

УДК 616.125:616.12-008.318

**ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО ПРОГНОЗА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА
И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

**LABORATORY MARKERS OF THE CARDIOVASCULAR PROGNOSIS
IN PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH
DIABETES OF TYPE 2 AND ATRIAL FIBRILLATION**

А. В. Барсуков, Т. С. Свеклина, С. Б. Шустов, В. А. Козлов, Л. Ю. Карулина

A. V. Barsukov, T. S. Svekлина, S. B. Shustov, V. A. Kozlov, L. Y. Karulina

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург,
ГОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический
университет им. И. Я. Яковлева», г. Чебоксары,
ГУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер»
Минздравоохранения Чувашии, г. Чебоксары*

Аннотация. В ходе ретроспективного анализа и текущего наблюдения 353-х клинических случаев установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), страдающих одновременно сахарным диабетом 2-го типа (СД) и различными формами фибрилляции предсердий (ФП), чаще встречаются гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипергликемия, увеличение уровня гликированного гемоглобина и С-реактивного белка, признаки почечной дисфункции по сравнению с больными АГ, страдающими изолированно либо СД, либо ФП.

Abstract. Retrospective analysis and current investigation of 353 clinical cases allowed to establish that among essential hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and atrial fibrillation (AF) high blood levels of triglycerides, uric acid, HbA1c, C-reactive protein, renal dysfunction signs are more prevalent in comparison with hypertensive patients with either DM or AF.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет второго типа, фибрилляция предсердий, лабораторные маркеры, кардиоваскулярный прогноз, хроническая болезнь почек.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, atrial fibrillation, laboratory markers, the cardiovascular prognosis, chronic kidney disease.

Актуальность исследуемой проблемы. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой неинфекционную пандемию второй половины XX–XXI столетий. АГ весьма часто ассоциируется с такими заболеваниями, как фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. В последние годы мировая научная общественность стала уделять особое внимание такому потенциально модифицируемому фактору риска ФП, как СД, распространенность которого в современной популяции имеет явную тенденцию к росту [6]. Анализ литературных данных о сочетании СД 2-го типа с ФП показал, что этот вопрос исследован недостаточно, тогда как разрозненные данные, полученные в не-

многочисленных исследованиях, свидетельствуют о значительной актуальности анализируемой проблемы [8]. Очевидно, что с ростом популяции больных СД 2-го типа рассматриваемый нами вариант патологии будет, по-видимому, встречаться все чаще, заметно влияя на показатели общей заболеваемости и смертности населения. Такое предположение подтверждается проспективным наблюдением, в котором было доказано, что частота встречаемости ФП среди субъектов в возрасте 65 лет и старше в настоящее время составляет 8 % и, с учетом старения популяции, в последующие 50 лет ожидается увеличение этого показателя в 2,5 раза [5].

Материал и методика исследований. На основании архивной медицинской документации за период с мая 2002 по май 2009 г. и текущего наблюдения за госпитализированными в 2009–2010 гг. в 1-ю клинику терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии больными проанализировано 3150 историй болезней пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадии (1–3 степень АГ). Диагноз ГБ и степень повышения артериального давления устанавливали в соответствии с Рекомендациями экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов (2008). В результате было отобрано 353 случая, которые были поделены на три группы: 1-я группа – 122 пациента с СД 2-го типа в сочетании с ФП, представленной пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами (58 мужчин и 64 женщины, средний возраст $66,1 \pm 7,6$ лет); 2-я группа – 128 лиц с СД 2-го типа без ФП (58 мужчин и 70 женщин, средний возраст $63,7 \pm 6,7$ лет); 3-я группа – 103 человека только с ФП (52 мужчины и 51 женщина, средний возраст $67,1 \pm 8$ лет).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). Длительность анамнеза СД 2-го типа в 1-й и 2-й группах составила $7,3 \pm 6,0$ лет и $8,2 \pm 6,0$ лет ($p > 0,05$) соответственно. Длительность анамнеза ФП в 1-й и 3-й группах – $6,6 \pm 5,1$ лет и $6,9 \pm 5,9$ лет ($p > 0,05$) соответственно. Больных, страдающих патологией клапанного аппарата, нарушениями тиреоидного обмена, в исследование не включали. Длительность анамнеза АГ оказалась близкой во всех трех группах: $16,0 \pm 8,1$ лет, $15,2 \pm 8,3$, $15,3 \pm 9,5$ лет соответственно ($p > 0,05$ для всех групп). Диагноз СД 2-го типа был установлен в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1999) и Американской ассоциации по изучению сахарного диабета (1997, 2003). Величины так называемого офисного артериального давления в группах в среднем составили: в 1-й группе – 143/99, во 2-й – 163/93, в 3-й – 147/91 мм рт. ст. ($p = 1,0$ для всех групп). Диагноз и формы ФП устанавливали в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2007) [4].

