Комплексная лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий

Т.С. Свеклина, А.В. Барсуков, М.С. Таланцева, С.Б. Шустов
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Свеклина Т.С. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Барсуков А.В. — доктор медицинских наук, заместитель заведующего кафедрой госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Таланцева М.С. — кандидат медицинских наук, докторант 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Шустов С.Б. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Контактная информация: ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: sveklina@rambler.ru (Свеклина Татьяна Сергеевна).

Резюме

Цель исследования — провести комплексную лабораторно-инструментальную и прогностическую оценку больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы**. В результате ретроспективного анализа 3150 историй болезни и текущего наблюдения отобрано 443 клинических случая АГ с сопутствующей патологией — СД 2 с или без ФП. Отобранные больные были разделены на группы: 1-я группа включила пациентов с АГ, сочетанной с СД 2 и ФП; 2-я группа — лиц с АГ, сочетанной с СД 2; 3-я группа — больных АГ, сочетанной с ФП. Осуществлен дискриминантный анализ гемодинамических, электро- и эхокардиографических, рутинных биохимических (сахар крови, уровень гликированного гемоглобина, мочевой кислоты, калия, холестерина, липопротеиуов низкой и высокой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка, микроальбуминурии, протромбина и международное нормализованное отношение) параметров, а также уровни адипокинов (фактор некроза опухоли альфа, адипонектин, лептин, резистин). Проведена оценка выживаемости исследуемых больных с помощью построения кривых Каплана-Мейера. **Результаты.** Установлено, что у пациентов 1-й группы отмечаются не только особенности субклинического поражения органов-мишеней, расстройства основных видов обмена и дисфункция гормонально-регуляторной активности жировой ткани, но и достоверно худший общий прогноз по сравнению с лицами с АГ, страдающими или СД 2, или ФП. **Выводы.** Сочетание АГ, СД 2 и ФП, по-видимому, можно рассматривать как феномен взаимного отягощения, что позволяет выделить этих больных в отдельную группу повышенного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, фибрилляция предсердий, адипокины, выживаемость.

Complex laboratory-instrumental and prognostic assessment in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation

T.S. Sveklina, A.V. Barsukov, M.S. Talantseva, S.B. Shustov
Medical Military Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 6 Academician Lebedev st., St Petersburg, Russia, 194044. E-mail: sveklina@rambler.ru (Tatiana S. Sveklina, MD, an Assistant at the Propedeutics Department of Medical Military Academy named after S.M. Kirov).

Abstract

Objective. To perform a complex laboratory and instrumental and prognostic assessment of hypertensive subjects with type 2 diabetes mellitus (DM) and atrial fibrillation (AF). **Design and methods.** Based on the retrospective analysis out of 3150 case records we selected 443 clinical cases of arterial hypertension combined with type 2 diabetes mellitus (DM 2) and with or without atrial fibrillation (AF). They were divided into groups: 1st group included hypertensive patients with

УДК 612.171.7

DM 2 and AF; 2nd — hypertensives with DM 2, and third — hypertensives with AF. We analyzed haemodynamic, electro- and echocardiography, routine biochemical (blood sugar, glycated hemoglobin, uric acid, potassium, microalbuminuria, cholesterol, low and high density lipoproteins, triglyceride, prothrombin and international normalized ratio, C-reactive protein) parameters, as well as adipokine levels (tumor necrosis factor alpha, adiponectine, leptine, resistine). Kaplan-Meyer's analysis was performed to assess survival rate. **Results.** Patients from the 1st group showed subclinical target organ damage, dysregulation of metabolism and hormonal and regulatory activity. Compared to other groups these patients demonstrated a lower survival rate. **Conclusion.** The association of arterial hypertension, DM 2 and AF can be considered as a mutual burdening phenomenon, increasing the cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, atrial fibrillation, adipokines, survival rate.

Статья поступила в редакцию: 30.11.11. и принята к печати: 20.12.11.

Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД2) и фибрилляции предсердий (ФП) довольно часто встречается в клинической практике. По данным популяционных исследований, выполненных в течение последних десятилетий, распространенность перечисленных заболеваний возрастает, и каждое из них ассоциировано с увеличением риска смерти [1–3]. Кроме того, известно, что АГ и СД являются независимыми факторами риска развития ФП и что развитие аритмии оказывает весьма негативное влияние на прогноз пациентов с этими заболеваниями [4, 5]. Вместе с этим остается невыясненным, насколько ухудшается прогноз больных с сочетанием всех трех заболеваний по сравнению с пациентами, у которых АГ сочетается только с СД или ФП.

Цель исследования — провести комплексную лабораторно-инструментальную и прогностическую оценку больных АГ в сочетании с СД 2 и ФП.

Материалы и методы

В результате ретроспективного анализа 3150 историй болезней пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадии (1–3-я степень АГ) за период с мая 2002 г. по май 2009 г. и текущего наблюдения больных, госпитализированных в 2009–2010 гг. в 1-ю клинику терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было отобрано 443 пациента. Диагноз ГБ и степень повышения артериального давления (АД) устанавливали в соответствии с Рекомендациями экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (2008). Отобранные случаи были разделены на три группы. Первую группу составили 152 пациента с СД 2 в сочетании с ФП (пароксизмальная, или персистирующая, или постоянная формы) — 72 мужчины и 80 женщин, средний возраст — 66,1 ± 7,6 года, вторую — 158 лиц с СД 2 без ФП — 73 мужчины и 85 женщин, средний возраст — 63,7 ± 6,7 года; третью — 133 человека только с ФП — 65 мужчин и 68 женщин, средний возраст — 67,1 ± 8 года. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). Длительность анамнеза АГ оказалась близкой во всех трех группах: 16,0 ± 8,1; 15,2 ± 8,3 и 15,3 ± 9,5 года соответственно ($p > 0,05$ для всех групп); СД 2 в 1-й и 2-й группах — 7,3 ± 6,0 и 8,2 ± 6,0 лет ($p > 0,05$) соответственно; ФП в 1-й и 3-й группах — 6,6 ± 5,1 и 6,9 ± 5,9 года ($p > 0,05$) соответственно. Больных с патологией клапанного аппарата, кардиомиопатиями, перенесенным инфарктом миокарда, нарушениями тиреоидного обмена в исследование не включали. Диагноз СД 2 был установлен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению сахарного диабета (2003). Величины офисного АД в группах в среднем составили: в первой группе — 143/99 мм рт. ст., во второй — 163/93 мм рт. ст., в третьей — 147/91 мм рт. ст. (U тест, $p = 0,05$, для 2-й группы по отношению к 1-й и 3-й). Диагноз и формы ФП устанавливали в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2007) [6]. Для проведения биохимических анализов крови использовали аппарат «СПЕКТРУМ» (Abbot, США). Всем больным при поступлении в стационар производили забор крови для определения уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Концентрацию глюкозы в сыворотке венозной крови определяли глюкозооксидазным методом. Гликированный гемоглобин (HbAlc) изучали в капиллярной крови с помощью лабораторного анализатора «DCA-2000 MT» (фирма «Bayer», Германия). Уровень С-реактивного белка (СРБ) в венозной крови больных исследовали методом латекс-агглютинации с использованием реактивов фирмы DAC-SpectroMed S.R.L. (нормой считается содержание СРБ в сыворотке крови до 1,0 мг/л). Для определения концентрации креатинина использовался начальный кинетический метод, для оценки содержания уровня калия в сыворотке применялся метод плазменной фотометрии. Определение микроальбуминурии (МАУ) нами было проведено с помощью стандартных визуальных тест-полосок МикроальбуФан (Pliva Lachema Diagnostika, Чехия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по формулам MDRD (мл/мин/1,73 м^2) у лиц моложе 70 лет и по формуле Кокрофта-Гаулта для больных старше 70 лет. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровень адипонектина (реагенты фирмы DRG International, Inc., США, референтные значения — 5,0–10,0 мкг/мл); лептина (тест-система DSL, США, референтные значения — 15,0–20,0 нг/мл); фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в сыворотке крови (тест-система R&D Diagnostics Inc., США, референтные значения — 0–8,21 пг/мл). Уровень резистина в крови

измеряли методом проточной цитометрии с помощью набора «Резистин (человеческий) Элиза»/Resistin (human) Elisa (кат. N EIA4572, референтные значения — 7,3–21,3 нг/мл).

