

Stężenie sercowej troponiny T w surowicy a wybrane czynniki demograficzne, kliniczne i laboratoryjne chorych leczonych wysokoprzepływową hemodializą

Wprowadzenie: Mocznica, ale także dializoterapia, mają istotny wpływ na progresję chorób sercowo – naczyniowych. Stosowanie błon o zwiększonej przepuszczalności może przyczyniać się do spowolnienia postępu uszkodzenia serca i poprawienia rokowania.

Cele: Porównanie stężenia izoformy sercowej troponiny T oznaczanej w surowicy metodą ultraczułą (hs-cTnT) u pacjentów przewlekle leczonych hemodializą wysokoprzepływową (HF-HD) i osób z grup referencyjnych, ocena predyktorów stężenia hs-cTnT oraz zależności pomiędzy stężeniem hs-cTnT a prawdopodobieństwem przeżycia dializowanych chorych.

pacjenci i metody: Do badania zakwalifikowano 35 chorych leczonych HF-HD, u których oznaczono stężenie hs-cTnT w surowicy, oraz analizowano wybrane parametry demograficzne, kliniczne i laboratoryjne w odniesieniu do hs-cTnT. Po 4 latach od badania przekrojowego oceniono wpływ stężenia hs-cTnT na przeżycie dializowanych chorych. Grupy kontrolne stanowiło 23 chorych po przeszczepieniu nerki oraz 48 osób zdrowych.

Wyniki: U 82,9% pacjentów leczonych HF-HD stężenie hs-cTnT było powyżej normy. Chorzy leczeni HF-HD mieli wyższe stężenia niż osoby zdrowe ($p < 0,0001$), ale podobne do stwierdzonych u osób po przeszczepieniu nerki ($p = 0,978$). Determinantami podwyższenia stężenia hs-cTnT w surowicy chorych leczonych HF-HD były przebyte udar mózgu ($\beta 0,949$, $p < 0,001$), niewydolność serca w klasie III wg NYHA ($\beta 0,643$, $p = 0,011$) i cukrzycowa choroba nerek ($\beta 0,438$, $p = 0,047$). Dwuletnie przeżycie chorych leczonych HF-HD wyniosło 81%, a czteroletnie 43%. Stwierdzono zależność między stężeniem hs-cTnT w surowicy a prawdopodobieństwem przeżycia chorych (log rank test, $p = 0,039$).

Wnioski: Stężenia hs-cTnT u chorych dializowanych metodą HF-HD są wyższe niż u osób zdrowych, a ich analiza ma znaczenie w ocenie ryzyka sercowo – naczyniowego oraz prawdopodobieństwa przeżycia chorych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 1-6)

Serum cardiac troponin T concentration and selected demographic, clinical and laboratory parameters in high flux hemodialysis patients

Introduction: Uraemia as well as dialysis therapy have relevant influence on progression of cardiovascular diseases. The usage of increased permeability membranes may contribute to slowing the progression of cardiac damage and improve prognosis.

Objectives: To compare serum high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) levels in patients treated with high-flux hemodialysis (HF-HD) and reference groups; evaluation of serum hs-cTnT predictors and dependence between serum hs-cTnT levels and survival probability of dialyzed patients.

Patients and methods: Serum hs-cTnT levels were measured in 35 patients treated with HF-HD as well as selected demographic, clinical and laboratory parameters with respect to hs-cTnT. The impact of serum hs-cTnT levels on dialyzed patient survival was evaluated after 4 years since the cross-sectional study. Reference groups consisted of 23 patients who received renal graft and 48 healthy volunteers.

Results: In 82.9% of HF-HD patients, serum hs-cTnT level exceeded the upper reference limit. Patients treated with HF-HD compared with healthy ones presented higher hs-cTnT concentration ($p < 0.0001$), but similar to that observed in patients after kidney transplantation ($p = 0.978$). Determinants of elevated serum hs-cTnT level in HF-HD patients were: history of cerebral stroke ($\beta 0.949$, $p < 0.001$), NYHA III heart failure ($\beta 0.643$, $p = 0.011$), and diabetic nephropathy ($\beta 0.438$, $p = 0.047$). Two-year survival of patients treated with HF-HD was 81% and four-year survival was 43%. There was an association between serum hs-cTnT level and survival probability (log rank test, $p = 0.039$).

Conclusions: Serum hs-cTnT levels in HF-HD patients are higher than in

Krzysztof CIESZYŃSKI¹
Andrzej KACZMAREK²
Mateusz PACIORKOWSKI¹
Anna SOWIŃSKA³
Alicja E. GRZEGORZEWSKA⁴

¹Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Nefrologicznym i Reumatologicznym, Pleszewskie Centrum Medyczne, Pleszew
Ordynator:
Dr n. med. *Krzysztof Cieszyński*

²Stacja Dializ nr 1 Fresenius Nephrocare, Pleszew
Dyrektor:
Dr n. med. *Andrzej Kaczmarek*

³Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik:
Prof. dr hab. *Jerzy Moczko*

⁴Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. *Andrzej Oko*

Słowa kluczowe:

- sercowa troponina T
- hemodializa wysokoprzeplywowa
- prawdopodobieństwo przeżycia

Key words:

- cardiac troponin T
- high flux hemodialysis
- survival probability

Adres do korespondencji:

Prof. dr n. med. Alicja E. Grzegorzewska
FERA. Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego,
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
Fax: 48 61 8691 688
Telefon: 48 696084487
E-mail: alicja_grzegorzewska@yahoo.com

Wprowadzenie

Dializoterapia ma istotny wpływ na progresję chorób sercowo – naczyniowych. Przerwane techniki pozaustrojowe wpływają w znaczny sposób na obciążenie wstępne i następcze serca, utlenowanie krwi, zmiany stężenia sodu, potasu i wapnia zjonizowanego, a także na aktywność współczulną. Czynniki te oddziałują bezpośrednio na mięsień sercowy i wraz z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu i hipotonią mogą pogłębiać dysfunkcję lewej komory serca [1,2].

Obecnie około dwie trzecie pacjentów na świecie leczonych jest za pomocą hemodializy wysokoprzepływowej (HF-HD) [3,4]. Stosowanie błon o zwiększonej przepuszczalności, a co za tym idzie skuteczniejsze usuwanie w trakcie dializy toksyn mocznicowych zarówno o małej, jak i większej masie cząsteczkowej, może przyczynić się do spowolnienia progresji chorób sercowo – naczyniowych i poprawienia rokowania [3,5-8].

Troponiny sercowe są obecnie najczulszym i zarazem najbardziej swoistym markerem martwicy kardiomiocytów [9-15]. Wchodzi one w skład zespołu troponinowo-tropomiozynowego w filamentach cienkich miofibrilli. W komórkach miocytów pełnią funkcje regulacyjne, a ich zadaniem jest modulowanie skurczu komórek mięśniowych w reakcji na zmianę stężenia wapnia w cytozolu i fosforylację białek. Troponina C (TnC) wiąże jony wapnia i reguluje stężenie wapnia w komórce, a troponina I (TnI) blokuje interakcję aktyny z miozyną poprzez wiązanie się z aktyną. Troponina T tworzy połączenie z tropomiozyną i łączy cały kompleks cienkim mikrofilamentem [16,17].

Cele pracy

1. Porównanie stężenia izoformy sercowej troponiny T oznaczanej w surowicy metodą ultraczułą (hs-cTnT) u pacjentów przewlekłe dializowanych metodą HF-HD oraz osób po przeszczepieniu nerki i zdrowych ochotników.

2. Ocena predyktorów stężenia hs-cTnT w surowicy pacjentów przewlekłe dializowanych metodą HF-HD.

3. Ocena zależności pomiędzy wyjściowym stężeniem hs-cTnT a czteroletnim prawdopodobieństwem przeżycia dializowanych chorych.

Materiał i Metodyka

Kryteriami włączenia do badań dla grupy chorych były:

- leczenie HF-HD przez co najmniej 2 miesiące,
- wiek powyżej 18 roku życia,
- stabilny stan zdrowia przynajmniej przez miesiąc przed rozpoczęciem badania,
- pisemna zgoda do wzięcia udziału w badaniu.

Zaplanowano dwie grupy referencyjne dla dializowanych chorych, które utworzono spośród:

pracowników ośrodków ochrony zdrowia uczestniczących w badaniu i ich rodzin (kryteria włączenia: ukończony 18 rok życia, dobry stan zdrowia, nieprzyjmowanie żad-

nych leków), stabilnych chorych powyżej 18 roku życia, będących po przeszczepieniu nerki i wykazujących stężenie kreatyniny w surowicy poniżej 3 mg/dl.

Do badania zakwalifikowano 35 chorych przewlekłe dializowanych, 23 chorych po przeszczepieniu nerki i 48 osób zdrowych, spełniających odpowiednie kryteria włączenia. Wszystkie osoby wyraziły pisemną zgodę na wzięcie udziału w badaniu.

Zabiegi HF-HD wykonywane były na aparatach Fresenius 4008S z użyciem kapilarnych dializatorów wysokoprzepływowych Fresenius CorDiax FX50 i FX60 [błona helikonsona *Helixone@plus*, powierzchnia 1,0 - 1,4 m², współczynnik ultrafiltracji (KUF) 33 – 47 ml/godz./mmHg]. Leczenie stosowano wykonując 3 zabiegi w tygodniu. Czas trwania sesji dializacyjnej wynosił od 3,5 godzin do 5 godzin. Przepływ dializatu (QD) mieścił się w granicach od 300 do 600 ml/min. Do dializy wykorzystywano system centralnej dystrybucji koncentratów. U 75% pacjentów stosowano antykoagulację heparyną niefrakcjonowaną w ciągłym wlewie dożylnym, a u pozostałych 25% heparyną drobnocząsteczkową w jednej dawce na początku zabiegu.

Analizowane dane demograficzne obejmowały płeć i wiek chorych.