В соответствии с целью и задачами работы отбирались следующие данные (на момент поступления в клинику): показатели обмена веществ, включавшие содержание в сыворотке холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), мочевой кислоты. Также оценивали функциональное состояние почек: наличие/отсутствие микроальбуминурии (МАУ), концентрацию креатинина и калия сыворотки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по сокращенной формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) для лиц моложе 70 лет и по формуле Кокрофта-Гаулта – для больных старше 70 лет.

Полученный статистический материал обработан методами описательной статистики в табличном процессоре Excel из пакета прикладных программ MS Office 2007. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – среднееквадратичное отклонение.

Оценка различий средних величин количественных показателей в каждой группе осуществлялась с помощью критерия U Мана-Уитни в среде StatSoft Statistica 6,0. Оценка различий частоты встречаемости показателей в процентном отношении к общей выборке (группе) осуществлялась с помощью критерия χ^2 и таблиц сопряжения 2x2 в среде статистического пакета BioStat 2008. Различия принимали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Показатели липидного обмена приведены в табл. 1. Как следует из ее данных, показатели липидного обмена у обследованных лиц не различались ($p=1,0$). Уровень ХС, ХС ЛПНП в группах несколько превышал принятую для больных АГ норму (ESH/ESC, 2007). Уровень ХС ЛПВП в каждой группе соответствовал нормальным величинам. Процент лиц (табл. 2), у которых наблюдалась гипертриглицеридемия ($\geq 1,7$ ммоль/л) оказался наибольшим среди больных 1-й и 2-й групп и наименьшим – у больных 3-й группы ($p=0,001$). Вторичная гипертриглицеридемия характерна для больных СД 2-го типа. Известно, что при впервые выявленном и декомпенсированном СД 2-го типа, как правило, повышена концентрация ХС, ТГ, ХС ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и снижен уровень ХС ЛПВП. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2-го типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Вследствие активации липолиза большое количество свободных жирных кислот поступает в порталный кровоток, что в сочетании с гиперинсулинемией повышает синтез ТГ и ХС ЛПОНП печенью. У больных СД 2-го типа также снижена активность эндотелиальной липопротеидлипазы, ответственной за катаболизм ТГ и ХС ЛПОНП, что усугубляет гипертриглицеридемию [7]. Согласно другим данным, в типичных случаях СД 2-го типа характеризуется «липидной триадой»: увеличением концентрации ТГ, невысоким (нормальным) уровнем ХС, снижением ХС ЛПВП и преобладанием в крови мелких плотных частиц ХС ЛПНП фенотипа В при пограничных значениях ХС ЛПНП [14]. Уровень ТГ является одним из маркеров метаболического синдрома, являющегося одной из ведущих причин сердечно-сосудистых событий у больных АГ [3].

Таблица 1

Показатели обмена веществ и провоспалительного статуса у обследованных больных АГ

Группа Показатели	СД 2-го типа в сочетании с ФП	СД 2-го типа	ФП	U-тест, значение p
Общий ХС, ммоль/л	5,55±1,26	5,67±0,93	5,6±1,2	1-я ко 2-й p=1,0; 1-я к 3-й p=1,0; 2-я к 3-й p=1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,65±0,79	1,85±0,92	1,12±0,41	1-я ко 2-й p=1,0; 1-я к 3-й p=1,0; 2-я к 3-й p=1,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6±1,0	3,47±1,05	3,25±1,25	1-я ко 2-й p=1,0; 1-я к 3-й p=1,0; 2-я к 3-й p=1,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,36±0,34	1,53±0,3	1-я ко 2-й p=1,0; 1-я к 3-й p=1,0; 2-я к 3-й p=1,0
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,0±2,3	8,1±2,2	4,8±0,5	1-я ко 2-й p=1,0; 1-я к 3-й p=0,04; 2-я к 3-й p=0,04
HbA1c, %	8,2±1,8	7,7±1,8	–	1-я ко 2-й p=1,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	357±56	295±48	341±60	1-я ко 2-й p=0,04; 1-я к 3-й p=0,1; 2-я к 3-й p=0,1
СРБ, нг/мл	4,7±1,8	4,2±1,5	3,3±1,1	1-я ко 2-й p=1,0; 1-я к 3-й p=1,0; 2-я к 3-й p=1,0

