© Костиненко Т. В., 2009

УДК: 616.25-74:82-616.71.93

Т.В. КОСТИНЕНКО
T. KOSTYNENKO

НЕІНВАЗИВНІ ПРЕДИКТОРИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК III-V СТАДІЇ

THE NON-INVASIVE PREDICTORS OF SEVERE CORONARY ARTERY DISEASE (CAD) IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) OF III-V STAGES

Миколаївська обласна лікарня, Миколаїв, Україна

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, добутамінова стрес-ехокардіографія, електрокардіограма у спокої.*

Резюме*. Своевременное выявление и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) имеет большое значение для увеличения их выживаемости. Целью нашего исследования было найти неинвазивные методы диагностики ИБС у этой категории больных. Мы обследовали 100 больных с ХБП III-V стадии (ст) со средним уровнем креатинина 602±272 мкмоль\л. Всем пациентам производили биохимический анализ крови, добутаминовую стресс-эхокардиографию (ДСЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ) в покое и при физической нагрузке. Некоторым больным была выполнена коронароангиография. Определяли общее время физической нагрузки, максимальные изменения сегмента ST, максимальную частоту сердечных сокращений, лимитирующие симптомы и индекс Дюка (по результатам тредмила). Из обследованных нами пациентов у 29% наблюдалась ИБС, 55% лечились программным гемодиализом, 45% имели сахарный диабет. Пациенты с ИБС были достоверно старше, имели более высокий уровень холестерина и СРП в крови, больший конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка, более низкую фракцию выброса левого желудочка. Пошаговый логистический регрессионный анализ доказал, что ЭКГ в покое и ДСЭхоКГ являются независимыми предикторами ИБС у данной категории больных. Т.о., ЭКГ в покое и ДСЭхоКГ являются оптимальными неинвазивными предикторами ИБС у пациентов с ХБП III-V стадий.*

Summary. *The prior detection and treatment of severe CAD in patients with CKD is very important for survival. The aim of the study was to find the non-invasive predictors of severe CAD in this category of patients. We investigated 100 patients with CKD III-V stage, mean creatinine 602±272 mkmol\l. All of them underwent biochemical analysis, dobutamine stress echocardiography (DSEchoCG), resting and exercise electrocardiogram (ECG), some of them underwent coronaroangiography. Total exercise time, maximal ST segment change, maximal heart rate, limiting symptoms and Duke score were calculated during the tread-meal test. 29% of all patients had severe CAD, 55% were on dialysis and 45% were diabetic. Patients with CAD were significantly older, had higher cholesterol, CRP level, larger left ventricular, end systolic and end diastolic diameter, lower LV ejection fraction. Stepwise logistic regression analysis identified and abnormal resting ECG and positive DSEchoCG are independent predictors of severe CAD. The resting ECG, DSEchoCG are the best non-invasive predictors of CAD in patients with CKD III-V stages.*

Вступ. Кардіоваскулярні ускладнення є основною причиною (45%) смертності пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ХНН) [6]. Більше половини цих смертей обумовлено ішемічною хворобою серця (ІХС) та її ускладненнями, зокрема інфарктом міокарду, гострим коронарним синдромом та серцевою смертю [6]. У 40-60% пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) III-V ст перебіг ІХС безсимптомний [5, 6]. Багато загальноприйнятих кардіальних факторів ризику (дисліпідемія, паління, артеріальна гіпертензія) не є предикторами розвитку ІХС у цієї категорії пацієнтів [1,5]. При вирішенні питання про лікування пацієнтів із ХХН III-V ст методами ниркової замісної терапії та про трансплантацію нирки дуже важливо мати правильне уявлення про стан їх серцево-судинної системи. Найточнішим, але не цілком безпечним методом діагностики ІХС є коронароангіографія.

Метою нашого дослідження було виявлення найчутливіших та найспецифічніших неінвазивних методів для ранньої діагностики ІХС з серцевою недостатністю (СН) у пацієнтів із ХХН III-V ст.

