

Вплив біохімічних маркерів на перебіг гіпертонічної хвороби II стадії у поєднанні з метаболічним синдромом

Ю.О. Милославська

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Аналіз даних 68 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії 1–2-го ступеня з документованим метаболічним синдромом та 30 здорових осіб показав, що точками розподілу оптимальної концентрації лептину та ендотеліну-1 щодо визначення ризику виникнення кардіоваскулярного ремоделювання при ізольованому аналізі вмісту цих гормонів є 10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно. Прогностична значущість моделі, побудованої на чотирьох ознаках (цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 $>2,5$ фмоль/мл, концентрація лептину $>9,5$ нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м²) є оптимальною для стратифікації ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання у цих пацієнтів. При ізольованому застосуванні для прогнозування кардіального та васкулярного ремоделювання цукровий діабет 2-го типу значно переважає інші предиктори за специфічністю та відношенням правдоподібності позитивного результату, але поступається за чутливістю та позитивною прогностичною цінністю лептину та ендотеліну-1.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, лептин, ендотелін-1, кардіоваскулярне ремоделювання, прогноз.

Вступ

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин смертності в Україні (Горбась І.М., 2007). Важливу роль у їхньому виникненні відіграють артеріальна гіпертензія (АГ), метаболічні коморбідні стани, насамперед цукровий діабет, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та метаболічний синдром (МС) (Передерий В.Г., Безюк Н.Н., 2002; Андреев Є.В., 2008). Кардіоваскулярне ремоделювання, яке є патогенетичним компонентом регуляції судинного тону та гомеостазу в умовах хронічного підвищення системного артеріального тиску і метаболічних коморбідних станів, стає предиктором прогресування та ускладненого перебігу АГ (Хворостинка В.Н. і соавт., 2006). Інтегральним механізмом, який здійснює взаємозв'язок між кардіоваскулярним ремоделюванням та метаболічною дезадаптацією при формуванні МС, є адипоцитарна активація та інсулінорезистентність (Alberti K.G. et al., 2005; Амбросова Т.М., 2010). Надлишкова продукція деяких адипоцитокінів, зокрема лептину, не лише уповільнює реалізацію механічних властивостей ендотелію артерій та призводить до виникнення його дисфункції, а ще й модулює негативний вплив на структурно-функціональне ремоделювання серця як безпосередньо, так і шляхом стимуляції продукції ендотеліну-1, який має найвищі вазоконстрикторні та проліферативні властивості (Widlansky M.E. et al., 2003; Chu M.C. et al., 2006).

Мета дослідження — визначення прогностичного потенціалу лептину та ендотеліну-1 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії у поєднанні з МС.

Об'єкт і методи дослідження

Для участі у дослідженні відібрано 68 пацієнтів із ГХ II стадії 1–2-го ступеня

із документованим МС за класифікацією International Diabetes Federation (2005) та 30 здорових осіб.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік 30–65 років; наявність ГХ II стадії 1–2-го ступеня; наявність діагностованого МС; синусовий ритм серця; підписана інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення із дослідження були: наявність документованої ішемічної хвороби серця; симптоматична АГ; серцева недостатність II–IV функціонального класу (ФК); фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $<45\%$; гемодинамічно значущі порушення ритму серця, що потребують медикаментозної корекції; наявність в анамнезі транзиторних ішемічних атак та/чи мозкового інсульту; неконтрольована гіперглікемія чи рівень глікозилизованого гемоглобіну (Hb1Ac) $>6,5\%$; нездатність і неготовність пацієнтів виконувати протокол цього дослідження; наявність аутоімунних захворювань та зл�кисних новоутворень; хронічна ниркова недостатність III–IV стадії; діабетична нефропатія 3–5-ї стадії за С.Е. Mogensen (1983); цукровий діабет 1-го типу; постійна терапія тіазолідиндіонами; інші захворювання, які, на думку дослідника, могли б незалежно впливати на перебіг ГХ. Дизайн дослідження — відкрите когортне контрольоване випробування.

