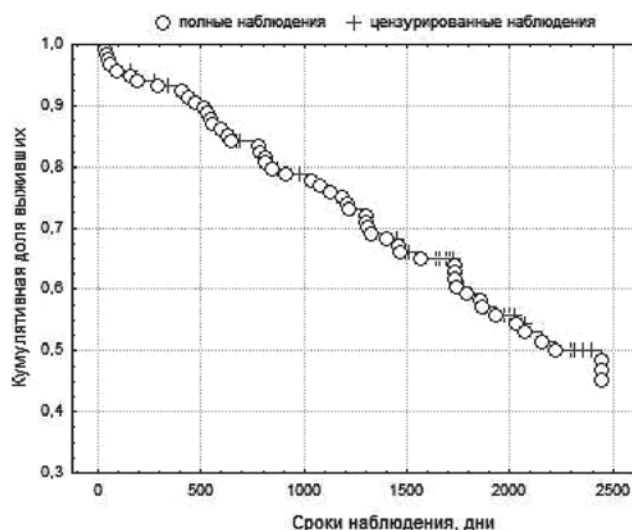


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость (Каплан–Мейер) в общей группе обследованных больных на гемодиализе.

лабораторные показатели с прогрессированием ИБС достоверного связаны не были.

К моменту завершения исследования в описываемой группе пациентов, достигших суммарной конечной точки, значительно чаще регистрировали более высокий функциональный класс СН, стенокардии и была большая потребность в постоянной терапии нитратами (33 и 9% соответственно; $p=0,049$). Достоверных различий в пропорциях больных, принимавших другие основные классы сердечно-сосудистых препаратов, способных влиять на выживаемость, – бета-блокаторов, ИАПФ/БРА, БКК – не было выявлено, хотя была очевидна тенденция к их более частому назначению в группе больных с сердечно-сосудистыми событиями. Так, в анализируемой группе и группе сравнения (без сердечно-сосудистых событий) бета-блокаторы по-

лучали 48 и 33%; ИАПФ/БРА – 52 и 36%; БКК – 32 и 25% соответственно.

Прогностическое значение ИБС. В результате регрессионного моделирования только клинические признаки ИБС и уровень TnT на момент начала исследования оказались высокодостоверными и независимыми предикторами сердечно-сосудистой выживаемости (табл. 9).

К моменту окончания наблюдения истинная кумулятивная выживаемость в превалентной группе больных, получавших лечение перманентным бикарбонатным гемодиализом, составила 45% (рис. 3), а кардиоваскулярная выживаемость – 58% (при стандартной ошибке 5%), снижаясь практически равномерно на протяжении всего проспективного периода времени.

При анализе кривых выживаемости за время проспективного наблюдения в группе больных с ИБС на момент начала исследования, в сравнении с пациентами без признаков ИБС, отмечали 35% снижение 7-летней кумулятивной выживаемости (40 и 75%, $p_{\text{Logrank}}=0,002$) (рис. 4, а). У пациентов с уровнем TnT > 0,05 нг/мл выживаемость на 45% ниже по сравнению с пациентами, у которых значение TnT ≤ 0,05 нг/мл (рис. 4, б).

Применение метода Каплана–Мейера к сравнительному анализу выживаемости в нескольких группах больных показало, что наблюдается закономерное снижение выживаемости при снижении порога толерантности к физической нагрузке в пределах ФК ИМ (от 1-го к 4-му) ($p_{\text{Logrank}}=0,033$). Между тем, выживаемость больных с безболевой ИМ была практически такой же, как в группе лиц с клинически явной стенокардией (рис. 5).