Spośród danych klinicznych oceniono:

- chorobę nerek będącą przyczyną dializoterapii,
 - wybrane choroby i objawy współistniejące [choroba wieńcowa, przebyte zawał serca, kardiomiopatie, migotanie przedsionków, wady serca, klasa czynnościowej niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), przebyte udar mózgu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP)],
 - rodzaj leczenia choroby serca (przebyte leczenie zabiegowe, obecność stałego układu stymulującego),
 - lokalizację przetoki tętniczo-żylniej.
- W zakresie leczenia nerkozastępczego (RRT) analizowano:
- czas trwania leczenia HF-HD,
 - adekwatność HF-HD,
 - przepływ krwi w krążeniu pozaustrojowym (QB), QD oraz stosunek QB do QD podczas HF-HD,

f) różnicę masy ciała przed i po dializie.

Badane parametry laboratoryjne obejmowały stężenie w surowicy hs-CRP, albuminy, β_2 -mikroglobuliny, lipidów (cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów), PTH, Ca, P oraz aktywność ALT, AST, GGT i ALP. W krwi pełnej oznaczono parametry równowagi kwasowo-zasadowej i morfologię (HGB, WBC).

Po 4 latach (dokładnie po 49 miesiącach) od przeprowadzenia badania przekrojowego oceniono przeżycie chorych podczas leczenia HF-HD oraz wpływ początkowych wartości hs-cTnT w surowicy na przeżycie chorych dializowanych tą metodą.

U osób z grup kontrolnych pobrano na czczo próbkę krwi celem oznaczenia hs-cTnT, zebrano wywiad chorobowy i

przeprowadzono badanie przedmiotowe. U osób po przeszczepieniu nerki w próbce krwi oznaczono ponadto kreatyninę, hs-CRP, PTH, Ca, P, pH, wodorowęglany i aktywność ALP, a także obliczono GFR.

Krew do badania pobierano na czczo. U chorych leczonych HF-HD próbki krwi uzyskiwano przed zabiegiem HD w środku tygodnia (środa lub czwartek). Próbki krwi przed przekazaniem do analizy laboratoryjnej kodowano.

Badanie stężenia cTnT w surowicy wykonywane zostało metodą ultraczułą z wykorzystaniem testu Troponin Ths STAT Elecsys (Roche, Mannheim, Niemcy). Górna granica odniesienia dla tej metody (99-percentyl) to 0,014 ng/ml z 95% przedziałem ufności (CI) 0,0127 – 0,0249 ng/ml [18]. Inne analizy wykonano stosując rutynowe metody laboratoryjne.

Do analizy statystycznej przekazano zakodowane dane pacjentów i osób z grup kontrolnych.

Statystyka opisowa zmiennych ciągłych została przedstawiona w postaci średniej i odchylenia standardowego przy normalnym rozkładzie zmiennych lub mediany i zakresu wartości dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny. Zmienne ciągłe korelowano ze stężeniem hs-cTnT metodą Spearmana, gdyż wartości hs-cTnT miały rozkład inny niż normalny.

Analizę zmiennych, ocenianych jako potencjalne determinanty hs-cTnT w badanej grupie pacjentów leczonych HF-HD, wykonano za pomocą regresji krokowej wstecznej.

Wpływ stężeń hs-cTnT w surowicy na przeżycie chorych dializowanych oceniono za pomocą testu Kaplana – Meiera oraz testu log-rank.

Wartość $p < 0,05$ uznano za znamienne statystycznie.

Analiza statystyczna została dokonana za pomocą programu STATISTICA 8.0 dla Windows firmy StatSoft.

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

Charakterystyka chorych leczonych HF-HD

Dane demograficzne i kliniczne pacjentów leczonych HF-HD, w tym schorzenia kardiologiczne oraz przebyte leczenie inwazyjne związane z chorobami serca, podano w tabeli I. Dane laboratoryjne zestawiono w tabeli II.

U chorych leczonych HF-HD mediana hs-cTnT wynosiła 0,032 ng/ml, zakres wartości 0,008 – 0,595 ng/ml. U 29 (82,9%) pacjentów leczonych HF-HD stężenie hs-cTnT w surowicy znajdowało się powyżej normy dla zdrowych osób.

Porównanie stężenia hs-cTnT w badanych grupach

Mediana i zakres wartości stężenia hs-cTnT w surowicy osób zdrowych ($n = 48$,

Tabela I

Dane demograficzne i kliniczne chorych leczonych HF-HD (n = 35).
Demographic and clinical parameters of HF-HD patients (n = 35).