Усім хворим у рамках цього дослідження після підписання інформованої згоди виконано трансторакальну ехокардіографію за загальноприйнятим методом (Asmi M.H., Walsh M.J., 1995) на апараті «Ultima PRO 30» («Радмір», Україна) у В-режимі ехолокації з парастернальної, субкостальної та апікальної позиції по короткій і довгій осі датчиком Р 5 MHz. Кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми ЛШ вимірювали планіметричним модифікованим методом

Сімпсона. Міокардіальний стрес був розрахований за формулою A.J. Labovitz, G.A. Williams (1993), доплерографічний індекс (E/A) представлений як відношення швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ. Масу міокарда розраховували за формулою I.W. Hammond, R.B. Devereux, M.H. Alderman, J.H. Laragh (1986).

Дуплексну кольорову ехографію загальної сонної артерії (ЗСА) проводили всім хворим за стандартною методикою із вимірюванням товщини інтимо-медіального сегмента (ТІМС). Також проводили вазореографію з вимірюванням швидкості розповсюдження пульсової хвилі. Отримані зразки крові для подальшого центрифугування зберігали у відповідних до протоколу умовах із подальшим визначенням вмісту у плазмі крові лептину, інсуліну та ендотеліну-1 за методом ELISA.

У всіх хворих оцінювали показники стану обміну вуглеводів (глікемія натще, рівень Hb1Ac) та розраховували індекси HOMA-IR та CARO-IR за традиційними формулами. Рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) і ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) оцінювали на біохімічному аналізаторі «Pointe 180» («Pointe Scientific», США) із використанням стандартних наборів реактивів HUMAN (Німеччина).

Дослідники суворо дотримувалися всіх вимог, що пред'являються до клінічних випробувань згідно з Гельсінською декларацією прав людини (1964), Конференцією з гармонізації належної клінічної практики (Good Clinical Practice — International Conference on Harmonisation — ICH), Конвенцією Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, Конвенцією про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Кон-

венції про біомедичні дослідження, і законодавством України.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів статистичних програм «Statistica 6.0». Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро — Уїлкі. Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали або середню (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану і квартилі розподілу. При порівнянні груп хворих за основними показниками (залежно від типу розподілу аналізованих показників) використовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна — Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників усередині груп застосовували парний критерій Вілкоксона. Для аналізу таблиці спряженості 2×2 застосовували двобічний точний критерій Фішера. Для перевірки гіпотези про ідентичність розподілів показників у динаміці використовували критерій Фрідмана. Для формування однорідних груп було залучено метод кластеризації за показником контрастності розбиття. Після виділення дисперсії для кожного фактора ми застосували метод «кам'янистого факторіального осипу» з визначенням критерію Кеттеля та Кайзера із перевіркою характеру розподілу і використанням методу ANOVA та непараметричної інтенсивної моделі пропорційності за методом Кокса.

Результати та їх обговорення

Середня величина індексу маси тіла (ІМТ) у хворих на ГХ у поєднанні з МС становила 31,2 (95% довірчий інтервал (ДІ) 28,4–35); у чоловіків — 31,2 (95% ДІ 28,1–33,8) кг/м², у жінок — 31,2 (95% ДІ 29,1–35,2) кг/м² ($p < 0,05$). Кількість осіб із документованим цукровим діабетом 2-го типу становила 24 (10 чоловіків та 14 жінок).

Робочою гіпотезою стало зроблене нами припущення, що у хворих на ГХ II стадії у поєднанні з МС існує залежність плазмового вмісту лептину та ендотеліну-1 від анамnestичних, антропометричних, кардіогемодинамічних та інших факторів. Тому доцільно перевірити припущення, що останні можуть здійснювати вплив на розвиток потенційно несприятливих геометричних моделей гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) та прогресування васкулярного ремоделювання. До таких ми віднесли наявність концентричного та ексцентричного ремоделювання ЛШ, а також підвищення швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) >95-ї перцентилі референсних значень. З цією метою методом побудови нейронних мереж були оброблені показники, що визначали стан хворого на етапі включення у дослідження, а саме: чоловіча стать (X1), вік (X2), цукровий діабет 2-го типу (X3), АТ_{сер.} (X4), КДО ЛШ (X5), КСО ЛШ (X6), ФВ ЛШ (X7), КДО лівого передсердя (ЛП) (X8), частота серцевих скорочень (ЧСС) (X9), доплерографічний індекс як відношення Е/А (X10), індекс

маси міокарда ЛШ (X11), ІМТ (X12), міокардіальний стрес (X13), відносна товщина стінки ЛШ (X14), ексцентрична та концентрична ГЛШ (X15), ШРПХ по аорті (X16), ШРПХ по аорто-гомілковому сегменті (X17), ТІМС ЗСА (X18), тонуус великих артерій стегна (X19), рівень ХС (X20), рівень ТГ (X21), рівень ХС ЛПВЩ (X22), рівень ХС ЛПНЩ (X23), показник НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) (X24), індекс Саго (X25), рівень інсуліну у плазмі крові (X26), рівень лептину у плазмі крові (X27), рівень ендотеліну-1 у плазмі крові (X28) (усього 28 показників).