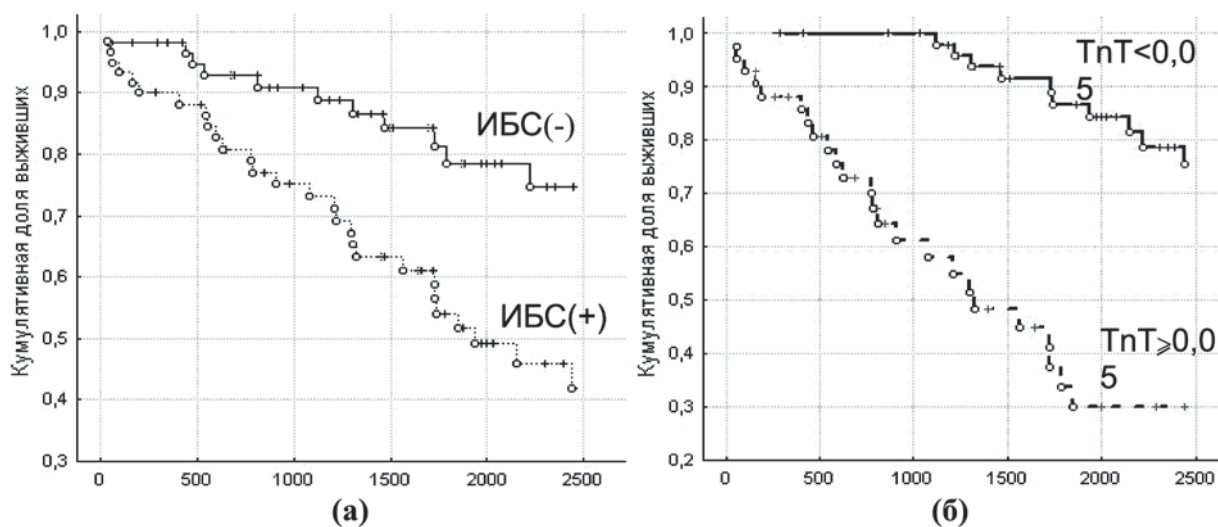


Рис. 4. Проспективная выживаемость больных на гемодиализе в зависимости от наличия ИБС в начале наблюдения; (а) Проспективная выживаемость больных на гемодиализе в зависимости от исходного уровня TnT; (б) кружки – смертельные исходы; + – цензурированные наблюдения; по оси абсцисс – время проспективного наблюдения, (сутки).

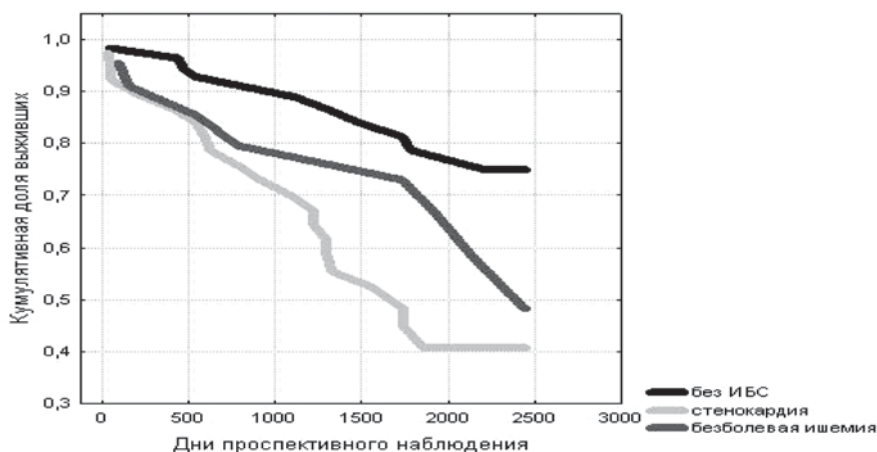


Рис. 5. Проспективная выживаемость больных на гемодиализе в зависимости от типа ишемии миокарда на момент начала наблюдения [рLogrank для общего тренда = 0,003; попарные различия: безболевая ишемия-без ИМ (р=0,049); стенокардия – без ИМ (р=0,002); безболевая ишемия-стенокардия (р=0,16)].

ОБСУЖДЕНИЕ

При детальном клиническом обследовании признаки ИБС на момент включения в исследование были выявлены у 50,4% пациентов обследованной группы. Это несколько превышает опубликованные ранее данные [1, 5, 6, 8] и, вероятно, объясняется тщательной клинической диагностикой ИМ с применением 24/48-часового мониторинга ЭКГ в относительно небольшой группе диализных больных. При анализе результатов ЭКГ КМ нами была подтверждена достаточно высокая частота безболевых эпизодов ИМ в обследованной группе, которая достигала почти половины всех случаев депрессии ST, что даже превышает распространенность безболевой ИМ у больных сахарным диабетом [20, 21]. Вероятными объяснениями могут быть наличие нейропатии на фоне персистенции уремии, а также поражение интрамиокардиальных артерий, хотя детальных исследований на этот счет до настоящего времени не представлено.

