

Summary

MODEL OF PREDICTING AND PREVENTING DEVELOPMENT OF INTRAVENTRICULAR HAEMORRHAGES AND THEIR CONSEQUENCES IN PRETERM INFANTS WITH LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

Klimchuk Yu.Yu., Artyomova N.S., Belorus A.I., Kovalova O.M., Fastovets M.M.

Key words: prematurely born child, severe intraventricular haemorrhage, percutaneous measures, therapeutic and diagnostic algorithms.

The proper management of preterm children involves timely diagnostic and treatment measures based on the effective communication between medical personnel. Therefore, in order to improve the quality of neonatal care and to save time for the analysis of the state of newborns, there is necessary to create and apply therapeutic diagnostic algorithms. The aim of this study is to identify reliable risk factors of severe intraventricular haemorrhages (IVH) and their complications based on the principles of evidence-based medicine; to develop algorithmic predicting models to choose the proper diagnostic and treatment tactics and to build up the management plan for preterm children with low and extremely low birth body weight who are at high risk of developing severe IVH. The study was based on the analysis of invariant materials for the provision of medical care to patients in accordance with the Recommendations of the Committee of Ministers of the Council of Europe, previous investigations reported by foreign scientists, the results of the reviews of the Cochrane base and the findings of the authors' own research carried out during 2012-2017. The investigation of communicative interdisciplinary and interprofessional connections in neonatal hospitals of the developed countries was conducted. The researchers identified and associated the main risk factors that increase the incidence of severe IVH and contribute in the development of IVH-induced complications. Based on the I-PASS batch solution, the structural components of internal communication protocols have been developed that form a model for improving the delivery of pre-term babies with high risk of IVH and for infants who have already been diagnosed to have severe IVH. The checklist has been developed and implemented in routine practice that allows health care professionals to improve the interdisciplinary and interprofessional interaction at the neonatal department of the Perinatal Centre of the M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital.

УДК [616.12-008.331.1-056.257]-078:577.175.8.083.3

Кравчун П.Г., Шапаренко О.В.

ІРИСИН ЯК МАРКЕР ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

У статті досліджено вміст ірисину в сироватці хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням і встановлено наявність зв'язків із розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності. Обстежено 105 пацієнтів: до 1 групи увійшли хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (n=70), до 2 групи – хворі на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла (n=35); контрольну групу склали 25 практично здорових осіб. У хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння рівень ірисину становив $1,19 \pm 0,03$ нг/мл, що вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи ($3,10 \pm 0,08$ нг/мл) та пацієнтів з нормальною масою тіла ($1,91 \pm 0,06$ нг/мл) ($p < 0,001$). Прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння відбувалось на тлі зменшення вмісту ірисину в сироватці крові від $1,96 \pm 0,06$ нг/мл до $0,55 \pm 0,05$ нг/мл.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, ірисин, інсулінорезистентність.

Робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», термін виконання: 2017-2019 р.р.

Вступ

Зростання кількості пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) й ожирінням викликає значний інтерес дослідників і лікарів до вивчення та аналізу фізіологічних і патологічних процесів у жировій тканині, що продукує гормоноподібні речовини. На сьогодні встановлено, що гормони жирової тканини мають патогенетичне значення в розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності (ІР) [1;2;4;6], що розглядається як порушена біологічна відповідь периферичних тканин організму на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну та являє собою патофізіологічний дефект, що лежить в основі патогенезу поєданого пе-

ребігу АГ й ожиріння [3].

Отже, актуальність теми не викликає сумнівів і проковує до проведення подальших досліджень у цьому напрямку з метою оптимізації діагностики розвитку та прогресування ІР у хворих на АГ й ожиріння.

Мета роботи

Дослідити вміст ірисину в сироватці хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням і встановити наявність зв'язків із розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні прийняли участь 105 хворих,

серед яких 56 жінок (53,33%) та 49 чоловіків (46,67%). Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (n=70), 2 групу – хворі артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла (n=35). Середній вік хворих у 1-й групі склав 66,43±1,26 років, а у 2-й групі – 65,18±1,42 років.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, серед яких 16 жінок (64%) та 9 чоловіків (36%). Середній вік осіб контрольної групи склав 59,7±3,27 років.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь. Учасникам дослідження було визначено рівень ірисину з використанням тест-системи фірми Human Irisin ELISA KIT (Китай) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія), а також рівень інсуліну крові натщесерце методом імуноферментного аналізу з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми DRG Instruments GmbH (Германія) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія), рівень глюкози глюкозооксидантним методом.

Наявність та ступінь виразності ІР оцінювалася шляхом підрахунку індексу НОМА (Homeostatic model assessment) за загальноприйнятою математичною формулою: $НОМА = (G0 * I0) / 22,5$, де I0 – інсулінемія натщесерце (мкОД/мл), G0 – глікемія натщесерце (ммоль/л).