У обследуемых нами больных обеих групп с СД 2-го типа уровни гликемии были выше условной нормы и оказались по определению достоверно большими ($p=0,04$), чем у больных с изолированной ФП, у которых наблюдалась нормогликемия (табл. 1). Процентное содержание HbA1c, в соответствии с лечебным диагностическим стандартом, было измерено только у больных 1-й и 2-й групп, у которых оно в среднем оказалось выше границы условной нормы ($<7,0\%$). Различия средних концентраций HbA1c между группами оказались статистически недостоверны ($p=1,0$). Однако при сравнении количества больных с уровнем HbA1c $>7,0\%$ группы различались (табл. 2). Таких больных оказалось больше в 1-й группе, чем во 2-й. Значение гипергликемии в контексте нашего исследования становится понятным, если учесть, что она является опасным фактором риска сердечно-сосудистых событий и может приводить к ним даже у людей без СД, что было установлено в метаанализе 38 исследований, охвативших 172934 мужчины и 44216 женщин [8].

Таблица 2

Процент обследованных больных АГ с патологически измененным обменом веществ и провоспалительным статусом, %

Показатели \ Группа	СД 2-го типа в сочетании с ФП	СД 2-го типа	ФП	χ^2 , значение p
Общий ХС, $>5,0$ ммоль/л	59,0	70,3	63,1	1-я ко 2-й $p=0,1$; 2-я к 3-й $p=0,29$ 1-я к 3-й $p=0,29$
Триглицериды, $\geq 1,7$ ммоль/л	38,5	37,5	1,0	1-я и 2-я к 3-й $p=0,001$
Мочевая кислота, $> 420\text{♂}/350\text{♀}$ мкмоль/л	25,4	13,3	15,5	1-я ко 2-й $p=0,03$; 1-я к 3-й $p=0,55$; 2-я к 3-й $p=0,55$
HbA1c, $> 7\%$	62,3	56,3	–	1-я ко 2-й $p=0,04$
СРБ, $> 3,0$ нг/мл	86,2	72,7	60,0	1-я ко 2-й $p=0,02$; 2-я к 3-й $p=0,05$ 1-я к 3-й $p=0,02$

Величина урикемии, определяемая по концентрации мочевой кислоты, была достоверно выше у больных 1-й группы по сравнению со 2-й ($p=0,04$), 1-я и 3-я, 2-я и 3-я группы между собой достоверно не различались ($p>0,05$). Процент лиц, имевших гиперурикемию (>420 мкмоль/л для мужчин и >350 мкмоль/л для женщин), был также наибольшим в 1-й группе ($p=0,03$) по отношению ко 2-й и 3-й группам (табл. 1).

В нашем исследовании достоверного увеличения уровня С-реактивного белка (СРБ) у обследованных лиц всех групп не наблюдалось ($p=1,0$), но средние величины СРБ в 1-й и 2-й группах оказались несколько выше, чем у больных с изолированной ФП ($p>0,05$). При подсчете процента лиц, имевших концентрацию СРБ $>3,0$ нг/мл (табл. 2), выявлено, что таких больных в 1-й группе (86,2 %) достоверно больше по отношению ко 2-й (72,7 %) и 3-й (60,0 %) группам (χ^2 $p=0,02$). Между 2-й и 3-й группами также наблюдались достоверные различия (72,7 % и 60,0 % соответственно, χ^2 $p=0,05$). Этот результат совпадает с литературными данными, согласно которым лица, имеющие СД 2-го типа, характеризуются значимым провоспалительным паттерном [15]. Сообщается, что инсулиновая резистентность тесно связана с величинами показателей гемостаза, СРБ [12] и риском развития ФП [1]. Связь между повышенными плазменными уровнями СРБ и риском развития ФП может быть значительной. Так, установлено, что увеличение плазменной концентрации СРБ сопровождается увеличением риска ФП в 2,19 раза [10].

Как следует из данных, представленных в табл. 3, уровни содержания креатинина и калия у обследованных лиц достоверно не различались ($p=1,0$ для всех групп). Величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ), полученные при помощи формул MDRD и Кокрофт-Гаулта, также оказались практически одинаковыми во всех группах ($p=1,0$). Процент лиц, у которых СКФ соответствовала критерию хронической болезни почек (ХБП), оказался наибольшим среди больных с СД 2-го типа в сочетании с ФП и наименьшим – у больных с ФП без СД 2-го типа (табл. 4), но различия недостоверны ($p>0,05$). Примечательно, что пациенты 1-й группы получали нефропротективную терапию (ИАПФ и/или верапамил) несколько чаще (18,8 %), чем пациенты 2-й (11,3 %; $p=0,04$) и 3-й групп (9,7 %; $p=0,04$).