Исследование структуры сердца и внутрисердечной гемодинамики осуществляли на ультразвуковом аппарате «ACUSON» (США).

Полученный статистический материал обработан методами описательной и вариационной статистики с помощью программы StatSoft Statistica 6,0. Данные представлены в виде M ± σ, где M — средняя, σ — среднеквадратичное отклонение. Оценка различий средних осуществлялась с помощью критерия U Манна-Уитни. Оценка различий частоты встречаемости показателей в процентном отношении к общей выборке (группе) осуществлялась с помощью критерия χ^2 и таблиц сопряжения 2 × 2. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Оценку выживаемости проводили с помощью метода Каплана-Мейера. С целью доказательства наличия патогенетических различий между сформированными группами, обусловленных причинными связями изучаемых показателей, с помощью StatSoft Statistica 6,0 был проведен дискриминантный анализ полученных данных.

Результаты

Сывороточные уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ у обследованных групп достоверно не различались (p = 1,0). Значения общего ХС, ХС ЛПНП в каждой группе несколько превышали принятые для больных АГ референтные значения [6], а уровни ХС ЛПВП соответствовали условной норме. Число лиц, у которых наблюдалась гипертриглицеридемия (≥ 1,7 ммоль/л) оказалось наибольшим среди больных 1-й (38,5 %) и 2-й групп (37,5 %) и наименьшим — у больных 3-й группы (1,0 %; p = 0,001, 1-я и 2-я группы к 3-й).

У обследованных нами больных обеих групп с СД 2 (1-я и 2-я группы) уровни гликемии были выше условной нормы (8,0 ± 2,3 и 8,1 ± 2,2 ммоль/л соответственно) и оказались по определению достоверно большими (p = 0,04), чем у больных 3-й группы, у которых наблюдалась нормогликемия (4,8 ± 0,5 ммоль/л). При сравнении количества больных с уровнем HbA1c > 7,0 % таковых оказалось больше в 1-й группе (62,3 %), чем во 2-й (56,3 %, p = 0,04). Число лиц, имевших гиперурикемию (> 420 мкмоль/л для мужчин и > 350 мкмоль/л для женщин), было также наибольшим в 1-й группе (25,4 %, p = 0,03) по отношению ко 2-й (13,3 %) и 3-й группам (15,5 %).

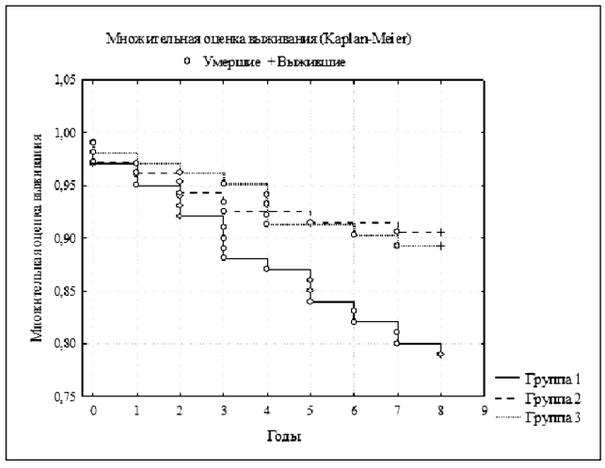
Пациентов, имевших концентрацию СРБ > 3,0 нг/мл, в 1-й группе (86,2 %) было достоверно больше по отношению ко 2-й (72,7 %) и 3-й (60,0 %, p = 0,02). Между 2-й и 3-й группами также наблюдались достоверные различия (72,7 и 60,0 % соответственно, p = 0,05).