Parametr	Wartość parametru
Płeć męska (n, %)	18 (51,4)
Wiek (lata)	60,6 ± 15,3
Czas leczenia HF-HD (lata)	0,2 (0,02 – 11,1)
Cukrzyca (n, %)	6 (17,1)
Cukrzycowa choroba nerek (n, %)	6 (17,1)
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, %)	7 (20,0)
Nefropatia nadciśnieniowa i miażdżycowa (n, %)	6 (17,1)
Przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (n, %)	5 (14,3)
Choroba wieńcowa (n, %)	11 (31,4)
Zawał serca (n, %)	9 (25,7)
PTCA z implantacją stentu (n, %)	3 (8,6)
CABG (n, %)	1 (2,9)
Kardiomiopatie (n, %)	6 (17,1)
Wada mitralna (n, %)	6 (17,1)
Wada aortalna (n, %)	0 (0,0)
Migotanie przedsionków (n, %)	4 (11,4)
Kardiostymulator (n, %)	0 (0,0)
Klasa NYHA: - bez lub I (n, %)	14 (40,0)
- II (n, %)	17 (48,6)
- III (n, %)	4 (11,4)
- IV (n, %)	0 (0,0)
Nadciśnienie tętnicze lub pobierane leki związane z nadciśnieniem tętniczym (n, %)	31 (88,6)
Słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze (n, %)	5 (14,3)
Udar mózgu (n, %)	1 (2,9)
POCHP (n, %)	0 (0,0)
Dostęp do dializy	
Przetoka tętniczo-żylna (n, %)	13 (37,1)
Ramię (n, %)	2 (5,4)
Blizsza część przedramienia (n, %)	4 (30,8)
Dalsza część przedramienia (n, %)	7 (53,8)
Cewnik tunelizowany permanentny (n, %)	22 (62,9)
Czas dializy (min)	240 ± 13
QB (ml/min)	317 (162 – 392)
QD (ml/min)	500 (300 – 500)
QB/QD (%)	63,6 (32,4 – 108,0)
Kt/V	1,30 ± 0,30
Masa ciała (kg)	
- przed dializą (kg)	71,5 ± 15,8
- po dializie (kg)	69,9 ± 15,4
Różnica masy ciała przed i po dializie (kg)	1,6 ± 1,1
Sucha masa ciała (kg)	70,0 ± 15,4
BMI (kg/m ²)	25,6 ± 5,7

Objaśnienia skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), CABG – pomostowanie tętnic wieńcowych (*Coronary Artery Bypass Grafting*), HF-HD – hemodializa wysokoprzepływowa (*High-Flux Hemodialysis*), Kt/V – klirens normalizowany względem objętości dystrybucji, NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (*New York Heart Association*), POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, PTCA – przeszczepna angioplastyka naczyń wieńcowych (*Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*), QB – rzeczywisty przepływ krwi w krążeniu pozaustrojowym (*Blood Flow Rate*), QD – przepływ dializatu (*Dialysate Flow*)

27 mężczyzn, wiek 56,7 ± 16,5 lat) wynosiły odpowiednio 0,010 ng/ml i 0,003 – 0,045 ng/ml. U 6,3% (n = 6) zdrowych ochotników stężenie hs-cTnT było powyżej górnej granicy normy.

U 65,2% (n = 15) stabilnych chorych po przeszczepieniu nerki (n = 23, 10 mężczyzn, wiek 54,6 ± 10,9 lat) stężenie hs-cTnT było powyżej normy górnej granicy. Mediana i zakres wartości stężenia hs-cTnT w surowicy wynosiły odpowiednio 0,023 ng/ml i 0,006

– 0,096 ng/ml. Stężenie hs-cTnT w surowicy chorych po przeszczepieniu nerki korelowało ze stężeniem kreatyniny w surowicy (r = 0,624; p = 0,001) oraz z GFR wyliczonym według MDRD (r = -0,582; p = 0,004). U chorych po przeszczepieniu nerki stężenie hs-cTnT w surowicy było istotnie wyższe niż u osób zdrowych (p = 0,034).

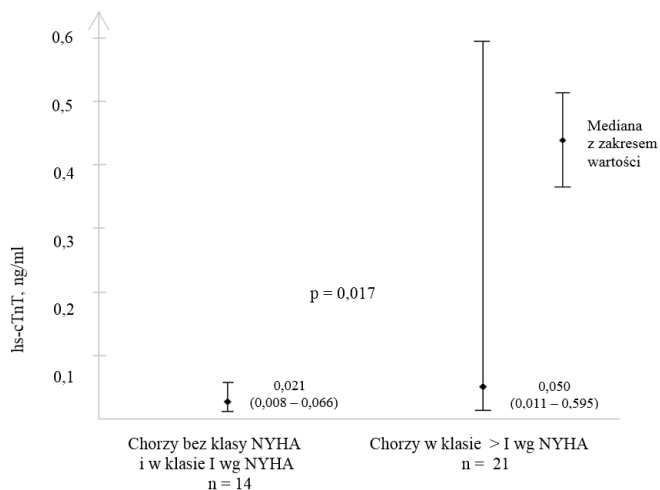
Stwierdzono istotne różnice w stężeniu hs-cTnT między badanymi grupami (test Kruskala Wallisa p < 0,0001). Chorzy leczeni

Tabela II

Zestawienie danych laboratoryjnych chorych leczonych HF-HD (n = 35).
Laboratory parameters of HF-HD patients (n = 35).

Parametr	Wartość parametru
HBsAg dodatni (n, %)	1 (2,9)
Anty-HBc dodatnie (n, %)	7 (20,0)
Anty-HCV dodatnie (n, %)	0 (0,0)
HCV RNA dodatni (n, %)	0 (0,0)
Anty-HIV1/HIV2 dodatnie (n, %)	0 (0,0)
Albuminy (g/dl)	35,6 ± 7,1
hs-cTnT (ng/ml)	0,032 (0,008 - 0,595)
hs-CRP (mg/l)	13,3 ± 6,4
WBC (G/l)	7,2 ± 2,9
HGB (g/dl)	10,9 ± 1,5
ALT (U/l)	9,0 (5 - 47)
AST (U/l)	12,5 (7 - 24)
GGT (U/l)	20,0 (5 - 116)
Ca (mg/dl)	8,3 ± 0,7
P (mg/dl)	4,4 ± 1,4
Ca x P (mg ² /dl ²)	36,4 ± 12,3
PTH (pg/ml)	374 ± 231
ALP (U/l)	99,0 (40 - 322)
pH krwi	7,39 ± 0,05
Wodorowęglany (mmol/l)	22,2 ± 3,8
Cholesterol całkowity (mg/dl)	170,8 ± 37,1
LDL-Cholesterol (mg/dl)	100,5 ± 35,6
HDL-Cholesterol (mg/dl)	43,1 ± 10,1
Triglicerydy (mg/dl)	157,1 ± 74,2