Как и в большинстве других исследований, нами была подтверждена связь развития ИБС с увеличением возраста больных [13, 22, 23]. Признаки ИБС у превалентных больных на ГД ассоциировались с длительностью персистенции АГ, а также повышением ПАД, что также соответствует ранее сделанным наблюдениям [24–28]. В то же время, не выявлено различий между пациентами с наличием и отсутствием клинических признаков ИМ по полу, уровню САД и ДАД, ИМТ. В отличие от общей популяции в сравниваемых группах не обнаружено различий по уровню холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и apoB. Вместе с тем, уровень аполипопротеина А1, обладающего антиатерогенными свойствами, был достоверно ниже при наличии ИМ. Проведенный нами сравнительный анализ значительного количества клинических показателей у больных с наличием и отсутствием признаков ИБС подтверждает предположения об

ограниченном влиянии традиционных факторов риска в отношении ИБС у больных на ГД [24, 29, 30]. У больных с ИБС достоверно чаще находили изменения клапанов левых отделов сердца в виде их уплотнения и кальцификации, наряду с более высокими значениями расчетного давления в легочной артерии, что, очевидно, объясняется параллелизмом в прогрессировании поражения эндокарда, коронарных сосудов и миокардиальной дисфункции.

Отдельным моментом, требующим обсуждения, является ассоциация более высоких значений TnT с наличием признаков ИМ на момент включения больных в исследование. Поскольку случаи острого коронарного синдрома у больных в начале проспективного наблюдения были тщательно исключены, резонно предполагать, что склонность к некоторому повышению уровня этого маркера отражает развитие более глубокого хронического повреждения миокардиоцитов, вызываемого ИМ у диализных пациентов. Кроме того, данный показатель обладал независимым прогностическим влиянием в отношении выживаемости (см. ниже).

Результаты длительного проспективного наблюдения показали, что ИБС в группе гемодиализных пациентов имеет отчетливую склонность к прогрессированию, клинические признаки которого были выявлены более чем у половины. Из них в трети случаев имел место ОИМ, а у остальных отмечено ухудшение течения ИБС в виде нарастания функционального класса ИМ. Следует подчеркнуть и то, что в группе больных, у которых клинические признаки ИМ исходно отсутствовали, признаки ИБС *de novo* появились у каждого третьего. Немаловажно то, что наличие ИБС в начале наблюдения ассоциировалось с клиническими признаками нарастания СН, более выраженной в группе «прогрессоров». Полученные данные позволяют считать ИМ одним из эссенциальных факторов развития кардиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является

основной причиной сердечно-сосудистой смертности больных на ГД [5, 31].

Проведенный анализ также определенно показал, что клиническое значение прогрессирования ИБС определяется высокой частотой неблагоприятных, в том числе фатальных исходов. У 66 из 119 больных произошли сердечно-сосудистые события, соответствующие выбранным «конечным точкам», а к завершению исследования в данной группе сердечно-сосудистая смертность составила 59%. Полученные данные недвусмысленно указывают на необходимость тщательного обследования пациентов на наличие ИМ в начале заместительной почечной терапии (ЗПТ) или при ее планировании. Тем более, что дебют или прогрессирование ИМ характерны для раннего периода после начала гемодиализа [5, 15].