Матеріали і методи. Ми проспективно дослідили 100 пацієнтів із ХХН III-V ст віком від 25 до 68 років (середній вік 52±12 років, 42 чоловіки та 58 жінок). Критеріями виключення із нашого дослідження були: вік менше 18 років, аортальний стеноз III-V ст, нестабільна стенокардія. Опитування включало збирання анамнезу щодо артеріальної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД), паління, сімейного анамнезу щодо серцево-судинних захворювань, причин ХНН. Середній рівень креатиніну по групі складав

602±272 мкмоль\л (55 хворих отримували лікування програмним гемодіалізом), гемоглобін - (102 ±1,6 г\л), холестерин (4,9±1,8) ммоль\л (71% хворих отримували сторвас). Причинами ХНН у 45 пацієнтів (45%) був цукровий діабет (ЦД), 28 хворих (28%)- хронічний гломерулонефрит, 15 хворих (15%) - полікістоз нирок, 12 пацієнтів - гіпертонічна хвороба (12%). Скарги на стенокардію заявляли 42 пацієнти (42%), артеріальний тиск (АТ) був підвищений у 91 хворого (91%), палили 14 хворих (14%). Пацієнтів спостерігали в середньому протягом 2,2±0,6 років. За цей час 12 (12%) померли, з них 8 мали кардіальні причини смерті.

Крім аторвастатину, 43% хворих отримували аспірин, 35% - бісопролол, 42% - периндоприл, 43% - діуретики.

Окрім загальноприйнятих лабораторних параметрів, ми досліджували загальний холестерин (ЗХ) плазми, ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ензиматичними методами на біохімічному аналізаторі "Coba Micra S" з використанням стандартних реагентів, глюкозу крові, гомоцистеїн плазми, С-реактивний білок (СРП). Для виключення периферичної ангіопатії (особливо у хворих із ЦД) застосовували реовазографію та\або доплер-УЗД магістральних судин нижніх кінцівок. Усім пацієнтам проводили 12-канальну електрокардіографію (ЕКГ), причому за її даними патологічними вважалися наступні зміни: у стандартних або грудних відведеннях (окрім avR та V1) патологічні зубці Q, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) за критеріями Соколова-Лайона або Корнельським індексом, депресія ST>1 мм, елевація ST>1 мм, інверсія зубця Т або QRS > 120 мс.

Усі пацієнти проходили тредміл згідно із стандартним протоколом Брюса. До, під час та після дослідження реєстрували 12-канальну ЕКГ із документуванням часу вправ до виникнення симптому (-ів), максимальні зміни сегмента ST, мультиваріантну прогностичну шкалу Дюка, максимальну частоту серцевих скорочень (ЧСС) та\або максимальний АТ, які лімітували фізичне навантаження.

Тест зупиняли при виникненні стенокардії, задишки, летаргії, депресії ST >3 мм, шлуночкової тахікардії, зниження АТ > ніж на 30 мм рт. ст., підвищенні систолічного АТ >230 мм рт. ст.

Стенокардію характеризували за шкалою: 0 - немає, 1 = стенокардія, що не обмежує рухів, 2= лімітуюча стенокардія. Коефіцієнт Дюка розраховували наступним чином:

Т - 5 х АМД - 4 х ІС

Т - загальний час проведення тредмілу (хв);

АМД - амплітуда максимальної депресії ST (мм);

ІС - індекс стенокардії.

Позитивними результатами вважали горизонтальну або нисхідну депресію ST більше ніж 1 мм через 80 мс після точки J, елевацію ST більше ніж 1 мм через 40 мс після точки J. Тест вважався негативним при зупиненні дослідження та збільшенні ЧСС менше, ніж до 185% без кардіальних симптомів (клінічних або електрокардіографічних).

За допомогою М-модального ЕхоКГ за загальноприйнятою методикою імпульсним датчиком 3,5 МГц вимірювали кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка (КДДЛШ), кінцевий систолічний діаметр лівого шлуночка (КСДЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМПШ) і товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) в кінці діастоли. Фракцію скорочення ЛШ розраховували як різницю КСДЛШ та КДДЛШ. ЕхоКГ критеріями гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) вважали збільшення маси міокарду ЛШ (ММЛШ) або потовщення його стінок в період діастоли (задньої стінки, міжшлуночкової перегородки >1,1 см в діастолу). Виміри виконували у трьох послідовних серцевих циклах з наступним усередненням отриманих даних на ультразвуковому сканері "LOGIC 500", GE, USA). З використанням програмного забезпечення сканеру розраховувалася ФВ ЛШ за методом L. Teichholtz (1974). Якщо в міокарді виявлялися зони акінезії або гіпокінезії ЛШ, то ФВ визначали за формулою:

ФВ = WMS х 30,

де WMS - це індекс сегментарної скорочуваності ЛШ, який оцінюють за чотирибальною шкалою з урахуванням нормо-, гіпо- та дискінезії у 16 стандартних сегментах ЛШ. За наявності мітральної регургітації об'єм останньої приймали до уваги для розрахунку "реальної" ФВ ЛШ згідно формули:

$ФВ = (УО - V_{per}) \setminus КДО,$

де V_{per} - це об'єм регургітаціїї

Потім в апікальній чотирикамерній площині в режимі дуплексного та триплексного сканування реєстрували потоки заповнення ЛШ та правого шлуночка з розміщенням контрольного об'єму на глибині 3-5 см в точці стулення стулок мітрального та трикуспідального клапанів, також за допомогою процесора вимірювали швидкість піків Е і А, їх співвідношення, час ізоволемічного розслаблення та раннього діастолічного уповільнення трансмітрального потоку. Масу міокарду ЛШ розраховували за результатами вимірювання порожнини ЛШ з використанням програмного забезпечення за формулою Penn Convention:

$ММЛШ_{Penn} = 1,04 х [(КДР + ТЗСЛШ_д + ТМШП_д)^3 - КДР^3] - 13,6$

де КДР - кінцевий діастолічний розмір ЛШ; $ТЗСЛШ_д$ та $ТМШП_д$ - товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки в діастолу (Купчинська, 2002).

ІММЛШ вимірювали двома способами:

$ІММЛШ = ММЛШ\setminus S,$

$ІММЛШ = ММЛШ\setminus Н^{2.7}$

де S - площа поверхні тіла ($м^2$),

Н- ріст, м.

За допомогою доплер-ЕхоКГ визначали також трансмітральний кровоплин, пікову швидкість ран-

нього заповнення (Е), пікову швидкість заповнення передсердь (А), індекс Е\А, E_a (швидкість раннього діастолічного наповнення), наявність мітральної кільцевої кальцифікації (МАС).

При проведенні добутамінової стрес-ЕхоКГ (ДСЕхоКГ) інфузію добутаміну проводили через 3-хвилинні проміжки часу згідно протоколу (5, 10, 20, 30 і 40 мг\кг\хв). Якщо цільова ЧСС не була досягнута, додатково застосовували атропін (до 1,0 мг внутрішньовенно). На кожній стадії реєстрували АТ та ЕКГ. Тест зупиняли, якщо було досягнуто цільової ЧСС [(220-вік) х 0,85], спостерігалися депресія сегмента ST>2 мм, тахіаритмія (суправентрикулярні часті екстрасистоли або більше 3 шлуночкових екстрасистол одна за одною), гіпотензія, гіпертензія (систолічний АТ > 240 мм рт. ст. або діастолічний > 140 мм рт. ст. Описували типи рухів ділянок шлуночків при ДСЕхоКГ - гіперкінетичний, нормальний, гіпокінетичний, акінетичний, дискінетичний. Останні три типи належать до патологічних. Кардіальний тропонін Т досліджували за допомогою Elecsys 2010 STAT електрохемілюмінесцентним методом (Rjche Diagnostics, Lewes), СРП - Immulite-1 (Diagnostic Product Corporation). 29 пацієнтам було проведено коронароангіографію за стандартною методикою Judkins. Слабким звуженням коронарних артерій вважалося зменшення їх діаметра менше, ніж на 50%, середнім - на 50-70%, важким > 70%.

Чутливість та специфічних усіх методів дослідження (як біохімічних, так і інструментальних) визначалися за Altmann (1998) і Sackett (2000).

Для статистичної обробки використовували як традиційні статистичні методи, так і непараметричні (критерій $\chi 2$, коефіцієнт рангової кореляції ρ). Для ідентифікування основних параметрів, які є незалежними предикторами ІХС, застосовували покроковий логістичний регресивний метод. Довготривале виживання пацієнтів вивчали за методом Каплана-Майера. Застосовували SPSS статистичний пакет (SPSS Inc, Chicago, версія 12, IL,USA).