Objaśnienia skrótów: ALT – aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), ALP – fosfataza zasadowa (*Alkaline Phosphatase*), Anty-HBc – przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*Antibodies to Core Antigen of Hepatitis B Virus*), Anty-HCV – przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*Antibodies to Hepatitis C Virus*), Anty-HIV1/HIV2 – przeciwciała skierowane przeciwko antygenom ludzkiego wirusa niedoboru odporności (*Antibodies to Human Immunodeficiency Virus*), AST – aminotransferaza asparaginianowa (*Aspartate Aminotransferase*), GGT – gamma-glutamylotransferaza (*Gamma-glutamyltransferase*), HBsAg – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (*Surface Antigen of Hepatitis B Virus*), HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (*Hepatitis C Virus*), HDL-cholesterol – cholesterol związany z lipoproteinami wysokiej gęstości (*Cholesterol Associated With High Density Lipoproteins*), HGB – hemoglobina, HF-HD – hemodializa wysokoprzepływowa (*High-Flux Hemodialysis*), Hs-CRP – białko C-reaktywne oznaczane metodą ultraczułą (*High Sensitivity C-Reactive Protein*), hs-cTnT – sercowa troponina T oznaczana metodą ultraczułą (*High Sensitivity Cardiac Troponin T*), LDL-cholesterol – cholesterol związany z lipoproteinami małej gęstości (*Cholesterol Associated With Low Density Lipoproteins*), pH – ujemny dziesiętny logarytm ze stężenia jonów wodorowych w roztworze, PTH – parathormon, RNA – kwas rybonukleinowy (*Ribonucleic Acid*), WBC – krwinki białe (*White Blood Cells*)



Rycina 1
Różnica w stężeniu hs-cTnT w surowicy chorych leczonych HF-HD w zależności od klasy NYHA.

Difference in serum hs-cTnT level of HF-HD patients according to the NYHA classes.
Objaśnienia skrótów: hs-cTnT – sercowa troponina T oznaczana metodą ultraczułą (High Sensitivity Cardiac Troponin T), HF-HD - hemodializa wysokoprzepływowa (High-Flux Hemodialysis), NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association)

HF-HD mieli wyższe stężenia niż osoby zdrowe ($p < 0,0001$). Stężenie hs-cTnT u chorych leczonych HF-HD nie różniło się istotnie od stężenia u osób po przeszczepieniu nerki ($p = 0,978$).

Wyniki parametrów demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych w odniesieniu do cTnT u chorych leczonych HF-HD

Stężenie hs-cTnT istotnie dodatnio korelowało z hs-CRP ($r = 0,447$; $p = 0,010$), a ujemnie ze stężeniem PTH w surowicy ($r = -0,438$; $p = 0,029$). Wykazano istotne różnice w stężeniu hs-cTnT u chorych w klasie czynnościowej 0 lub I wg NYHA względem klasy III wg NYHA (Ryc. 1).

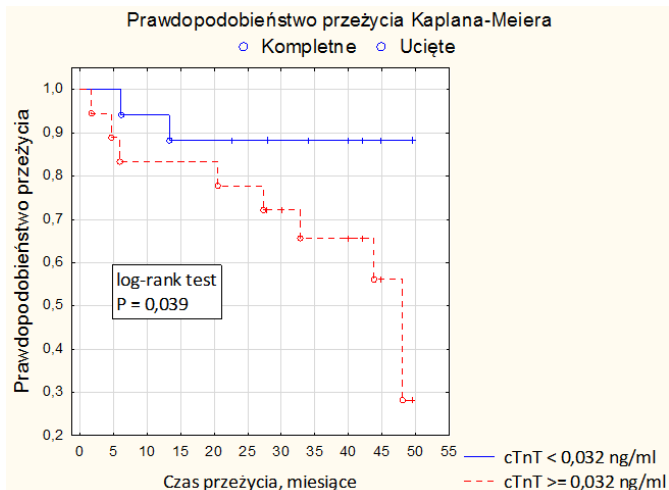
Determinantami podwyższenia stężenia hs-cTnT w surowicy chorych leczonych HF-HD były przebyte udar mózgu ($\beta 0,949$; $p < 0,001$), niewydolność serca w klasie III wg NYHA ($\beta 0,643$; $p = 0,011$) i cukrzycowa choroba nerek ($\beta 0,438$; $p = 0,047$).

