

**Agnieszka Maria Szramowska**

**Ocena stężenia sercowej troponiny T w przewidywaniu powikłań kardiologicznych  
u przewlekle hemodializowanych pacjentów kwalifikowanych do zabiegu  
przeszczepienia nerki**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotor: dr hab. n. med. Marek Roik**

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej  
Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk**

**Warszawa 2021**

**Dr hab. n. med. Marek F. Roik**  
specjalista chorób wewnętrznych  
KARDIOLOG  
1166175

*A. Szramowska*

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną chorobowości i zgonów wśród przewlekle dializowanych chorych. Do najczęstszych chorób w tej grupie należy zaliczyć nadciśnienie tętnicze powikłane przerostem mięśnia lewej komory, przewlekłą niewydolność serca, nad- i komorowe zaburzenia rytmu serca oraz chorobę wieńcową. Z uwagi na częstsze występowanie w tej grupie chorych klasycznych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a także współistnienie nieklasycznych czynników ryzyka rozwoju tych chorób, pacjenci ci szybciej rozwijają powikłania kardiologiczne. Ze względu na zaburzenia układu autonomicznego, wynikające z przewlekłej dializoterapii oraz z samej przewlekłej choroby nerek, przebieg chorób układu sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów jest częściej skąpoobjawowy, co znacznie utrudnia diagnostykę i leczenie pacjentów przewlekle dializowanych. Sercowa troponina T (cTnT) należy do najczulszych i najbardziej swoistych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Do podwyższenia stężenia cTnT dochodzi w przypadku uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego, a także w przebiegu działania szkodliwych czynników na miokardium, swoistych dla chorych przewlekle hemodializowanych. U wszystkich pacjentów z podwyższeniem stężenia cTnT należy w aktywny sposób poszukiwać przyczyn tego stanu.

**Cel pracy:** Celem badania była ocena przydatności stężenia cTnT oznaczonej metodą wysokoczułą w wykrywaniu pacjentów zagrożonych rozwojem powikłań kardiologicznych spośród chorych przewlekle hemodializowanych kwalifikowanych do zabiegu KTx.

Szczegółowym przedmiotem analizy były:

1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy, wybranych parametrów oceny nieinwazyjnej oraz laboratoryjnej.
2. Podział i analiza porównawcza grupy badanej z uwzględnieniem etiologii schyłkowej niewydolności nerek, występowania chorób współistniejących i powikłań kardiologicznych (choroba wieńcowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, przewlekła niewydolność serca, przerost mięśnia lewej komory).
3. Określenie wpływu wyjściowego stężenia cTnT oznaczonej metodą wysokoczułą na rokowanie w obserwacji 24 miesięcznej w badanej grupie.

4. Określenie wysokości stężenia cTnT, oznaczonego metodą wysokoczułą, przydatnego w przewidywaniu powikłań sercowo-naczyniowych (przerostu mięśnia lewej komory, choroby wieńcowej, komorowych zaburzeń rytmu serca, przewlekłej niewydolności serca) u chorych przewlekle hemodializowanych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki (KTx).

**Metodyka:** Do badania zostało włączonych 100 pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych przewlekle nerkozastępczo powtarzanymi zabiegami hemodializ, skierowanych w celu kwalifikacji kardiologicznej do zabiegu KTx. Wszystkim chorym włączonym do badania wykonano badania laboratoryjne, przezklatkowe badanie echokardiograficzne, Holter EKG, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego, badanie prędkości fali tętna, wskaźnik kostka-ramię oraz wybrane badania obrazowe i czynnościowe w zależności od wskazań dla danego pacjenta, tj. test wysiłkowy na bieżni ruchomej, scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego, koronarografię. Po zakończeniu diagnostyki chorzy zostali poddani 24-miesięcznej obserwacji pod kątem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

**Wyniki:** Do badania włączono 100 kolejnych pacjentów (72 mężczyzn, 28 kobiet), przewlekle hemodializowanych kwalifikowanych do zabiegu KTx, mediana wieku wynosiła 56,5 lat (24-81; IQR 22,25). Mediana czasu dializoterapii wynosiła 24 miesiące (1-228; IQR 50,25). Najczęstszymi przyczynami schyłkowej niewydolności nerek były kłębuszkowe zapalenie nerek (34%) i cukrzyca (29%). U wszystkich pacjentów stwierdzono choroby współistniejące, najczęstsze z nich to nadciśnienie tętnicze (95%), hiperlipidemia (70%), choroba wieńcowa (48%), cukrzyca (35%) oraz przewlekła niewydolność serca (23%). Spośród wszystkich pacjentów 73 chorych przyjmowało przewlekle betaadrenolityki. 37 osób stosowało ACE-i lub sartany, zaś 58 osób otrzymywało statyny. W analizowanej grupie mediana stężenia cTnT wynosiła 0,5 ng/ml (0,016-0,32; IQR 0,055). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono, iż mediana frakcji wyrzutowej wynosiła 64% (20-68; IQR 5), grubość ściany tylnej wynosiła 12 mm (9-15; IQR 1) oraz przegrody międzykomorowej 12 mm (9-18; IQR 2). Na podstawie przyjętych kryteriów echokardiograficznych u 75% chorych stwierdzono przerost lewej komory. W badanej grupie przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji logistycznej w przewidywaniu wystąpienia zdefiniowanych punktów końcowych: przerostu mięśnia lewej komory, przewlekłej niewydolności serca, stabilnej choroby wieńcowej, istotnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Dla każdej ze zmiennych zależnych stworzono dwa modele uwzględniające jako predyktory wiek, czas dializoterapii oraz cTnT. Nie wykazano związku