Усі проаналізовані фактори було розподілено на 8 кластерів, а саме: С1 — вік, стать, С2 — АТ, С3 — наявність цукрового діабету 2-го типу як компонента МС та гіперліпідемії, С4 — ІМТ, С5 — індекс маси міокарда ЛШ та геометрична модель ЛШ, С6 — індикатори контрактильної функції міокарда (ФВ ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ, КДО ЛП, Е/А, ЧСС, МС), С7 — показники васкулярного ремоделювання (ТІМС ЗСА, ШРПХ по аорті та аорто-гомілковому сегменті, тонуус великих артерій стегна) та С8 — біологічні маркери МС (концентрації лептину, інсуліну, ендотеліну-1, індекси інсулінорезистентності НОМА-ІР, Саго). Після кластерифікації варіанс (показників дисперсії) нами застосовувався метод ANOVA для перевірки гіпотези щодо коректності вибраних кластерів, які відповідають випадковим або фіксованим ефектам. Як свідчать отримані дані, найбільшою є залежність фіксованих ефектів, визначених як С5 та С17, від С3, С4, С8 та С1, С2, С3, С8 відповідно (табл. 1).

Грунтуючись на отриманих даних, вважаємо, що для подальшого аналізу впливу визначених кластерів на виникнення несприятливого ремоделювання серця та судин у обстежених осіб необхідно створити перелік факторів, які є найбільш впливовими на показники, що вивчаються. З цією метою нами проведено додаткове обчислення величин дисперсій варіанс, які були включені до кластерів С1, С2, С3, С4, С8. Після виділення дисперсії для кожного фактора нами застосовувався метод «кам'янистого факторіального осипу» із визначенням критерію Кеттеля та Кайзера (рис. 1). Результати аналізу

отриманих даних свідчать, що достатня кількість факторів впливу щодо прогностично несприятливого кардіального ремоделювання, власне значення дисперсії яких перевищує 1,0, із використанням критерію Кайзера, відрізняється числом 9. Проте оптимальна кількість факторів впливу, яка оцінена із критерієм Кеттеля, є меншою і дорівнює 7, а саме: цукровий діабет 2-го типу, АГ, ІМТ >25 кг/м², концентрації лептину та ендотеліну-1 >9,5 нг/мл та >2,5 фмоль/мл відповідно, вік, чоловіча стать.

Враховуючи те що існують певні лімітації щодо ідентифікації оптимальної кількості факторів впливу методом «кам'янистого факторіального осипу», нами проведено уні- та мультівариантний аналіз прогностичного значення виявлених факторів.

При проведенні уніваріантного аналізу виявилось, що найбільшу позитивну прогностичну цінність щодо формування прогностично несприятливого кардіального ремоделювання мають ІМТ >25 кг/м² (відносний ризик (ВР) 2,72; 95% ДІ 1,70–3,24; $p < 0,05$), концентрація лептину >9,5 нг/мл (ВР 2,60; 95% ДІ 1,50–3,32; $p < 0,001$), концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл (ВР 2,58; 95% ДІ 1,40–3,32; $p < 0,05$), цукровий діабет 2-го типу (ВР 2,50; 95% ДІ 1,16–3,80; $p < 0,01$), вік на момент включення в дослідження (ВР 2,08; 95% ДІ 1,12–3,00; $p < 0,05$), чоловіча стать (ВР 2,06; 95% ДІ 1,65–3,00; $p < 0,05$) та АГ (ВР 2,02; 95% ДІ 1,50–2,70; $p < 0,05$).

У поліваріантній моделі прогностична цінність вищезазначених факторів збереглася, хоча абсолютні величини ВР дещо знизилися. Це, зокрема, означає, що виявлені нами фактори ризику можуть мати незалежний вплив щодо настання несприятливого клінічного результату захворювання. Разом із цим необхідно відзначити, що використаний метод пропорційної інтенсивності за Коксом ґрунтується на припущенні щодо незалежності впливу кожного із наведених факторів від часу протягом усього періоду спостереження. Але доведений факт наявності експоненціального характеру розподілу варіанс частот наявності кінцевих точок свідчить про можливість недооцінки деяких факторів впливу.