Przeżycie chorych leczonych HF-HD i jego zależność od początkowych stężeń hs-cTnT

Dwuletnie przeżycie chorych leczonych HF-HD wyniosło 81%, a czteroletnie 43%. Stwierdzono zależność między początkowym stężeniem hs-cTnT w surowicy a prawdopodobieństwem przeżycia chorych leczonych HF-HD (log rank test, $p = 0,039$) (Ryc. 2).

Dyskusja

W ciągu ostatnich lat dokonuje się ogromny postęp w technikach leczenia nerkozastępczego, głównie dotyczący metod pozaustrojowych. Około dwie trzecie pacjentów na świecie poddawanych dializoterapii zewnątrzustrojowej jest leczonych za pomocą technik wysokoprzepływowych [3,18]. Dążenie do zwiększenia efektywności zabiegów ma na celu poprawę wyrównania gospodarki wapniowo – fosforanowej, kwasowo – zasadowej, wodno – elektrolitowej, prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego, zapobieganie niedożywieniu,



Rycina 2
Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana – Meiera w zależności od początkowego stężenia cTnT w surowicy.

Kaplan –Meier survival probability according to the initial serum cTnT level.
Objaśnienia skrótów: hs-cTnT – sercowa troponina T oznaczana metodą ultraczułą (High Sensitivity Cardiac Troponin T)

Wartość 0,032 mg/ml jest medianą początkowych stężeń hs-cTnT w surowicy

wyrównanie niedokrwistości, a zatem w konsekwencji zmniejszenie powikłań narządowych towarzyszących PChN. Należy mieć nadzieję, że lepsza stabilizacja układu sercowo – naczyniowego pozwoli na poprawę wskaźników śmiertelności w grupie chorych przewlekłe dializowanych przy pomocy technik o wyższej wydajności.

Troponiny sercowe są uznanym czułym i specyficznym markerem niedokrwienia mięśnia sercowego oraz jego uszkodzenia o etiologii innej niż niedokrwienie. Ich podwyższone stężenie, głównie cTnT, stwierdzano nawet u 94% chorych leczonych hemodializami bez klinicznych wykładników ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [19- 32]. W prezentowanej pracy podwyższone w stosunku do normy stężenie hs-cTnT w surowicy wykazano u 82,9% pacjentów leczonych HF-HD, czyli znacząco częściej niż u osób zdrowych, ale podobnie jak u osób z zachowaną funkcją przeszczepionej nerki.

Potwierdzono wyższe stężenia hs-cTnT u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku obecności chorób układu sercowo – naczyniowego [11,33-36]. Stabilna choroba wieńcowa [29,32,33,37], kardiomiopatie [33,38], zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków) [33,39], a także POCHP [36] mogą powodować wzrost stężenia hs-cTnT w surowicy w mechanizmach innych niż ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Mácsai i wsp. [40] dowiedli związku wzrostu stężenia hs-cTnT podczas jednorazowego zabiegu hemodializy z obecnością powikłań sercowo – naczyniowych. Kumar i wsp. [26] wykazali, że choroba niedokrwienia serca jest pozytywnym predyktorem stężenia hs-cTnT w surowicy. W prezentowanej pracy, spośród schorzeń i objawów układu sercowo – naczyniowego, predyktorem stężenia hs-cTnT w surowicy chorych leczonych HF-HD był przebyte udar mózgu i klasy czynnościowej III wg NYHA.

Zarówno niewydolność serca, jak i udar mózgu, zaliczane są do stanów chorobowych, w których wzrost stężenia troponin w surowicy ma charakter wieloczynnikowy [41].

Wpływ uszkodzenia mięśnia sercowego i niewydolności serca na stężenie cTnT w surowicy u chorych z niewydolnością nerek udowodnili cytowani wcześniej badacze Sharma i wsp. [42], Bargnoux i wsp. [43] oraz Farshid i wsp. [44]. W analizie dokonanej na podstawie badań obserwacyjnych w populacji ogólnej Pokharel i wsp. [45] stwierdzili, że podwyższone stężenie hs-cTnT w surowicy koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, w szczególności niewydolności serca, ale także w mniejszym stopniu udaru mózgu. W analizie tej stwierdzono także, że podwyższone stężenie hs-cTnT jest istotniejszym czynnikiem wystąpienia chorób układu sercowo – naczyniowego niż podwyższone ciśnienie skurczowe [45].

Wyższe stężenia cTnT w surowicy wiążą się z obecnością stanu zapalnego [19, 40, 46]. Wykładnikiem stanu zapalnego, będącym istotnym predyktorem stężenia hscTnT w prezentowanej pracy, było podwyższone stężenie hs-CRP w surowicy. W grupie chorych leczonych HF-HD stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wartościami hs-cTnT i hs-CRP w surowicy. Stan zapalny, wyrażony za pomocą stężenia CRP w surowicy, jako przyczynę podwyższonego stężenia cTnT w surowicy opisują Hussein i wsp. [24] oraz Jacobs i wsp. [47]. Ci ostatni wykazali korelację pomiędzy stężeniami cTnT, NT-proBNP i hs-CRP w surowicy, ukazując złożoną relację między przewodnieniem, zapaleniem i uszkodzeniem mięśnia sercowego u hemodializowanych pacjentów [47]. Do podobnych wniosków doszli Bargnoux i wsp. [43] w prospektywnym badaniu obserwacyjnym 130 hemodializowanych pacjentów, trwającym 8 lat. Mácsai i wsp. [40] w cytowanej już powyżej pracy zbadali wpływ zabiegu hemodializy na stężenia cTnT i markerów zapalnych u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. Parametry laboratoryjne oznaczono przed i po zabiegu hemodializy. Autorzy stwierdzili wzrost stężenia CRP i cTnT w surowicy zarówno w grupie z cukrzycą, jak i bez cukrzycy.