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівня-

льного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M+m, вірогідності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусівського розподілу, використовували U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення ролі ірисину в патогенезі коморбідності був проведений аналіз вмісту ірисину в крові пацієнтів з АГ у залежності від наявності ожиріння. У хворих на АГ з нормальною масою тіла рівень ірисину склав 1,91±0,06 нг/мл, що вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи (3,10±0,08 нг/мл) (p<0,001). При цьому у хворих на АГ й ожиріння рівень ірисину становив 1,19±0,03 нг/мл, що вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи (3,10±0,08 нг/мл) та пацієнтів з нормальною масою тіла (1,91±0,06 нг/мл) (p<0,001).

Отже ірисин, за результатами дослідження, має патогенетичне значення у розвитку ожиріння у хворих на АГ.

Для визначення взаємозв'язку ІР з ірисином хворі на АГ й ожиріння були розподілені на тертилі залежно від рівня індексу ІР НОМА: I тертиль – НОМА ≤ 4,25 (n=24), II тертиль – НОМА від 4,25 до 7,78 (n=25), III тертиль – НОМА ≥ 7,78 (n=21) (табл.).

*Таблиця
Рівні ірисину у пацієнтів з АГ й ожирінням, розподілені на тертилі за рівнем ІР (M±m)*

Показник	Тертиль			P
	I	II	III	
Ірисин, нг/мл	1,96±0,06	1,28±0,04	0,55±0,05	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Рівень ірисину у хворих на АГ й ожиріння зменшувався відповідно до збільшення ступеня ІР. Так, у пацієнтів з рівнем ІР 4,25 вміст ірисину становив 1,96±0,06 нг/мл, у підгрупі хворих, де індекс НОМА дорівнював від 4,25 до 7,78 рівень ірисину склав 1,28±0,04 нг/мл, а у осіб третьої підгрупи – 0,55±0,05 нг/мл (p<0,05).

Підтверджують нашу гіпотезу дані кореляційного аналізу: ірисин мав сильні негативні зв'язки з рівнем інсуліну (r=-0,55; p<0,05), індексом НОМА (r=-0,64; p<0,05).

Отримані дані вказують на те, що ірисин має патогенетичне значення у формуванні метаболічних порушень, що передують або пов'язані з розвитком і прогресуванням ІР у хворих на АГ й ожиріння. Асоціація рівня ірисину з ожирінням була досліджена у роботі Belviranlı M. та співавторів, котрі також отримали негативні кореляційні зв'язки між ірисином та інсуліном (r=-0,648, p<0,05), НОМА-ІР (r=-0,664, p<0,05) [5]. Тоді як Kurdiova T. та співавтори виявили більш низький рівень сироваткового ірисину у чоловіків з ожирінням, ніж у чоловіків, які не страждають на ожиріння, і підвищену експресію мРНК білка 5 (FNDC5), що містить фибронектин III типу (попередник ірисину) у скелетних м'язах і жировій тканині у чоловіків з ожирінням, що свідчить про те, що секреція ірисину в цій тканині стимулюється у відповідь на ожиріння [7]. Roca-Rivada A. та співавтори виявили експресію мРНК FNDC5 в білому жирі та залучення адипонектину до регуляції рівня ірисину при ожирінні [9]. Liu та співавтори показали, що рівень ірисину був високим у пацієнтів з недіабетичним ожирінням і нижче у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, що вказує на те, що регуляція секреції ірисину може ризиком між пацієнтами з діабетом і без нього. Крім того, повідомлялося про механізм, в якому стимулюється секреція компенсаторного ірисину у відповідь на зниження метаболізму глюкози/ліпідів у пацієнтів з недіабетичним ожирінням [8]. Ці дослідження показують складність секреторної відповіді ірисину, і, особливо, механізми зворотного зв'язку в тканинах, відмінних від ске-

рінням, ніж у чоловіків, які не страждають на ожиріння, і підвищену експресію мРНК білка 5 (FNDC5), що містить фибронектин III типу (попередник ірисину) у скелетних м'язах і жировій тканині у чоловіків з ожирінням, що свідчить про те, що секреція ірисину в цій тканині стимулюється у відповідь на ожиріння [7]. Roca-Rivada A. та співавтори виявили експресію мРНК FNDC5 в білому жирі та залучення адипонектину до регуляції рівня ірисину при ожирінні [9]. Liu та співавтори показали, що рівень ірисину був високим у пацієнтів з недіабетичним ожирінням і нижче у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, що вказує на те, що регуляція секреції ірисину може ризиком між пацієнтами з діабетом і без нього. Крім того, повідомлялося про механізм, в якому стимулюється секреція компенсаторного ірисину у відповідь на зниження метаболізму глюкози/ліпідів у пацієнтів з недіабетичним ожирінням [8]. Ці дослідження показують складність секреторної відповіді ірисину, і, особливо, механізми зворотного зв'язку в тканинах, відмінних від ске-

летних м'язів. Раніше встановлено, що ірисин, що виділяється в кров, підвищує резистентність до інсуліну за рахунок збільшення експресії гена білка 1 (UCP1) [10].