Таблиця 1 Оцінка коваріацій між фіксованими та випадковими ефектами щодо визначених кластерів. Результати дослідження за методом one-way ANOVA

Фіксований ефект	Випадковий ефект	ss±SD*	MS±SD*	p**
С5	С1	1071,5±6,77	531,2±4,90	<0,05
	С2	1127,2±11,4	698,3±3,60	<0,012
	С3	18050,2±37,8	6789,1±9,20	<0,009
	С4	1150,8±10,12	703,6±3,20	<0,024
	С6	976,4±3,13	321,8±1,15	<0,001
	С7	880,2±5,40	163,2±1,22	<0,016
	С8	19171,12±21,4	7981,3±5,60	<0,003
	С17	С1	1103,1±7,25	580,4±2,78
С2		17201,3±65,9	4190,5±23,0	<0,0018
С3		18770,5±39,1	6999,4±18,40	<0,007
С4		1040,3±8,90	693,6±2,80	<0,003
С5		466,0±4,50	81,2±1,04	<0,02
С6		360,7±6,10	75,2±1,35	<0,026
С8		19050,2±26,5	7751,6±5,30	<0,007

ss — сума квадратів. *Похибка обчислена за методом Саттервейта; **при визначенні p застосовували точний критерій Фішера.

Рис. 1



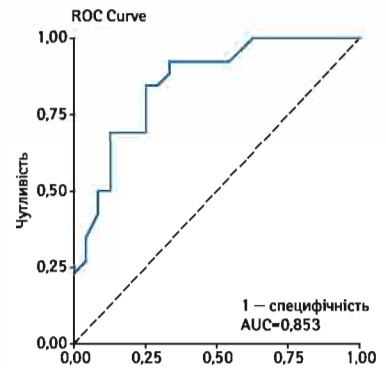
Результати факторного аналізу за критеріями Кеттеля та Кайзера щодо визначення найбільш вагомих факторів впливу на виникнення прогностично несприятливої моделі геометрії ЛШ (ексцентрична та концентрична ГЛШ) методом «кам'янистого факторіального осипу»

Рис. 2



Результати факторного аналізу за критеріями Кеттеля та Кайзера щодо визначення найбільш вагомих факторів впливу на тяжкість васкулярного ремоделювання методом «кам'янистого факторіального осипу»

Рис. 3



Крива операційних характеристик побудованої моделі щодо виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання при використанні 4 ознак: цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та ІМТ >25 кг/м²

AUC – area under curve, площа під кривою.

Для виявлення значущості впливу кожного з виділених факторів використовували метод побудови логістичної регресійної моделі прогнозування. Модель виявилася адекватною та достовірною за критерієм χ^2 (χ^2 44,8; $p < 0,0012$).

Аналогічно проведено аналіз впливу факторів на тяжкість процесів васкулярного ремоделювання. Аналізували такі фактори: вік, чоловіча стать, АГ, наявність цукрового діабету 2-го типу як компонента МС, ІМТ, рівень ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, концентрації лептину, інсуліну, ендотеліну-1, індекси інсулінорезистентності НОМА-IR та Caro.

За методом «кам'янистого факторіального осипу» величини критеріїв Кеттеля та Кайзера є однаковими і дорівнюють 9, а саме: цукровий діабет 2-го типу, АГ, ІМТ >25 кг/м², концентрації лептину та ендотеліну-1 >9,5 нг/мл та >2,5 фмоль/мл відповідно, вік на момент включення в дослідження, чоловіча стать, рівень ХС ЛПНЩ >3,7 ммоль/л, індекс НОМА-IR >8,5 од. (рис. 2).