W prezentowanej pracy stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem PTH w surowicy a hs-cTnT w grupie chorych leczonych HF-HD. Istnieją opracowania, w których stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem PTH w surowicy a frakcją wyrzutową lewej komory zarówno przed, jak i po zabiegu HD [48]. Shane i wsp. [49] wykazali wyższe wartości frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg NYHA III lub IV, którzy mieli wyższe stężenia PTH w surowicy. Przyczynę takiego stanu rzeczy upatrywano w wyższym ciśnieniu tętniczym współistniejącym z nadczynnością przytarczyc [50] lub inotropowo dodatnim wpływem PTH [51]. Przeciwnych wyników dostarczają badania Van Ballegoijena i wsp. [52]. W badaniu obejmującym ponad 2,3 tysiące osób bez stwierdzonych chorób układu krążenia, z których 21% stanowili chorzy z upośledzoną czynnością nerek (MDRD eGFR < 60 ml/min/1,73 m² pow. ciała), autorzy wykazali korelację między stężeniem w surowicy 25-hydroksy witaminy D i PTH a biomarkerami sercowymi i masą lewej komory. Podwyższone stężenie PTH nie miało wpływu na wyniki u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (MDRD eGFR < 60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) stężenie PTH dodatnio korelowało ze stężeniem NT-proBNP, cTnT oraz masą lewej komory [52].

Podsumowując, stężenia hs-cTnT u chorych leczonych HF-HD oraz osób po przeszczepieniu nerki w porównaniu do osób zdrowych są wyższe, natomiast nie różnią się istotnie między sobą. U pacjentów leczonych HF-HD z dodatnim wywiadem w kierunku chorób układu sercowo – naczyniowego obserwuje się wyższe stężenia hs-cTnT w niż u pozostałych osób leczonych tą metodą. Istnieją istotne różnice w stężeniu hs-cTnT w zależności od klasy czynnościowej NYHA. Determinantami podwyższenia stężenia hs-cTnT w surowicy chorych leczonych HF-HD są przebyte udar mózgu, zaawansowana niewydolność serca i cukrzycowa choroba nerek. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych leczonych HF-HD jest zależne od stężenia hs-cTnT w surowicy.