Результати та їх обговорення. У 46 (46%) хворих спостерігалися зміни ЕКГ у спокої, з них у 34 - ознаки ГЛШ, у 12 - інверсія зубця Т, у 8 - блокада лівої ніжки пучка Гіса, у 4 - виражена депресія сегменту ST. Позитивний результат ДСЕхоКГ спостерігався у 30 хворих (30%), позитивний результат проби із фізичним навантаженням - у 17% хворих, негативний - у 36%, у решти - неясний.

При індивідуальному аналізі виявилося, що хворі на ХХН III-V ст ІХС з СН ІІА ст були суттєво старшими (57,9±9,2 р порівняно із 48,2±10,1 р у групі хворих на ХХН III-V ст ІХС з СН 0-І ст, Р<0,05), мали вірогідно вищий рівень ЗХ (5,3±0,6 ммоль\л порівняно із 4,3±0,3 ммоль\л, Р<0,05), СРП (15,7±0,8 мг\л порівняно із 7,2±0,4 мг\л, Р<0,001) та значно більше хворих на ЦД (60% порівняно із 30%, Р<0,05). Вірогідної різниці між групами за рівнем креатиніну, тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ, АТ, відсотком курців не спостерігалося. Серед пацієнтів із ІХС з СН ІІА ст усі мали ознаки периферичної васкулопатії, тоді як у групі порівняння ці ознаки спостерігалися лише у половини хворих. Пацієнти із ІХС отримували аспірин та аторвастатин, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту та бета-блокатори.

За даними ЕКГ у спокої патологічні зміни (депресія сегмента ST, негативні зубці Т в поєднанні, або без ГЛШ) спостерігалися у 77% пацієнтів у групі хворих із ІХС та у 26% - у групі порівняння (Р<0,001). Загальний час фізичного навантаження складав у групі з ІХС з СН ІІА ст 5,2±1,7 хв (у групі зі с ІХС з СН 0-І ст - 6,7±0,8 хв, Р<0,05); лімітуюча стенокардія спостерігалася у відповідно у 22% та у 14% (Р>0,1), ЧСС складала 136 уд\хв (144 уд\хв, Р>0,1), максимальний АТ - 163 ±59 мм рт. ст. (174±46 мм рт. ст., Р>0,1), максимальні зміни ST - 0,25±0,09 мм (0,17±0,06 мм, Р>0,1), індекс Дюка - 2,7±0,9 (4, 3±0,9, Р>0,1).

У таблиці 1 наведені дані ЕхоКГ та ДСЕхоКГ у пацієнтів із ХХН III-V ст та ІХС з СН 0-І ст і ІХС з СН ІІА ст.

Таблиця 1.

Дані ЕхоКГ та ДСЕхоКГ у пацієнтів ІХС з СН ІІА ст та ІХС з СН 0-І ст

	ІХС СН ІІА ст	ІХС СН 0-І ст	Р
ЕхоКГ			
КСДЛШ, см	3,36 ±0,96	2,72±0,73	<0,05
КДДЛШ, см	5,22±0,99	4,65±0,7	<0,05
ФВ ЛШ (%)	60,1±14,2	69,8±10,5	<0,01
$E\backslash E_A$	14,3±6,3	11,2±6,2	<0,05
ІМЛШ (г\м^2)	175,2±51,4	157,3±26,2	<0,05
Кількість хворих із патологією ЕКГ у спокої	31%	5%	<0,05
Ознаки кальцифікації мітрального клапану	61%	28%	<0,05
ДСЕхоКГ			
Стенокардія	55%	10%	<0,05
Значні зміни на ЕКГ	58%	6%	<0,05

Пікова ФВ ЛШ (%)	77,03±14,2	84,2±6,16	<0,05
Кількість хворих із позитивною ДСЕхоКГ	88%	5%	<0,001
Загальна кількість патологічних сегментів	3,00±2,6	0,17±0,41	<0,001

За даними коронароангіографії, у 28 пацієнтів із 29 було виявлено ІХС з СН ІІА ст, причому у 8 було уражено 3 коронарні артерії, 8 - 2 і у 12 - одну). Трьом пацієнтам була проведена перкутанна ангіопластика.

На рисунку 1 наведена чутливість та специфічність різних параметрів для діагностики ІХС з СН ІІ А ст .