При проведенні уніваріантного аналізу виявлено, що найбільшу позитивну прогностичну цінність відносно формування прогностично несприятливого васкулярного ремоделювання мають цукровий діабет 2-го типу (ВР 2,80; 95% ДІ 1,60–3,90; $p < 0,001$), концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл (ВР 2,70; 95% ДІ 2,10–3,60; $p < 0,05$), АГ (ВР 2,34; 95% ДІ 1,54–2,80; $p < 0,05$), вік на момент включення в дослідження (ВР 2,00; 95% ДІ 1,50–3,30; $p < 0,05$), концентрація лептину >9,5 нг/мл (ВР 1,90; 95% ДІ 1,10–2,27; $p < 0,02$), НОМА-IR (ВР 1,50; 95% ДІ 1,10–2,00; $p < 0,01$), рівень ХС ЛПНЩ >3,7 ммоль/л (ВР 1,20; 95% ДІ 1,02–2,10; $p < 0,05$), чоловіча стать (ВР 1,04; 95% ДІ 0,87–1,67; $p < 0,05$). У поліваріантній моделі прогностична цінність вищезазначених факторів збереглася.

Моделі виявилася адекватною та достовірною за критерієм χ^2 (χ^2 38,6; $p < 0,001$). Серед проаналізованих варіанс найвагомими факторами, що модулюють прогресування васкулярного ремоделювання, є цукровий діабет 2-го типу, концентрація

ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл, АГ, ІМТ >25 кг/м² та рівень ХС ЛПНЩ >3,7 ммоль/л.

Таким чином, у логістичній регресійній моделі щодо ризику виникнення прогностично несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання найбільш важу мали такі коваріанси: ІМТ >25 кг/м², цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл, АГ, НОМА-IR >8,5 од. та рівень ХС ЛПНЩ >3,7 ммоль/л. Для виявлення мінімального набору факторних ознак, які найтісніше пов'язані з виникненням потенційно несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання, використано метод покрокового виключення. У результаті аналізу відібрано 4 ознаки, які найбільшою мірою визначають прогностичний стан пацієнта із ГХ II стадії з МС: цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та ІМТ >25 кг/м².

На виділеному наборі факторних ознак була побудована лінійна модель прогнозування виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання. На рис. 3 наведена крива операційних характеристик побудованої моделі (ROC — receiver operating characteristic — curve). Отримані дані свідчать про наявність досить високого сукупного прогностичного потенціалу цих ознак щодо потенційно несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання.

Також нами зроблено спробу оцінити чутливість і специфічність цих ознак при їх ізольованому використанні. Результати ROC-аналізу наведено у табл. 2. Як свідчать отримані дані, найбільшу величину AUC було отримано для ознаки цукровий діабет 2-го типу (0,82±0,02). При цьому необхідно відзначити, що AUC для концентрації лептину та ендотеліну-1 (0,78±0,04 та 0,80±0,03 відповідно) вірогідно ($p < 0,05$ для обох випадків) перевищували AUC для ІМТ >25 кг/м² (0,66±0,04). Крім того, для таких варіанс, як концентрації лептину та ендотеліну-1, позитивна прогностична цінність була значно вищою, ніж для інших факторіальних ознак при зіставній специфічності. Однак найбільше значення відношення правдоподібності позитивного результату тесту зареєстровано для ознаки цукровий діабет 2-го типу.

Таким чином, при ізольованому використанні щодо прогнозування несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання ознака цукровий діабет 2-го типу значно переважає інші факторіальні ознаки за специфічністю та відношенням правдоподібності позитивного результату, але поступається за чутливістю та позитивною прогностичною цінністю біологічним маркерам, а саме: концентраціям лептину та ендотеліну-1 у плазмі крові.

Враховуючи ці дані, ми провели додатковий аналіз щодо визначення опти-

Таблиця 2

Результати ROC-аналізу для деяких варіанс як прогностичних індикаторів виникнення несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання у пацієнтів із ГХ II стадії із МС

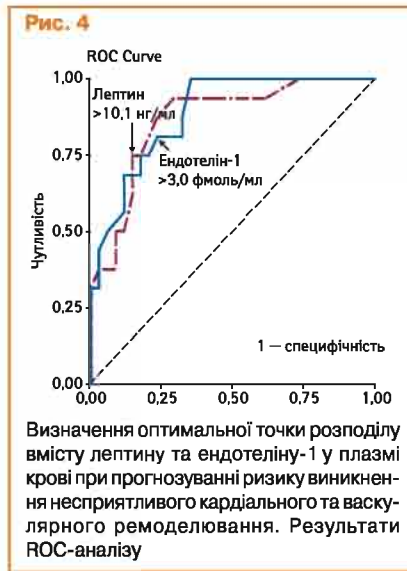
ROC-характеристика	Варіанса			
	концентрація лептину >9,5 нг/мл	цукровий діабет 2-го типу	ІМТ >25 кг/м ²	концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл
AUC	0,78±0,04	0,82±0,02	0,66±0,04	0,80±0,03
Чутливість, %	78	60,5	73,3	77,8
Позитивна прогностична цінність, %	51	41	53	42
Специфічність, %	68	75	71	78
Відношення правдоподібності позитивного результату, %	8,6	12,3	3,3	8,3