Piśmiennictwo

- Chakko S, Girgis I, Contreras G, Perez G, Kessler KM, Myerburg RJ: Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 106-108.
- Minczykowski A, Zaremba-Drobnik D, Pietrzak I, Czekalski S, Wysocki H: Wpływ zabiegu hemodializy na czas trwania i dyspersję odstępu QT oraz elektrokardiograficzne cechy przerostu lewej komory. *Pol Przegl Kardiol.* 2006; 8: 318-324.
- Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B: Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int.* 2010; 77: 581-587.
- Ledebro I, Ronco C: The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus.* 2008; 1: 403-408.
- Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M: Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002; 20: 357-363.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Sau G, Bolasco P et al: Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3594-3600.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M. et al: Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 645-654.
- Merello Godino JI, Rentero R, Orlandini G, Marcelli D, Ronco C: Results from EuCLiD (European Clinical Dialysis Database): impact of shifting treatment modality. *Int J Artif Organs.* 2002; 25: 1049-1060.
- Anderson JR, Hossein-Nia M, Brown P, Holt DW, Murday A: Donor cardiac troponin-T predicts subsequent inotrope requirements following cardiac transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1056-1057.
- Marcinkowska E, Flisiński M, Maniatus J: Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne troponin w przewlekłej chorobie nerek. *Pol Merk Lek.* 2007; 23: 375.
- Piechota W, Piechota W: Sercowa troponina T. *Roche Diagnostics, Warszawa* 2003: 7.
- Pietrzak P: Przewodnienie chorych dializowanych otrzewnowo — retencja wody czy sodu? *For Nefrol.* 2010; 3: 7-11.
- Solnica B: Troponiny sercowe w diagnostyce ostrych stanów kardiologicznych. Zalecenia European Society of Cardiology 2010. *Med Prakt.* 2010; 12: 21-32.
- Solnica B: Troponiny sercowe. <http://www.mp.pl/artykuly/25101>; Accessed April 1, 2015.
- Sommerer C, Giannitis E, Schwenger M: Cardiac Biomarkers in haemodialysis patients: The prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract.* 2007; 107: c77-81.
- Piechota W, Piechota W: Badania laboratoryjne w kardiologii i angiologii. W: Wielka Interna – Kardiologia cz. 1, red. Pruszczyk P. Wyd. I. Med Trib Pol. Warszawa 2010: 390.
- Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B. et al: EBP guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (Suppl. 2): ii5-ii21.
- Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach S: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2009. Drukonsul Gdańsk 2012; 19-41.
- Afsar B, Elsurer R, Akgul A, Sezer S, Ozdemir FN: Factors related to silent myocardial damage in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009; 31: 933-941.
- Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, Twerenbold R, Peter A. et al: Sensitive troponins – which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PLoS One* 2012; 7: e47610.
- Choy JB, Armstrong PW, Ulan RA, Campbell PM, Gourishankar S. et al: Do cardiac troponins provide prognostic insight in hemodialysis patients? *Can J Cardiol.* 2003; 19: 907-911.
- Gaiki MR, DeVita MV, Michelis MF, Panagopoulos G, Rosenstock JL: Troponin I as a prognostic marker of cardiac events in asymptomatic hemodialysis patients using a sensitive troponin I assay. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 1841-1845.
- Hill SA, Cleve R, Carlisle E, Young E, McQueen MJ: Intra-individual variability in troponin T concentration in dialysis patients. *Clin Biochem.* 2009; 42: 991-995.
- Hussein MM, Mooij JM, Al Malki N, Demerdash TM, Mandourah AY: Troponin-I is not falsely elevated in asymptomatic dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24: 48-53.
- Ingeg M, Oguz EG, Yildirim T, Ulas T, Horoz M: The effect of hemodialysis on cardiac enzyme levels and echocardiographic parameters. *Int J Artif Org.* 2014; 37: 513-520.
- Kumar N, Michelis MF, DeVita MV, Panagopoulos G, Rosenstock JL: Troponin I levels in asymptomatic patients on haemodialysis using a high-sensitivity assay. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 665-670.
- Lippi G, Tassinari N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC: Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 72-76.
- Lipshultz SE, Somers MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Jabs K, Rifai N: Serum cardiac troponin and subclinical cardiac status in pediatric chronic renal failure. *Pediatrics* 2003; 112: 79-86.
- Löwbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Gutierrez A: Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 1948-1955.
- Nigam PK: Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem.* 2007; 22: 10-17.
- Ooi DS, House AA: Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem.* 1998; 44: 1410-1416.
- Sommerer C, Hecke S, Schwenger V, Katus HA, Giannitis E, Zeier M: Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics. *Clin Nephrol.* 2007; 68: 392-400.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E. i wsp: Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiol Pol.* 2011; 69: 203-270.
- Kokowicz P, Stec S, Flasińska K, Budaj A: Troponin release following exercise test in patients with stable angina pectoris - risk factors and prognostic significance. *Kardiol Pol.* 2010; 68: 414-419.
- Latini R, Masson S, Anand IS, Missow E, Carlson M. et al: Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007; 116: 1242-1249.
- Solnica B: Biomarkery sercowe – jak z nich korzystać w praktyce. XXXVII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich. Warszawa 12-14.04.2012r. Materiały zjazdowe: 98-103.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM. et al: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 24; 361: 2538-2547.
- Sato Y, Kataoka K, Matsumori A, Sasayama S, Yamada T. et al: Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart.* 1997; 78: 505-508.
- Lisowska A, Tycińska A, Knapp M, Lisowski P, Musiał WJ: The incidence and prognostic significance of cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with acute coronary syndromes and renal dysfunction. *Kardiol Pol.* 2011; 69: 1242-1247.
- Mácsai E, Németh I, Benke A, Dávid G: Effect of diabetes on the relation between troponin T and inflammatory markers in patients on hemodialysis. *Orv Hetil.* 2014; 155: 627-633.
- Sitkiewicz Z, Stępińska J, Solnica B, Opolski G, Kulpa JK: Markery biochemiczne w świetle uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. *Diag Lab J Laborat Diag.* 2012; 48: 353-358.
- Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H. et al: Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart.* 2006; 92: 804-809.
- Bagnoux AS, Morena M, Jaussent I, Maurice F, Chalabi L. et al: A combined index of cardiac biomarkers as a risk factor for early cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51: 1865-1874.
- Farshid A, Pathak R, Shadbolt B, Arnolda L, Talaulikar G: Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013; 23: 280.
- Pokharel Y, Sun W, de Lemos JA, Taffet GE, Virani SS. et al: High-sensitivity troponin T and cardiovascular events in systolic blood pressure categories: atherosclerosis risk in communities

- study. *Hypertension*. 2015; 65: 78-84.
46. **Sezer S, Karakan S, Ozdemir N:** Increased cardiac troponin T levels are related to inflammatory markers and various indices of renal function in chronic renal disease patients. *Ren Fail*. 2012; 34: 454-459.
47. **Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW. et al:** Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 243-248.
48. **Ratajewska A:** Ocena echokardiograficznych parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego lewej komory u chorych leczonych powtarzaną hemodializą. <http://www.wbc.poznan.pl/dlibra/plain-content?id=151594>; Accessed April 1, 2015.
49. **Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ. et al:** Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*. 1997; 103: 197-207.
50. **Hara S, Ubara Y, Arizono K, Ikeguchi H, Katori H. et al:** Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1995; 21: 72-76.
51. **Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgård P, Svensson SE:** Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery*. 2002; 132: 1126-1132.
52. **van Ballegooijen AJ, Visser M, Kestenbaum B, Siscovick DS, de Boer IH. et al:** Relation of vitamin D and parathyroid hormone to cardiac biomarkers and to left ventricular mass (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2013; 111: 418-424.