Проведенный анализ показал, что структура клинических факторов, ассоциированных с прогрессированием ИБС у диализных больных, достаточно специфична. Из них только возраст относится к традиционным факторам риска ИБС. Патологические механизмы связей клинических показателей с прогрессированием ИМ требуют проведения отдельных исследований, хотя на этот счет могут быть высказаны некоторые предположения. По-видимому, у пациентов с неблагоприятным течением ИБС и кардиоваскулярным прогнозом повышенный уровень иммуноглобулинов и СРБ отражает персистирование хронического воспаления, известного патогенетического механизма развития сосудистых повреждений у больных на ГД [29, 32, 33]. Достоверное увеличение диаметра восходящей аорты, обнаруженное в группе «прогрессоров», вероятно, отражает патологические процессы ремоделирования ее стенки, что может иметь прямое отношение к коронарной перфузии. Не удивителен факт более высокой концентрации гомоцистеина плазмы крови – известного своими потенциальными негативными эффектами в отношении эндотелия – у обследованных больных с прогрессированием ИМ. В отличие от общей популяции уровень гомоцистеина у диализных пациентов в среднем существенно выше [34], поэтому его значения у пациентов, достигших «конечных» точек, в ходе проспективного наблюдения в 2 раза превышают общепопуляционную норму.

Нами была показана связь между снижением ДАД в последиализные сутки с прогрессированием ИМ. В то же время, ни преддиализный уровень АД, ни уровень АД в ходе процедуры ГД, ни уровень АД во вторые последиализные сутки с прогнозом ИМ связаны не были. Ранее также была показана

отчетливая связь низкого преддиализного ДАД и увеличения риска смерти у диализных больных [35, 36]. Диастолическое давление в аорте является входным давлением в систему коронарного кровообращения. Сжатие интрамиокардиальных сосудов при сокращении ограничивает кровоток в период систолы, поэтому перфузия миокарда, особенно его субэндокардиальных слоев в физиологических условиях в большей степени определяется диастолическим давлением в аорте, нежели систолическим [37]. Косвенным подтверждением значения уровня ДАД в генезе ИМ у диализных больных может служить тот факт, что наибольшее количество эпизодов депрессии ST регистрируются в первые сутки после процедуры ГД, когда и междиализные значения АД (включая ДАД) являются самими низкими [38, 39]. Кроме того, ранее нами были показаны прямые связи между выраженностью ИМ и снижением ДАД, а также между текущим ДАД и пороговой частотой сердечных сокращений (ЧСС) развития ишемического эпизода у больных с ИБС на ГД [39]. С этих позиций можно объяснить клиническое значение снижения ДАД как фактора, способного провоцировать или усугублять ИМ.

Анализ прогностического значения ИБС у больных на ГД заключался в оценке выживаемости и соответствующих рисков. Кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость за 7 лет проспективного наблюдения была почти в 2 раза ниже в группе больных с признаками ИМ на момент включения в исследование. При многомерном логистическом моделировании нами продемонстрировано, что ИБС является высокодостоверным и независимым предиктором кардиоваскулярной смерти, относительный риск которой при наличии клинических признаков ИМ увеличивается почти в 3 раза. Ранее в проспективном исследовании было продемонстрировано вполне ожидаемое неблагоприятное прогностическое значение ОИМ у больных на ГД [15]. Вместе с тем, нам впервые удалось получить убедительные данные о том, что любые клинические проявления ИМ оказывают существенное негативное влияние на сердечно-сосудистый прогноз в этой категории пациентов.

В представляемой работе было показано достоверное увеличение концентрации TnT у больных с ИБС без острых коронарных синдромов. Данный показатель также являлся независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин: при $TnT \geq 0,05$ нг/мл относительный риск кардиальной смерти увеличивался в 5 раз при существенном снижении кумулятивной выживаемости. Интересно, что именно такие значения TnT ассоциирова-