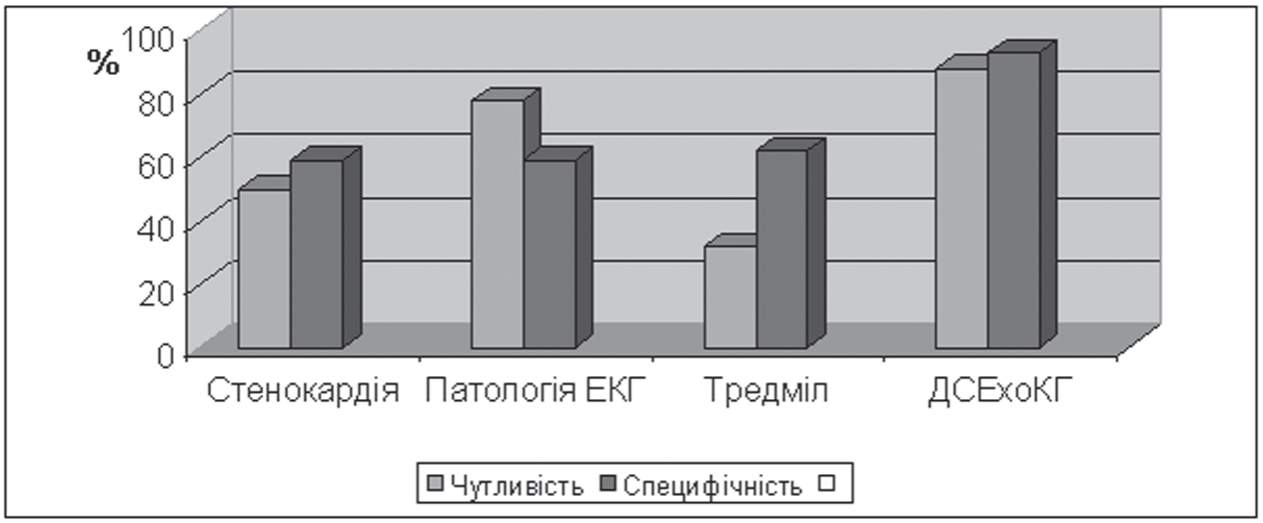

Рис. 1. Чутливість та специфічність різних параметрів для діагностики важкої ІХС.

Як свідчить рис. 1, найвищу чутливість та специфічність мала ДСЕхоКГ. За даними покрокового логістичного регресійного аналізу, тільки патологія ЕКГ у спокої (OR 7, 95% CI 2, 34, P= 0,013) та позитивний результат ДСЕхоКГ (OR 23, 95% CI 6, 88, P<0,001) були єдиними незалежними предикторами розвитку ІХС з СН у хворих із ХХН ІІІ-V.

Серед хворих, що померли від кардіальних причин, у 5 був позитивний ДСЕхоКГ тест та ІХС з СН ІІА ст за даними коронароангіографії. У трьох із померлих була проведена перкутанна ангіопласика, і тільки у одного хворого ознаки ІХС були мінімальними та ДСЕхоКГ у межах норми.

Ми проаналізували окремо дані усіх методів, розподіливши пацієнтів із ЦД та без ЦД. Різниця між пацієнтами із ЦД та без нього наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Різниця параметрів між хворими на ЦД та без нього

	Хворі на ЦД	Пацієнти без ЦД	P
Вік (роки)	56,4±11,5	47,8±12,1	<0,05
Позитивна ДСЕхоКГ	46%	20%	<0,05
Важка ІХС	44%	20%	<0,05
КТнТ (мг\л)	0,12±0,08	0,04±0,02	<0,05
$E\backslash E_A$	14,7±6,2	10,2±2,5	<0,05

Серед хворих на ЦД відсоток пацієнтів із патологією ДСЕхоКГ та ЕКГ у спокої був вірогідно вищим, ніж у хворих без ЦД (P<0,001). Хворі на ЦД та ІХС з СН ІІА ст були вірогідно старшими, вірогідно вищий вміст у крові КСДЛШ та КДДЛШ, ніж хворі на ЦД із СН 0-І ст (P<0,05 для всіх випадків). Останні два параметри у популяції пацієнтів без ЦД вірогідно не відрізнялися за наявності та відсутності СН (P>0,1). Смертність (у тому числі і обумовлена кардіальними причинами) була вірогідно вищою серед пацієнтів із ЦД.