мальності точки розподілу плазмового вмісту лептину та ендотеліну-1, які могли б мати найбільший прогностичний потенціал щодо ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання. Результати проведеного аналізу наведено на **рис. 4**. Як свідчать отримані дані, точками розподілу оптимальної концентрації для лептину та ендотеліну-1 є 10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно. Водночас концентрація лептину >9,5 нг/мл має більш виражений предикторний потенціал щодо кардіального ремоделювання, ніж рівень ендотеліну-1. І навпаки, прогностична цінність концентрації ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл щодо ризику васкулярного ремоделювання переважає таку в лептину. Це свідчить про те, що точки розподілу вмісту лептину та ендотеліну-1 у плазмі крові при прогнозуванні сумарних ризиків (кардіальне + васкулярне ремоделювання) є дещо вищими за ті, які асоціюються із ізольованим прогностичним потенціалом зазначених речовин у цьому відношенні.

Таким чином, ізольоване використання біологічних маркерів МС із метою визначення ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання навіть при перевищенні відповідних точок розподілу оптимальної концентрації для лептину та ендотеліну-1 (10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно) поступається за потужністю прогностичній моделі, побудованій на чотирьох ознаках (цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та ІМТ >25 кг/м²), і віддзеркалює сумарний прогностичний потенціал визначених факторіальних коваріанс.

Це підтверджує наявність тісної асоціації між адипоцитарною дисфункцією, надмірною продукцією ендотеліну-1 та вираженістю кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів із ГХІІ стадії МС. Разом із цим ізольоване використання деяких традиційних факторів ризику з метою утворення прогностичної моделі виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання виявилось неоптимальним порівняно із кластером ознак (цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та ІМТ >25 кг/м²).

Отримані нами дані зіставні з такими у деяких дослідників, які вважають, що додавання у прогностичні моделі біологічних маркерів МС підвищує сумарний предикторний потенціал останніх (Lau C.H., Muniandy S., 2011). Можна припустити, що такий підхід може бути особливо потужним у пацієнтів молодого віку, а також у дітей та підлітків, де традиційні шкали оцінки ризику не є оптимальними (Garnett S.P. et al., 2010). Такий висновок відповідає сучасній тенденції щодо використання поняття МС як особливої фенотипової ознаки кардіоваскулярного ризику (Tenenbaum A., Fisman E.Z., 2011). У цілому ми припускаємо, що отримані нами дані можуть мати практичне значення при проведенні програм стратифікації пацієнтів із ГХІ групи ризику за індивідуалізованими критеріями.



Висновки

1. Прогностична значущість моделі, побудованої на чотирьох ознаках (цукровий діабет 2-го типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та ІМТ >25 кг/м²), є оптимальною для стратифікації хворих на ГХІІ стадії МС у групи ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання.

2. При ізольованому використанні щодо прогнозування кардіального та васкулярного ремоделювання ознака цукровий діабет 2-го типу значно переважає інші предиктори за специфічністю та відношенням вірогідності позитивного результату, але поступається за чутливістю та позитивною прогностичною цінністю лептину та ендотеліну-1.

3. Точками розподілу оптимальної концентрації лептину та ендотеліну-1 щодо визначення ризику виникнення кардіоваскулярного ремоделювання при ізольованому аналізі вмісту цих гормонів є 10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно.

Список використаної літератури

- Амбросова Т.М.** (2010) Роль гіперінсуліемії у формуванні порушень адипокинового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням. *Серце і судини*, 2(30): 47–54.
- Андреев Є.В.** (2008) Лікування артеріальної гіпертензії в 2007 році: жодних компромісів. *Серце і судини*, 1(21): 6–8.
- Горбась І.М.** (2007) Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень. *Укр. кардіол. журн.*, 2: 21–26.
- Передерий В.Г., Безюк Н.Н.** (2002) Артеріальна гіпертензія і сахарний діабет. *Укр. кардіол. журн.*, 6: 109–114.
- Хворостинка В.Н., Ильченко И.А., Моисенко Т.А.** (2006) Артеріальна гіпертензія і сахарний діабет. Механізми формування судинних поразень. *Укр. терапевт. журн.*, 1: 101–104.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group** (2005) The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491): 1059–1062.
- Asmi M.H., Walsh M.J.** (1995) A practical guide to echocardiography. Chapman & Hall Medical, London, 260 p.