Таким чином, ірисин може бути використаний як новий біомаркер розвитку та прогресування ІР у хворих з поєднаним перебігом АГ й ожиріння.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння рівень ірисину становив $1,19 \pm 0,03$ нг/мл, що вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи ($3,10 \pm 0,08$ нг/мл) та пацієнтів з нормальною масою тіла ($1,91 \pm 0,06$ нг/мл) ($p < 0,001$).

2. Прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння відбувалось на тлі зменшення вмісту ірисину в сироватці крові від $1,96 \pm 0,06$ нг/мл до $0,55 \pm 0,05$ нг/мл.

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях планується використати отримані результати для визначення наявності взаємозв'язків із структурно-функціональними змінами в серці у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння.

Література

1. Вербова А. Ф. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / А. Ф. Вербова, А. С. Осина // Ожирение и метаболизм. — 2010. — № 2. — С. 45–48.
2. Кадикова О. І. Роль гормонів жирової ткани в генезі інсулінорезистентності у больных гіпертонічної болізнью і сахарним діабетом 2 типу / О. І. Кадикова // Міжнародний медичний журнал. — 2012. — №2. — С. 54–57.
3. Паньків В. І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому / В. І. Паньків // Практична ангіологія. — 2012. — № 5–6 (54–55). — С. 24–28.
4. Спосіб діагностики прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння: пат. 101461 Україна: МПК G01N33/49 (2006.01). П.П. Кравчун. № u201503192; заяв. 06.04.2015; опубл. 10.09.2015. Бюл. №17. 6 с.
5. Belviranlı M. Association of Circulating Irisin with Insulin Resistance and Oxidative Stress in Obese Women / M. Belviranlı, N. Okudan, F. Çelik // Horm. Metab. Res. — 2016. — № 48(10). — P. 653–657.
6. Burnett M.S. CrossSectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 1. — P. 64–68.
7. Kurdiova T. Effects of obesity, diabetes and exercise on FNDC5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies / T. Kurdiova, M. Balaz, B. Ukropcova // J. Physiol. — 2014. — Vol. 592. — P. 1091–1107.
8. Liu J.J. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus / J.J. Liu, M.D. Wong, W.C. Toy [et al.] // J. Diabetes Complications. — 2013. — Vol. 27. — P. 365–369.
9. Roca-Rivada A. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine / A. Roca-Rivada, C. Castella, L.L. Senin [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — P. e60563.
10. Sanchis-Gomar F. The p38-PGC-1 α -irisin-beta-trophin axis: exploring new pathways in insulin resistance / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, F. Sanchis-Gomar [et al.] // Adipocyte. — 2014. — Vol. 3. — P. 67–68.

Реферат

ИРИСИН КАК МАРКЕР ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Кравчун П. Г., Шапаренко А. В.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, ирисин, инсулинорезистентность.

В статье определено содержание ирисина в сыворотке больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и установлено наличие связей с развитием и прогрессированием инсулинорезистентности. Обследовано 105 пациентов: в 1 группу вошли больные артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением ($n=70$), во 2 группу – больные артериальной гипертензией с нормальной массой тела ($n=35$); контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. У больных артериальной гипертензией и ожирением уровень ирисина составил $1,19 \pm 0,03$ нг/мл, что достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($3,10 \pm 0,08$ нг/мл) и пациентов с нормальной массой тела ($1,91 \pm 0,06$ нг/мл) ($p < 0,001$). Прогрессирование инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией и ожирением происходило на фоне уменьшения содержания ирисина в сыворотке крови от $1,96 \pm 0,06$ нг/мл до $0,55 \pm 0,05$ нг/мл.

Summary

IRISIN AS A MARKER OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Kravchun P.G., Shaparenko O.V.

Key words: arterial hypertension, obesity, irisin, insulin resistance.

This study devoted to the evaluation of the irisin content in blood serum of patients with arterial hypertension and concomitant obesity has established the correlation between the development and progression of insulin resistance. The study involved 105 patients: group 1 included patients with arterial hypertension and concomitant obesity ($n = 70$), group 2 involved patients with arterial hypertension and normal body weight ($n = 35$); the control group consisted of 25 healthy individuals. In the patients with arterial hypertension and obesity, the level of irisin was 1.19 ± 0.03 ng / ml, which is significantly lower than that in the control group (3.10 ± 0.08 ng / ml) and in the patients with normal body weight ($1, 91 \pm 0.06$ ng / ml) ($p < 0.001$). Progression of insulin resistance in the patients with arterial hypertension and obesity occurred against a decrease in the serum level of irisin from 1.96 ± 0.06 ng / ml to 0.55 ± 0.05 ng / ml.