У нашому дослідженні ІХС СН ІІА ст у пацієнтів із ХХН ІІІ-V стадії асоціювалася із тенденцією до меншого виживання, тоді як у раніше опублікованих дослідженнях ця різниця була вірогідною [1, 3]. Однак цей факт можна пояснити невеликою кількістю досліджених нами хворих (n=100) та коротким періодом спостереження (2,2 роки в середньому по групі). Однак навіть за таких умов ЦД асоціювався із вірогідним зниженням виживання хворих та підвищенням як загальної, так і серцевої смертності. Із традиційних факторів ризику

кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із ІХС з СН ІІА ст були вищими лише ЗХ плазми, вік та відсоток хворих на ЦД; із нетрадиційних факторів ризику СРП був вірогідно вищим у хворих із патологією коронарних судин. Можливо, відсутність різниці у рівні ХС-ЛПНЩ була обумовлена більшим процентом хворих, що отримували статини, в групі хворих на ІХС з СН ІІА ст.

Патологія ЕКГ у спокої, асоційована із ІХС та СН ІІА ст, була виявлена у 46 (46%) обстежених нами пацієнтів; чутливість цього методу склала 77%, а специфічність - 58%. Висока частота патологічних змін ЕКГ у спокої у пацієнтів із ХНН пояснюється наявністю ГЛШ, перевантаженням об"ємом та електролітними зсувами. У загальній популяції патологія ЕКГ у спокої у осіб того самого віку і статі спостерігається лише у 8,5% чоловіків та 7,5% жінок [3]. Електрокардіографічні проби із фізичним навантаженням не є предикторами ІХС у пацієнтів із ХХН III-V стадії (чутливість 35%, специфічність - 64%, що набагато менше, ніж у загальній популяції), тільки час фізичного навантаження був достовірно меншим у хворих із ІХС. Неінформативність навантажувальних проб у пацієнтів із ХХН можна пояснити м"язевою слабкістю, артралгіями, анемією, периферичними полінейропатіями у цього контингенту хворих. Біль у грудній порожнині у хворих із ХНН також не є предиктором ІХС, оскільки уже давно описана у цієї категорії хворих без обструкції коронарних судин [5] та обумовлена анемією, зниженим резервом вазодилатації патологією мікросудинного русла та автономною дисфункцією. З іншого боку, саме останній фактор обумовлює безсимптомну ІХС у хворих із ХХН V стадії.

Чутливість та специфічність ДСЕхоКГ у нашому дослідженні виявилися набагато кращими, ніж було описано раніше [2] - відповідно 88% та 94%. Пацієнти із ІХС СН ІІА ст мали погіршення систолічної та діастолічної функції ЛШ, більш виражене розширення його порожнини.

Висновки. Таким чином, найчутливішими та найспецифічнішими методами ранньої діагностики ІХС були визнані ЕКГ у спокої та ДСЕхоКГ. Обидва ці методи можна застосовувати для кардіоваскулярного скринінгу у пацієнтів із ХХН III-V стадії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Briggs J. Introduction. Atherosclerosis: current status and results of CKD epidemiologic studies and population-based prevention interventions / J. Briggs // Program and abstracts of the American Society of nephrology Renal Week 2004, October 27 - November 1 2004, St. Louis, Missouri. 2004. - P. 25.

2. Herzog C. A. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant patients / C. A. Herzog // Am. J. Kidn. Dis. - 1999. - V. 33. - P. 1080-1090.

3. Kannel W. B. Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary artery disease: The Framingham study / W. B. Kannel, K. Anderson // Am. Heart J. - 1987. - V. 113. - P. 370-376.

4. Objalo C. I. Ability of troponine T to predict angiographic coronary artery disease in patients with chronic kidney disease / C. I. Objalo, S. Sharda // Am. J. Cardiol. - 2004. - V. 94. - P. 834-836.

5. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure / S. Prichard // Am. J. Med. Sci. - 2003. - V. 325. - P. 209-213.

6. USDRS. Excerpts from the USDRS 2002 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States // Am. J. Kidn. Dis. - 2003. - V. 41 (Suppl. 2). - S. 1-256.