Число лиц, у которых СКФ соответствовала критерию хронической болезни почек (ХБП), оказалось наибольшим среди больных 1-й группы (49,2 %) и наименьшим — среди больных 3-й (36,9 %), но различия были недостоверны (p > 0,05). Количество больных с уровнем калия сыворотки более 5,5 ммоль/л оказалось наибольшим среди пациентов 3-й группы (5,8 %) и наименьшим — у больных 2-й (1,6 %), но различия также были статистически незначимы (p = 0,06). Следует отметить, что в группах обследованных нами больных не встречались пациенты с уровнем калия сыворотки ≥ 6,0 ммоль/л. Наибольшее количество больных с МАУ было обнаружено в 1-й группе больных — 79,5 %, (p = 0,05 по отношению ко 2-й и 3-й группам), наименьшее — во 2-й группе: 62,2 %.

Среди обследованных нами больных измененная геометрия миокарда наблюдалась у подавляющего большинства пациентов (78,8–83,8 %). Частота встречаемости эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (30,3; 24,8 и 32,4 % соответственно) и концентрического ремоделирования (10,1; 11,4 и 9,7 % соответственно) оказалась сопоставимой в каждой группе обследованных лиц. Различия наблюдались по числу больных с концентрической ГЛЖ. Максимальное число больных с таким типом гипертрофии было во 2-й группе — 47,6 %, в то время как в 1-й — 38,4 %, а в 3-й — 36,3 % (1-я и 2-я группы — p = 0,05; 1-я и 3-я группы — p = 0,77; 2-я и 3-я группы — p = 0,03).

За исследуемый период наблюдения в группах летальные исходы наблюдались в 20,8; 9,4 и 10,7 % (1-я, 2-я и 3-я группы соответственно; при сравнении 1-й группы и 2-й p = 0,0000, 1-й и 3-й — p = 0,04). Анализ выживаемости обследованных лиц за период с 2002 по 2010 гг. с помощью построения кривых Каплана-Мейера в зависимости от принадлежности к описанным выше группам позволил установить, что смертность в 1-й группе (АГ в сочетании с СД 2 и ФП) больных оказалась достоверно выше, чем в группах сравнения (рис.).

Рисунок. Выживаемость обследованных больных артериальной гипертензией по методу Каплана-Мейера с момента формирования изучаемых групп



Примечание: 1-я группа по отношению ко 2-й и 3-й: $\chi^2 = 6,33$; число степеней свободы df = 3; p = 0,04; 1-я группа — пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий; 2-я группа — пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. 3-я группа — пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий.

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНО-РЕГУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Группа / Показатели	СД 2 в сочетании с ФП	СД 2	ФП	t-тест, значения p
Адипонектин, мкг/мл (N: 5,0–10,0)	3,74 ± 0,73	8,61 ± 2,3	12,85 ± 3,1	1-я ко 2-й p = 0,0000 1-я к 3-й p = 0,0000 2-я к 3-й p = 0,007
Лептин, нг/мл (N: 15,0–20,0)	39,91 ± 7,94	28,08 ± 8,99	32,17 ± 10,14	1-я ко 2-й p = 0,0672 1-я к 3-й p = 0,3892 2-я к 3-й p = 0,5205
Резистин, нг/мл (N: 7,3–21,3)	37,11 ± 3,76	11,82 ± 3,64	17,31 ± 6,54	1-я ко 2-й p = 0,0000 1-я к 3-й p = 0,0096 2-я к 3-й p = 0,1273
ФНО-α, пг/мл (N: 0–8,21)	48,93 ± 5,31	10,48 ± 2,37	30,16 ± 6,14	1-я ко 2-й p = 0,0000 1-я к 3-й p = 0,0219 2-я к 3-й p = 0,0059

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; СД 2 — сахарный диабет 2-го типа; ФП — фибрилляция предсердий; в скобках указана физиологическая вариабельность концентраций гормонов.

Как следует из данных таблицы, у обследованных нами больных уровни адипонектина были ниже условной нормы. Наименьшая концентрация адипонектина наблюдалась у больных 1-й группы. Наиболее высокие концентрации лептина наблюдались в 1-й группе, а минимальные — во второй. Уровни резистина были выше в 1-й группе, по сравнению со 2-й и 3-й группами. Тогда как концентрации ФНО-α были выше в группах пациентов с ФП.