dla wieku, czasu dializoterapii, stężenia cTnT na wystąpienie przerostu mięśnia lewej komory ( $p = \text{NS}$ ). Wykazano istotny związek pomiędzy stężeniem cTnT (OR 1,019, 95% CI: 1,007-1,035,  $p < 0,001$ ), czasem dializoterapii (OR 1,012, 95% CI: 1,002 – 1,023,  $p = 0,020$ ) na występowanie przewlekłej niewydolności serca. Ponadto stwierdzono istotny wpływ wieku (OR: 1,132, 95% CI: 1,077 – 1,204,  $p < 0,001$ ) oraz cTnT (OR: 1,026, 95% CI: 1,009 – 1,048,  $p = 0,001$ ), na występowanie stabilnej choroby wieńcowej. Stwierdzono istotny wpływ stężenia cTnT, (OR: 1,021, 95%CI 1,008-1,036,  $p = 0,001$ ) w przewidywaniu komorowych zaburzeń rytmu serca.

Wyznaczono krzywe ROC w celu określenia ogólnej przydatności prognostycznej parametru (na podstawie AUC) oraz wyznaczenia optymalnego punktu odcięcia charakteryzującego się najlepszą czułością, swoistością w przewidywaniu wystąpienia zdefiniowanych punktów końcowych. Optymalne punkty odcięcia dla przewidywania choroby wieńcowej wynosiły, odpowiednio: dla wieku 53 lata, cTnT 0,067 ng/ml, HgB 115 g/l, a czasu dializoterapii 15 miesięcy; dla rozpoznania komorowych zaburzeń rytmu serca wynosiły, odpowiednio: dla cTnT 0,052 ng/ml i czasu dializoterapii 72 miesiące; dla rozpoznania przerostu mięśnia lewej komory wynosiły, odpowiednio: dla wieku 45 lat, cTnT 0,07 ng/ml; zaś dla rozpoznania przewlekłej niewydolności serca wynosiły, odpowiednio: dla wieku 53 lata, cTnT 0,084 ng/ml i czasu dializoterapii 12 miesięcy.

Aby zweryfikować możliwość stworzenia bardziej złożonego algorytmu klasyfikacyjnego obejmującego obie zmienne w istotny sposób powiązane z prawdopodobieństwem wystąpienia choroby wieńcowej (wiek i cTnT) wykorzystaliśmy metodę warunkowych drzew decyzyjnych. Uzyskany tą metodą algorytm klasyfikacji pacjentów zastosowany w celu wykrywania choroby wieńcowej charakteryzował się następującymi parametrami: czułość: 100%, swoistość 71,1%, PPV = 77,2%, NPV = 100%. W grupie chorych w wieku  $>52$  lat u 80% potwierdzono chorobę wieńcową ( $p < 0,001$ ). Natomiast w grupie pacjentów  $\leq 52$  lat oraz ze stężeniem cTnT  $>0,69$  ng/ml stwierdzono istotnie częściej występowanie choroby wieńcowej w porównaniu do grupy, w której stężenie cTnT  $\leq 0,69$  ng/ml.

Badana grupa została poddana 2 letniej obserwacji. Po tym okresie nie uzyskano danych dotyczących 9 osób. W grupie badanej 80 pacjentów przeżyło okres 24 miesięcy obserwacji, 11 osób zmarło (14%) – 8 osób zmarło z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, 6 osób zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy czym u 3 osób przyczyna zgonu była złożona.

Podczas obserwacji 28 pacjentów miało wykonany KTx. W grupie chorych, którzy zmarli, w porównaniu do pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie cTnT (0,0956 vs 0,05 ng/ml;  $p=0,012$ ), niższe stężenie cholesterolu całkowitego (130 vs 163,5 mg/dl;  $p=0,042$ ) i cholesterolu LDL (61 vs 94 mg/dl;  $p=0,030$ ). W grupie chorych, którzy zmarli z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono istotnie wyższe stężenie NTproBNP (35000 vs 2581 pg/ml;  $p=0,017$ ) oraz istotnie niższe stężenie kwasu moczowego (3,35 vs 5,25 mg/dl;  $p=0,048$ ) w porównaniu do pozostałych chorych. U pacjentów, którzy zmarli z innych niż sercowo-naczyniowe przyczyn stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie cTnT (0,0995 vs 0,05 ng/ml;  $p=0,024$ ) w porównaniu do pozostałych chorych.

#### **Wnioski:**

1. Oznaczane wyjściowo stężenie cTnT jest przydatnym markerem prognostycznym powikłań kardiologicznych w grupie chorych przewlekle hemodializowanych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki.
2. Na podstawie wykonanych analiz ustalano punkty odcięcia stężenia cTnT pozwalające przewidywać powikłania kardiologiczne takie jak: choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność serca, istotne komorowe zaburzenia rytmu serca w grupie przewlekle dializowanych chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki. Punkty odcięcia cTnT wynosiły 0,067 ng/ml, 0,084 ng/ml, 0,052 ng/ml.
3. W grupie chorych przewlekle dializowanych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki stwierdzono, iż wiek oraz stężenie cTnT istotnie korelowały z rozpoznaniem choroby wieńcowej. U chorych w wieku >52 roku życia chorobę wieńcową rozpoznawano u 80%. Natomiast w grupie chorych w wieku ≤52 lat oraz ze stężeniem cTnT >0,69 mg/ml stwierdzono istotnie częściej występowanie choroby wieńcowej w porównaniu do grupy, w której stężenie cTnT ≤0,69 ng/ml.
4. W obserwacji 24 miesięcznej w grupie chorych przewlekle hemodializowanych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki odnotowano wpływ wyższego stężenia wyjściowo oznaczanej cTnT na śmiertelność ogólną oraz zgony z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Nie wykazano takiej zależności w grupie chorych, którzy zmarli z przyczyn sercowo-naczyniowych.