

УДК 616.12+616.61

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Жантудуева А. И., Уметов М. А.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова Министерства образования и науки России», Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия (360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 118), e-mail: kbsu@mail.ru

Проведен анализ распространенности почечной дисфункции и разработан научно обоснованный подход к выбору терапевтической тактики у больных стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий. Критериями диагностики хронической болезни почек явились национальные рекомендации «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» от 2008 года. Прогнозирование почечной дисфункции осуществлялась с использованием метода статусметрии. Хроническая болезнь почек 1–3 стадий определена у 60 % пациентов. Метод математического моделирования способствовал выявлению на ранних этапах лечения показателей, свидетельствующих о вероятностной результативности проводимой терапии. Значимая динамика фильтрационной функции почек достигнута при комбинации трех препаратов ренопротективного действия в течение не менее двух лет.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, статусметрия.

PREDICTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS EXERTIONAL ANGINA COMBINED WITH THE ATRIAL FIBRILLATION

Zhantudueva A. I., Umetov M. A.

State educational institution of higher education "Kabardino-Balkar State University name H. M. Berbekov the Ministry of Education and Science of Russia", Nalchik, Kabardino-Balkaria, Russia (360000, Nalchik, st. Chernyshevsky, 118), e-mail: kbsu@mail.ru

The analysis of the prevalence of renal dysfunction and developed evidence-based approach to the selection of treatment strategies in patients with angina in combination with atrial fibrillation. The criteria for diagnosis of chronic kidney disease were the recommendations of the "renal function and prediction of cardiovascular risk" from 2008. Prediction of renal dysfunction was carried out using the statusmetry. Chronic kidney disease stages 1-3 was detected in 60% of patients. The mathematical modeling method contributed to the identification of the early stages of treatment is evidence of a probabilistic effectiveness of the therapy. Significant renal filtration dynamics reached with the combination of the three drugs renoprotective actions for at least two years.

Key words: chronic kidney disease, atrial fibrillation, statusmetriya.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания по настоящее время закрепили за собой лидирующую позицию как в структуре заболеваемости (14,34 % по данным Росстата за 2010 г.), так и смертности (56,7 % за 2010 г.). Наиболее распространенным и социально-экономически значимым заболеванием в структуре болезней системы кровообращения остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). На ее долю приходилось 22,73 % в структуре заболеваемости и 29,4 % в структуре смертности от болезней системы кровообращения в 2010 г. Особое место среди различных форм ИБС занимает стенокардия напряжения, составившая 1/3 из общего числа страдающих ИБС [1]. Фибрилляция предсердий (ФП) – имеется у 1–2 % от общей численности населения России в 2010 году. Более 6 миллионов

европейцев страдают от этой аритмии. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, от 0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–15 % в возрасте 80 лет [2–4]. На этапе обостряющегося внимания к кардиоренальным соотношениям закономерен вопрос: в какой мере данные факторы риска могут быть связаны с ухудшением функции почек у лиц без первичной почечной патологии? И каким образом можно предупредить прогрессирование почечной дисфункции в этой категории лиц?

Материалы и методы исследования

Обследовано 20 больных стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий без первичной патологии почек, проходивших лечение в клинике 1 терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова города Санкт-Петербург (15 мужчин и 6 женщин, средний возраст $67,85 \pm 2,6$ лет). Они были разделены на пациентов без хронической болезни почек (ХБП) (8 человек, 6 мужчин и 2 женщины в возрасте от 46 до 79 лет) и с ХБП 1–3 стадий заболевания (12 человек, 8 мужчин и 4 женщины в возрасте от 46 лет до 81 года). ХБП диагностировалась согласно национальным рекомендациям «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» от 2008 года [5]. Оценивалась за двухлетний период эффективность нефропротективной терапии, представленной β -адреноблокаторами (БАБ), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонистами кальция (АК), статинами и антиагрегантами. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: значения средних и их ошибки, t-критерий Стьюдента или χ -квадрат для оценки достоверности различий. И один из разновидностей дискриминантного анализа – статусметрия. Накопление и статистическая обработка полученных данных производилась при помощи прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 7,0 и Statistica 6,0.