лись со снижением проспективной выживаемости у больных на ГД без диабета, однако при значительно более коротких сроках наблюдения [40]. Можно предполагать, что уровень ТнТ в циркуляции у больных с уреимией вне развития острых коронарных синдромов является интегральным показателем текущего состояния миокарда на фоне известных патологических процессов – гипертрофии, фиброза, сосудистых изменений, кальцификации [41], которые тесно связаны и с ИМ. Вероятно, этим определяется клиническое значение данного показателя, как важного прогностического фактора в популяции больных на гемодиализе [42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования показано важное клиническое и прогностическое значение ИБС у больных на гемодиализе, что дает основания для проведения дополнительных исследований патогенетических механизмов ее развития и прогрессирования. Полученные данные о высокой кардиоваскулярной смертности, ассоциированной с ИБС, определенно указывают на необходимость своевременного применения диагностических и лечебных интервенций в отношении ИМ у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Такая тактика должна включать проведение регулярного скрининга ИМ до или сразу после начала ЗПТ; при выявлении признаков ИБС своевременную фармакотерапию, проведение ангиографической диагностики и, при наличии показаний, выполнение хирургической реваскуляризации миокарда. Применение такого подхода к раннему выявлению и коррекции ИБС может быть существенным фактором улучшения эффективности лечения гемодиализом за счет предупреждения прогрессирования дисфункции миокарда, развития других инвалидизирующих или фатальных сердечно-сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey AS, Eknogan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
2. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2001; 56 (3): 221-230
3. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1103-1108
4. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94: 1080-1088
5. U. S. Renal Data System: USRDS 2010 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2010
6. Zavy AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What we know? What we do need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906
7. Herzog CA. How to manage the renal patients with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2556
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MG. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998a; 32 [Suppl 3]: 112-119
9. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002; 57 (5): 327-335
10. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-2389
11. Gurm HS, Gore JM, Anderson FA Jr, Wyman A, Fox KA, Steg PG, et al. Comparison of acute coronary syndrome in patients receiving versus not receiving chronic dialysis (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] Registry). *Am J Cardiol* 2012; 109: 19-25
12. Herzog ChA, Littrell K, Arko Ch et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States. *Circulation* 2007; 116: 1465-1472
13. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross sectional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1516-23
14. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-2389
15. Sánchez-Perales C, Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Segura-Torres P et al. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients. *Nefrologia* 2012; 32(5): 597-604
16. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single – pool variable volume KT-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213
17. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. *Am J Cardiol* 1986; 57 (6): 450-458
18. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET et al. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgium population study. *Blood Press Monit* 1996; 1: 13-26
19. Staessen JA, Beilin L, Parati G et al. Task force VI clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999; 4: 319-331
20. Ditchburn CJ, Hall JA, de Belder M et al. Silent myocardial ischaemia in patients with proved coronary artery disease: a comparison of diabetic and non-diabetic patients. *Postgrad Med J* 2001; 77(908): 395-398
21. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C et al. DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011; 12-23
22. Kim SB, Lee SK, Park JS, Moon DH. Prevalence of coronary artery disease using thallium-201 single photon emission computed tomography among patients newly undergoing chronic peritoneal dialysis and its association with mortality. *Am J Nephrol* 2004; 24: 448-452
23. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2207-2214
24. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factor in end stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 85: 105-110
25. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1548-1555
26. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on

chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 717-726

27. Foucan L, Deloumeaux J, Hue K et al. High pulse pressure associated with cardiovascular events in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1457-1462

28. Ishimitsu T, Nakano N, Sudo Y, Akashiba A. Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2008; 31: 1703-1709

29. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38 (5): 405-416

30. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнускина ММ. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7 (Прил. 1): 7-13.

31. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbot KC. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int* 2002;62:1799-1805.

32. Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y et al. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 2006; 70: 1142

33. Joki N, Tanaka Y, Ishikawa H et al. Optimum second screening point for detection of coronary artery disease in hemodialysis patients without advanced coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2009; 29 (5): 420-425

34. Добронравов ВА, Голубев ПВ. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции. *Нефрология* 2004; 8 [Прил 2]: 44-49

35. Amar J, Vernier I, Rossignol E et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57 (6): 2485

36. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212-1217

37. Spaan J, Kolyva C, van den Wijngaard J. et al. Coronary structure and perfusion in health and disease. *Philos Transact A. Math Phys Eng Sci* 2008; 13: 3137-3153

38. Добронравов ВА, Боровская ЕА, Владимирова ЮФ, Смирнов АВ. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторинга. *Нефрология* 2009; 8[Прил. 2]: 44-49

39. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимирова ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(3):24-35

40. Hoher B, Ziebig R, Altermann C et al. Different impact of biomarkers as mortality predictors among diabetic and nondiabetic patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2329-2337

41. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112

42. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, Wolf M, Gaggin H, Januzzi J Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58(9):1342-1351

43. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010;411(13-14):936-939

Поступила в редакцию 09.01.2012 г.
Принята в печать 21.01.2013 г.