Chu M.C., Cosper P., Orio F. et al. (2006) Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 194(1): 100–104.

Garnett S.P., Baur L.A., Noakes M. et al. (2010) Researching Effective Strategies to Improve Insulin Sensitivity in Children and Teenagers — RESIST. A randomised control trial investigating the effects of two different diets on insulin sensitivity in young people with insulin resistance and/or pre-diabetes. *BMC Public Health*, 10: 575.

Hammond I. W., Devereux R. B., Alderman M.H., Laragh J. H. (1986) The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7: 639–650.

Labovitz A. J., Williams G. A. (1993) Doppler echocardiography: the Quantitative Approach. Philadelphia: Lea & Febiger: 600 p.

Lau C.H., Muniandy S. (2011) Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.*, 10(1): 8.

Tenenbaum A., Fisman E.Z. (2011) «The metabolic syndrome... is dead»: these reports are an exaggeration. *Cardiovasc. Diabetol.*, 10(1): 11.

Widlansky M.E., Gokce N., Keane J.F. Jr., Vita J.A. (2003) The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 42(7): 1149–1160.

Влияние биохимических маркеров на течение гипертонической болезни II стадии в сочетании с метаболическим синдромом

Ю.А. Милославская

Резюме. Анализ данных 68 пациентов с гипертонической болезнью II стадии 1–2-й степени в документированным метаболическим синдромом и 30 здоровых лиц показал, что точками распределения оптимальной концентрации лептина и эндотелина-1 по определению риска возникновения кардиоваскулярного ремоделювания при изолированном анализе содержания этих гормонов является 10,1 нг/мл и 3,0 фмоль/мл соответственно. Прогностическая значимость модели, построенной на четырех признаках (сахарный диабет 2-го типа, концентрация эндотелина-1 >2,5 фмоль/мл, концентрация лептина >9,5 нг/мл и индекс массы тела >25 кг/м²) является оптимальной для стратификации риска развития неблагоприятного кардиоваскулярного ремоделювания у таких пациентов. При изолированном использовании для прогнозирования кардиального и васкулярного ремоделювания сахарный диабет 2-го типа значительно превосходит другие предикторы по специфичности и отношению правдоподобия положительного результата, но уступает по чувствительности и положительной прогностической ценности лептину и эндотелину-1.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, лептин, эндотелин-1, кардиоваскулярное ремоделювание, прогноз.

Influence of biochemical markers on arterial hypertension grade II combined with metabolic syndrome

Y.O. Miloslavskaya

Summary. We analysed the data of 68 patients with essential arterial hypertension grade II stage 1–2nd with metabolic syndrome and also 30 healthy volunteers. Analysis of obtained outcomes showed that cut-off values for leptin and endothelin-1 toward cardiovas-

cular remodelling were 10.1 ng/ml and 3.0 fmol/ml respectively. Model prognostic value based on four variances included diabetes mellitus 2nd type, plasma level of both endothelin-1 >2.5 fmol/ml and leptin >9.5 ng/ml and also body mass index >25 kg/m² was optimal for stratification of the subjects into high risk group of cardiovascular remodelling onset. Isolated implementation of variance named diabetes mellitus 2nd type for prognostic aim is superior when compared with other predictors of cardiovascular remodeling taking into consideration specificity and positive likelihood ratio, while diabetes mellitus 2nd type

had worse sensitivity and prognostic value than both leptin and endothelin-1.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, leptin, endothelin-1, cardiovascular remodelling, prognosis.

Адреса для листування:

Милославська Юлія Олександрівна
69096, Запоріжжя, бульв. Вінтера, 20,
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
кафедра терапії, клінічної фармакології
та ендокринології

Реферативна інформація

Оптимальный гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом



Известно, что распространенность сердечно-сосудистых и неврологических нарушений среди лиц с сахарным диабетом намного выше, чем в общей популяции, что объясняется частым возникновением микрососудистых (ретинопатия, полинейропатия) и сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения) нарушений. Также закономерна и обратная связь: среди пациентов с такой патологией, как ишемический и геморрагический инсульт, инфекции нервной системы, постгипоксическая энцефалопатия, травматическое повреждение мозга нередко наблюдается гипергликемия, значительно осложняющая течение заболевания.