Результаты

При анализе исходных данных у пациентов стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий определено нарушение концентрационной функции почек, выявлены никтурия (соотношение дневного к ночному диурезу $655,0 \pm 45,0 / 865,0 \pm 205,0$ мл) и изостенурия (суточные колебания удельного веса мочи $1011,5 \pm 6,50 - 1017,5 \pm 2,50$). Нарушения фильтрационной функции почек определены у 60 % пациентов, 45 % больных имели ХБП 2 стадии, а 15 % пациентов страдали ХБП 3 стадии.

Результаты статистически значимых показателей пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий представлены в табл. 1.

Таблица 1

Статистические характеристики пациентов без ХБП и с ХБП

№	Наименование показателя	БезХБП, n=8	С ХБП, n=12	t/χ2	P
X2	Пол (% мужчин)	75,0	66,7	0,16	0,194
X3	Возраст	62,00±4,33	66,83±3,15	0,90	0,189
X37	Холестерин	5,61±0,57	4,91±0,25	1,13	0,137
X38	Триглицериды	1,32±0,20	0,95±0,10	1,70	0,056
X55	Конечный диастолический размер левого желудочка	58,05±1,80	53,23±1,59	2,01	0,030
X59	Фронтальный размер левого предсердия	47,90±1,74	44,23±1,12	1,77	0,047
X60	Вертикальный размер левого предсердия	62,17±3,31	60,28±1,74	2,11	0,026
X62	Степень регургитации на митральном клапане	1,75±0,25	1,50±0,19	0,79	0,220
X47	Креатинин крови	77,43±3,74	86,11±2,73	1,88	0,038
X49	Мочевина крови	5,06±0,50	6,36±0,65	1,58	0,072
X50	Скорость клубочковой фильтрации	91,49±1,85	72,60±3,46	4,79	0,0001

Примечание: X2–X60 – показатели состояния пациентов; t/χ2 – коэффициент Стьюдента/хи-квадрат, сила различий показателей; P – достоверность различий показателей.

Исходное состояние внутрисердечной гемодинамики характеризовалось диастолической дисфункцией по типу замедленной релаксации у 47,6 % пациентов, систолической дисфункцией у 20 % больных, митральной недостаточностью III степени у 9,5 % пациентов. Преимущественным типом ремоделирования левого желудочка была эксцентрическая гипертрофия (относительная толщина стенок левого желудочка 0,42±0,01 мм, индекс массы миокарда левого желудочка 158,0±6,18 г/м²).

После реализации процедуры минимизации отобрано 4 наиболее информативных показателя. Построена математическая модель (1), которая позволяет без ошибок с доверительной вероятностью 95,0 % разделить в многофакторном пространстве пациентов без ХБП от пациентов с ХБП:

$$Z1 \text{ визит (без ХБП – с ХБП)} = - 5.229 + 5.171 X62 - 0.424 X47 - 2.564 X49 + 1.092 X80 \text{ (1)},$$

где: Z1 визит (без ХБП – с ХБП) – критерий межгрупповых различий; X62 – степень регургитации на митральном клапане; X47 – креатинин крови; X49 – мочевины крови и X80 – толщина левой почки.

С помощью модели (1) получено решающее правило (2) классификации пациентов: если Z1 визит (без ХБП – с ХБП) > 1.962, то пациент принадлежит к подгруппе без ХБП; если Z1 визит (без ХБП – с ХБП) < - 0.494, то пациент принадлежит к подгруппе 2 с ХБП; при - 1.962 ≤ Z1 визит (без ХБП – с ХБП) ≤ - 0.494 – неопределенное решение (ввиду изменения течения заболевания) (2).

После приведения модели (1) к виду, удобному для анализа, была оценена весомость вклада каждого показателя в разделение больных на пациентов с ХБП и без ХБП по

абсолютной величине и знаку коэффициентов. Найденные значения образовали два ряда коэффициентов: положительный и отрицательный. Эти показатели ранжированы по убыванию абсолютной величины и, следовательно, по величине вклада показателя в критерий межгрупповых различий: толщина левой почки ($b_{80} = 0,6750$), креатинин крови ($b_{47} = - 0,5021$), мочевины крови ($b_{49} = - 0,4355$), степень регургитации на митральном клапане ($b_{62} = 0,3198$).

Приводим пример классификации пациентов по модели (1).