Согласно данным дискриминантного анализа, наибольшее диагностическое, классификационное и патогенетическое значение для больных АГ в сочетании с СД 2 и/или ФП имеют параметры, описывающие состояние гормонально-регуляторной активности жировой ткани (уровни адипонектина, резистина, лептина) и ФНО-α, углеводного обмена, размеры правого предсердия и фракция выброса левого желудочка. Между сформированными группами наблюдалась хорошая дискриминация, позволяющая по имеющимся лабораторным показателям, вошедшим в дискриминантную функцию, отнести пациентов в группу, соответствующую его диагнозу согласно анамнестическим и клинико-инструментальным данным.

Обсуждение

Для всех обследованных групп характерным оказалось увеличение уровней общего холестерина и ЛПНП, сывороточной концентрации мочевой кислоты и СРБ выше границ условной физиологической нормы, однако существенных статистических различий между группами выявить не удалось. В то же время у лиц, имевших СД 2, вне зависимости от наличия или отсутствия ФП гипертриглицеридемия, гиперурикемия и повышенная концентрация СРБ наблюдались чаще, чем у пациентов с АГ в сочетании только с ФП. Примечательно, что высокие уровни СРБ чаще были отмечены у больных АГ в сочетании с СД 2 и/или ФП, тогда как у больных АГ в сочетании только с ФП высокие сывороточные концентрации СРБ встречались лишь у 60 % обследуемых. Сообщается, что инсулиновая резистентность тесно связана с величинами показателей гемостаза, СРБ [7, 8] и риском развития ФП. Так, установлено, что увеличение плазменной концентрации СРБ сопровождается ростом риска ФП в 2,19 раза [9]. У лиц с АГ, сочетанной с СД 2 и ФП, значительно чаще наблюдалась МАУ, которая позволила выявить больных с неодинаковым по патогенезу поражением почек, что отражает протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с СД и без него [10]. Гормонально-регуляторная активность жировой ткани изучается относительно недавно. Не исключено, что именно адипокины могут стать недостающими звеньями в цепи патогенеза нарушений углеводного и липидного обмена, которые в свою очередь приводят к развитию кардиоваскулярных заболеваний, инсулинорезистентности, ожирения.

Заключение

Полученные результаты в целом расширяют представления о патогенезе АГ, протекающей в сочетании с СД 2 и ФП, что позволяет рассматривать данную категорию пациентов как группу риска с точки зрения раннего поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза дальнейшего течения заболевания. Сочетание артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и фибрилляции предсердий, по-видимому, можно рассматривать как феномен взаимного отягощения, что позволяет выделить этих больных в отдельную группу риска с точки зрения перспектив кардиоваскулярных осложнений и общего прогноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.

2. Movahed M., Hashemzadeh M., Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus // Heart Vessels. — 2007. — Vol. 22, № 4. — P. 251–253.

3. Aksnes T., Schmieder R., Kjeldsen S. et al. Impact of new and onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high risk hypertension (from the VALUE Trial) // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 101, № 5. — P. 634–638.

4. Kannel W., Benjamin W. Status of the epidemiology of atrial fibrillation // Med. Clin. North. Am. — 2008. — Vol. 92, № 1. — P. 17–40.

5. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 8. — P. 949–953.

6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 28, № 12. — P. 1105–1187.

7. Levitan E., Song Y., Ford E. et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164, №19. — P. 2147–2155.

8. Ye X., Yu Z., Li H., Franco O.H., Liu Y., Lin X. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49, № 17. — P. 1798–1805.

9. Vranic M. Odyssey between Scylla and Charibdis through storms of carbohydrate metabolism and diabetes: a career retrospective // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010. — Vol. 299, № 6. — P. E849–E867.

10. Барсуков А.В., Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий как самостоятельная медицинская проблема // Артериальн. гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 2. — С. 108–114. / Barsukov A.V., Sveklina T.S., Talantzeva M.S., Shustov S.B. Hypertension, type 2 diabetes mellitus, and atrial fibrillation as a separate medical problem // Arterial Hypertension [Arterialnaya gipertenziya]. — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 108–114 [Russian].