Важным в терапии у пациентов с сахарным диабетом и указанными неврологическими нарушениями является поддержание оптимального уровня глюкозы. В метааналитическом исследовании, проведенном доктором Андреас Крамер (Andreas Kramer) и его коллегами из Калгарийского университета (University of Calgary), Канада, изучали влияние интенсивного гликемического контроля (ИГК) в отношении смертности и клинических исходов у пациентов с неврологическими повреждениями и сопутствующим сахарным диабетом.

В метаанализ включили только рандомизированные контролируемые испытания, в которых принимали участие лица в возрасте ≥ 18 лет с острыми неврологическими нарушениями (травматическое повреждение головного мозга, аневризмальная субарахноидальная и спонтанная интрацеребральная геморрагия, ишемический инсульт, гипоксическое повреждение, повреждение спинного мозга или инфекция центральной нервной системы). Критериями включения также были наличие экспериментальной группы с ИГК и группы сравнения с менее жесткой инсулиновой терапией, а также анализа конечных исходов в изучаемой популяции.

В среднем целевой уровень глюкозы в изучаемых работах при ИГК колебался в пределах 80–110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л). В контрольных группах инсулиновую терапию проводили только в случае превышения этого уровня до 180–200 мг/дл. Минимальная длительность лечения составила 24 ч, максимальная — до выписки пациента из отделения интенсивной терапии.

Влияние ИГК на смертность и негативные неврологические исходы

Исследователи не выявили статистически значимой разницы в смертности среди пациентов с ИГК (26%) и менее жестким гликемическим контролем (27%) (относительный риск (ОР) 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,17). Гетерогенность в результатах была минимальной. Среди различных патологий ОР распределился следующим образом: травматическое повреждение головного мозга — 0,99 (95% ДИ 0,79–1,22; $p=0,89$), ишемический инсульт — 1,10 (95% ДИ 0,57–2,12; $p=0,78$), геморрагический и ишемический инсульт — 0,91 (95% ДИ 0,61–1,34; $p=0,63$).

Анализ результатов 13 РКИ показал, что ИГК снижал риск негативного неврологического исхода (в сравнении с контролем ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–1,00; $p=0,04$). Схожие результаты получили и в субгруппах. Так, для ишемического/геморрагического инсульта ОР составил 0,90 (95% ДИ 0,77–1,05; $p=0,11$), для травматического повреждения головного мозга — 0,91 (95% ДИ 0,80–1,02; $p=0,19$).

Влияние ИГК на риск возникновения гипогликемии и пневмонии

Данные о случаях гипогликемии предоставили 13 РКИ. Количество пациентов, проходивших интенсивную инсулиновую терапию и у которых развилась гипогликемия, колебалось в пределах 3–100%. Медиана составила 18–33%. Несмотря на различное определение гипогликемии в изучаемых работах, частота и риск ее возникновения были значимо выше при ИГК, чем в контроле (30 и 14% соответственно; ОР 3,10; 95% ДИ 1,54–6,23; $p=0,002$). Однако следует отметить высокую гетерогенность результатов исследований.

В 6 работах зарегистрированы случаи пневмонии. Их анализ показал, что ИГК не оказывает протекторного эффекта в отношении их развития (ОР 1,04; 95% ДИ 0,82–1,32; $p=0,73$). В связи с малым количеством данных по другим нозологическим инфекциям их анализ провести не удалось.

Выводы

По мнению исследователей, полученные результаты свидетельствуют о том, что ИГК не снижает смертность среди пациентов с острыми неврологическими повреждениями, однако он может помочь снизить риск возникновения негативных неврологических исходов. Следует также отметить, что в исследованиях с высокой частотой гипогликемии ИГК повышал смертность. Слишком мягкий гликемический контроль с высоким целевым уровнем глюкозы (>10 ммоль/л) связан с повышением риска смертности и негативных неврологических исходов. Таким образом, авторы рекомендуют ориентироваться на поддержание средних значений уровня глюкозы среди указанной категории пациентов (6,1–10,0 ммоль/л).

Kramer A.H., Roberts D.J., Zygun D.A. (2012) Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 16: R203.

Виталий Безшейко