Пациентка Б. 71 года, проходила стационарное лечение в клинике 1 терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Санкт – Петербург, № истории болезни 13502 с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. Фибрилляция предсердий, постоянная форма, нормосистолический вариант. ХСН I стадии, II ФК.

Жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение. Стенокардией напряжения страдает около 5 лет. Цифры артериального давления колеблются в диапазоне 100/60 – 110/70 мм рт. ст. Отягощенная наследственность, отец страдал гипертонической болезнью.

В крови – гиперхолестеринемия (холестерин крови 6,16 ммоль/л), повышен уровень триглицеридов (до 2,23 ммоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) снижена до 74,3 мл/мин. На эхокардиографии гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия, диастолическая дисфункция, регургитация на митральном клапане I степени. При ультразвуковом исследовании почек патологии не выявлено.

На основании лабораторных и инструментальных результатов исследования нами в диагноз внесена нефропатия дисметаболического генеза, ХБП 2 стадии.

У пациентки Б. численные значения наиболее информативных показателей состояния на 1 точке исследования соответствуют характеристикам обследованных группы наблюдения: $X_{47}=71,5$ мкмоль/л, $X_{49}=6,5$ ммоль/л, $X_{62}=I$ степени, $X_{80}=39$ мм.

Величина Z_1 визит (без ХБП – с ХБП) составляет $-4,458$ у данной пациентки. В соответствии с решающим правилом классификации Z_1 визит (без ХБП – с ХБП) $< - 0,494$ пациент относится к больным с ХБП, что соответствует действительности.

На фоне ренопротективной терапии в группе наблюдения ко 2-му визиту нивелирована никтурия (соотношение дневного к ночному диурезу $693,3+78,59/576,7+121,70$ мл), однако сохраняется изостенурия (суточные колебания удельного веса мочи $1011,3+5,84 - 1015,3+2,60$). Динамика частоты почечной дисфункции представлена в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика динамики почечной дисфункции (%)

Показатели	ИБС. Стенокардия напряжения и ФП.			P1
	Исходно	Через 1 год	Через 2 года	
Почечная дисфункция	60,0	70,0*	58,4	<0,05
ХБП III стадии	15,0	20,0*	16,8	<0,05
ХБП II стадии	45,0	50,0*	41,8	<0,05
ХБП I стадии	0	0	0	>0,05

Примечание: *, **, ***- достоверность различий с общими показателями на I визите; *P<0,05; **--P<0,01; ***--P<0,001; P1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 годов.

Как видно из рис. 1, ко 2-му визиту значимо чаще назначаются БАБ, иАПФ, статины и антиагреганты (p<0,05).

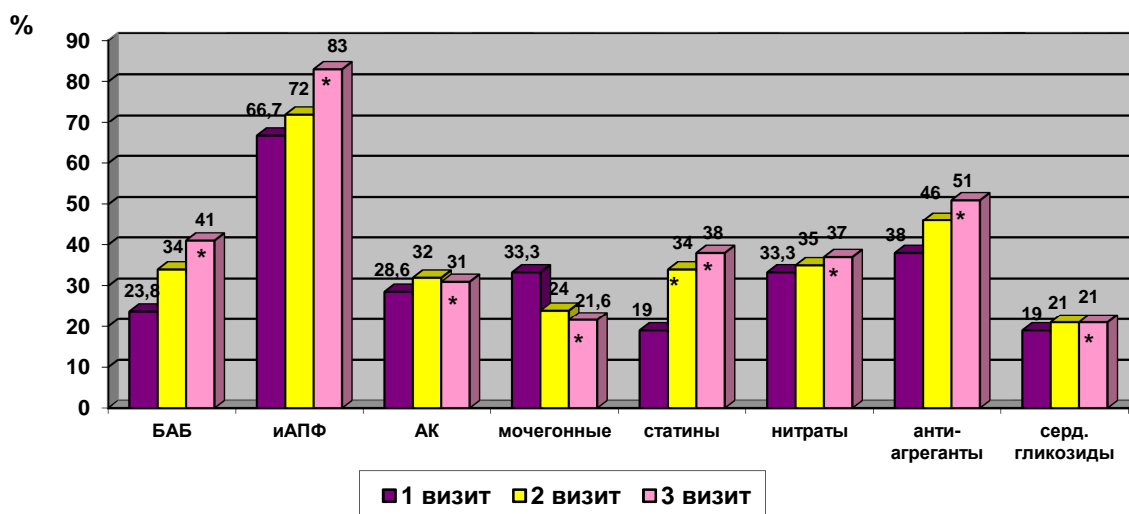


Рис. 1. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии в проспективном наблюдении (%), * достоверные различия в сравнении с 1 визитом

Таким образом, воздействуя медикаментозно на указанные показатели, мы можем добиться клинического улучшения течения заболевания и подобрать терапию, отвечающую современным представлениям доказательной медицины.

Аналогично произведен расчет моделей для больных стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий по результатам обследования через один (2-й визит) и через два года (3-й визит) наблюдений.

На 2-м визите у наблюдаемых пациентов обнаружены 4 показателя, которые мало отличаются между собой в подгруппах с ХБП и без ХБП. Это: X37 (уровень холестерина), X38 (уровень триглицеридов), X63 (степень регургитации на аортальном клапане) и X100 (количество лейкоцитов в моче), которые в динамике за 1 год изменились в сторону нормализации. Так, уровень холестерина снизился у пациентов с ХБП от первого визита к третьему с $4,91 \pm 0,25$ до $4,78 \pm 0,15$ ммоль/л, а у пациентов без ХБП с $5,61 \pm 0,57$ до $4,80 \pm 0,32$ ммоль/л. В связи с этим от первого визита ко второму и третьему визитам изменились

показатели в моделях, т. е. терапевтически воздействуя на отдельные показатели, мы изменили течение основного заболевания.

После проведения процедуры минимизации вычислены 6 наиболее информативных показателей, с помощью которых можно отделить пациентов подгруппы с ХБП от пациентов без ХБП: X47 (креатинин крови), X53 (толщина межжелудочковой перегородки), X59 (фронтальный размер левого предсердия), X61 (соотношение скоростей раннего и позднего наполнения предсердий), X78 (ширина левой почки) и X102 (удельный вес мочи).

По модели (2) можно безошибочно разделить пациентов с ХБП и без ХБП на 2-м визите с доверительной вероятностью 90,0 %.

$$Z(3-2:\text{ХБП}-\text{без ХБП}) = 690.4780 - 0.2200 X53 - 0.1599 X59 + 10.0645 X61 + 0.1557 X47 - 0.1922 X78 - 0.6701 X102 \quad (2)$$

Модель (2) позволила определить величины информативных показателей, которые характерны для подгруппы с ХБП. Значения средних у четырех показателей подгруппы с ХБП больше, чем в подгруппе без ХБП: X47 (креатинин крови мкмоль/л $m=90,20 \pm 5,01$ против $m=83,46 \pm 6,29$ в группе без ХБП); X61 (соотношение скоростей раннего и позднего наполнения $m=1,02 \pm 0,07$ против $m=0,92 \pm 0,09$ в группе без ХБП); X53 (толщина межжелудочковой перегородки мм $m=11,51 \pm 0,54$ против $m=11,42 \pm 1,03$ в группе без ХБП); X59 (фронтальный размер левого предсердия мм $m=44,07 \pm 4,02$ против $m=42,43 \pm 2,05$ в группе без ХБП) и два показателя с меньшими значениями средних: X78 (длина левой почки мм $m=104,48 \pm 3,06$ против $m=116,50 \pm 5,02$ в группе без ХБП); X102 (удельный вес мочи $m=1016,57 \pm 1,91$ против $m=1020,25 \pm 1,31$ в группе без ХБП).

Наиболее информативным с точки зрения различий между группами оказался показатель удельного веса мочи с коэффициентом $b_{102} = 0.6150$, затем следуют $b_{47} = -0.4007$, $b_{78} = -0.3810$, $b_{61} = -0.3695$, $b_{59} = -0.3228$ и $b_{53} = -0.2746$.

Резюмируя результаты статанализа данных через 1 год наблюдения, отмечается ухудшение фильтрационной функции в сочетании с нормализацией концентрационной функции почек. Частота почечной дисфункции возросла на 10 % за указанный период, несмотря на усиление нефропротективной терапии. Это, вероятно, связано с некоторым ухудшением внутрисердечной гемодинамики (усугублением дилатации левого предсердия, сохранением на прежнем уровне систолической и диастолической дисфункций), что нашло подтверждение в модели (2).

У пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий на 3 визите найдено 4 показателя, которые мало отличаются между собой в подгруппах с ХБП и без ХБП. Это: X37 (холестерин крови), X61 (соотношение трансмитральных потоков), X79 (ширина левой почки), X97 (уровень белка в моче).

$$Z(3\text{--}3:\text{ХБП}\text{--}\text{без ХБП}) = - 50.7895 - 0.9606 X51 - 9.5845 X53 + 13.8705 X64 + 6.3268 X49 \quad (3)$$

Модель (3) позволяет классифицировать пациентов с ошибкой 5,3 %, доверительная вероятность модели 90,0 %. После проведения процедуры минимизации вычислены 4 наиболее информативных показателя, с помощью которых можно отделить пациентов группы с ХБП от пациентов без ХБП: X49 (мочевина крови), X51 (ширина аорты), X53 (толщина межжелудочковой перегородки) и X54 (толщина задней стенки левого желудочка).

Значения средних у двух показателей модели (3) в группе с ХБП больше, чем в группе без ХБП: X54 (толщина задней стенки $m=11,96 \pm 0,17$ против $m=11,80 \pm 0,27$ в подгруппе без ХБП); X49 (мочевина крови ммоль/л $m=5,62 \pm 0,41$ против $5,50 \pm 0,00$ в подгруппе без ХБП) и два показателя с меньшими значениями средних: X53 (толщина межжелудочковой перегородки $m=11,73 \pm 0,23$ против $m=11,88 \pm 0,31$ в подгруппе без ХБП), X51 (диаметр аорты мм $m=37,60 \pm 1,62$ против $m=39,25 \pm 2,75$ в подгруппе без ХБП).

На 3 визите наиболее информативным оказался показатель толщины межжелудочковой перегородки $b53 = - 0.6101$, затем следует $b54 = 0.5886$. Существенно меньший вес имеет показатель диаметр аорты $b51 = - 0.3873$, за ним следует $b49 = 0.5886$.

При сравнении моделей (2) и (3) отмечено, что значение показателя X53 (толщины межжелудочковой перегородки) в первом случае было больше у пациентов с ХБП, а в модели больше у пациентов без ХБП. Это связано с прогрессированием гипертрофии левого желудочка у пациентов без ХБП, что говорит о необходимости унификации терапии как для пациентов с выявленной почечной дисфункцией, так и с сохранной функцией почек.

У 52,6 % больных стенокардией напряжения в сочетании с фибрилляцией предсердий, получающих комбинацию из трех препаратов ренопротективного действия (иАПФ+БАБ+антиагрегант), рСКФ возросла с $80,6 \pm 6,28$ мл/мин до $84,6 \pm 2,44$ мл/мин, а у 26,3 % пациентов, получающих двухкомпонентную терапию (БАБ+антиагрегант), рСКФ изменилась с $80,1 \pm 4,15$ мл/мин до $73,4 \pm 4,27$ мл/мин ко 2-му визиту ($p < 0,05$). Таким образом, значимая динамика фильтрационной функции почек достигнута при комбинации трех препаратов в течение не менее двух лет.

Выводы

Анализ статусметрических моделей показал, что прогностическую нагрузку течения ХБП несет не столько снижение уровня рСКФ, сколько изменения ряда показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также нарушения липидного и белкового обменов.

Использование предлагаемого метода позволяет проводить быстрое скрининговое обследование пациентов, входящих в группу риска по развитию ХБП. Также определяется

группа клинико-лабораторных признаков, влияя на которые можно добиться высокой эффективности терапии почечной дисфункции.

Список литературы

1. Димов А. С. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы). Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики / А. С. Димов, Н. И. Максимов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т 12, № 2. – С. 98-106.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://e.cardiosite.ru/html> (дата обращения 17.10.2012).
3. Руководство по ведению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов, 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://e.escardio.org/guidelines/html> (дата обращения 02.07.2011).
4. Фролов А. И. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Практическая ангиология. – 2010. - №4. – С. 14-28.
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска [электронный ресурс] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Режим доступа: <http://cardiosite.ru>

Рецензенты:

Хутуева С. Х., доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики «Центр аллергологии», г. Нальчик.

Эльгарова Л. В., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова» Министерства образования и науки России, г. Нальчик.