Таблица 3

Показатели функционального состояния почек

Показатели \ Группа	СД 2-го типа в сочетании с ФП	СД 2-го типа	Изолированная ФП	U-тест, значения p
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	93,4±18,9	92,8±18,1	84,4±14,5	1-я ко 2-й $p=1,0$; 1-я к 3-й $p=1,0$; 2-я к 3-й $p=1,0$
СКФ, мл/мин	62,5±10,4	66,5±13,1	66,6±10,3	1-я ко 2-й $p=1,0$; 1-я к 3-й $p=1,0$; 2-я к 3-й $p=1,0$
Калий сыворотки, ммоль/л	4,68±0,43	4,72±0,36	4,8±0,4	1-я ко 2-й $p=1,0$; 1-я к 3-й $p=1,0$; 2-я к 3-й $p=1,0$

Таблица 4

Частота встречаемости показателей, характерных для почечной дисфункции, у обследованных больных артериальной гипертензией

Показатели \ Группа	СД 2-го типа в сочетании с ФП	СД 2-го типа	Изолированная ФП	χ^2 , значения p
Процент больных, имевших признаки ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²), %	49,2	44,5	36,9	1-я ко 2-й; 1-я к 3-й $p=0,06$; 2-я к 3-й $p=0,06$
Процент больных, имевших гиперкалиемию, > 5,5 ммоль/л, %	4,9	1,6	5,8	1-я ко 2-й; 1-я к 3-й $p=0,06$; 2-я к 3-й $p=0,06$
Процент больных с микроальбуминурией, %	79,5	62,2	67,3	1-я ко 2-й; 1-я к 3-й $p=0,05$; 2-я к 3-й $p=0,06$

Количество больных с уровнем калия сыворотки более 5,5 ммоль/л оказалось наибольшим среди пациентов 3-й группы и наименьшим – у больных 2-й группы, но различия статистически незначимы ($p=0,06$). Следует, однако, отметить, что в группах обследованных нами больных не встречалось пациентов с уровнем калия сыворотки $\geq 6,0$ ммоль/л.

Как следует из данных табл. 4, 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 %, что допустимо объяснить дополнительным вкладом ФП в формирование почечной дисфункции у больных 1-й группы. Полученные данные позволяют сделать заключение, что МАУ в рамках нашего исследования имела большее диагностическое значение, чем расчет СКФ. Факт частого выявления среди обследованных нами лиц с АГ МАУ (особенно у больных с СД 2-го типа в сочетании с ФП) заслу-

живает особого внимания. Полученные данные соответствуют результатам многоцентрового исследования i-SEARCH [2], посвященного оценке состояния органов-мишеней у больных АГ высокого риска, и определенно превышают частоту встречаемости МАУ среди обследованных больных с СД 2-го типа и АГ в других проектах (в частности, в исследованиях CURES [11] и ONTARGET [13]).

Резюме. Полученные нами данные позволяют заключить, что пациенты с АГ, страдающие одновременно СД 2-го типа и различными формами ФП, характеризуются более частой встречаемостью гипертриглицеридемии, гиперурикемии, случаев увеличения СРБ, признаков почечной дисфункции по сравнению с больными, страдающими изолированно либо СД 2-го типа, либо ФП. Кроме того, больные с сочетанием СД 2-го типа и ФП чаще имели уровень HbA_{1c} > 7,0 %, чем больные СД 2-го типа без нарушения ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bahadursingh, S.* C-reactive protein: adjunct to cardiovascular risk assessment / S. Bahadursingh [et al.] // *West Indian. Med. J.* – 2009. – Vol. 58. – N 6. – P. 551–555.
2. *Böhm, M.* Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study / M. Böhm [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – N 11. – P. 2317–2324.
3. *Bosevski, M.* Clinical role of estimation metabolic syndrome's components in type 2 diabetic population with symptomatic coronary artery disease a comparison of two criteria / M. Bosevski [et al.] // *Med Arh.* – 2010. – Vol. 64. – N 3. – P. 144–146.
4. *ESC1/EASD2 2007: tactics of conducting patients with a heart failure, arrhythmia, a pathology of peripheral vessels and cerebrovascular diseases at presence of diabetes mellitus* // *European Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – N 1. – P. 88–136.
5. *Heeringa, J.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.
6. *International Diabetes Federation : diabetes atlas* [Electronic]. – 3.d ed. – URL: <http://www.eatlas.idf.org/media/2006>
7. *Laakso, M.* Lipid disorders in type 2 diabetes / M. Laakso // *Endocrinol Nutr.* – 2009. – N 56 (Suppl 4). – P. 43–45.
8. *Levitan, E. B.* Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies / E. B. Levitan [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – N 19. – P. 2147–2155.
9. *Levy, S.* Epidemiology of atrial fibrillation: clinical implication and relevance to therapy. Practical Therapeutic Strategies for Atrial Fibrillation: tests of simposium held in conjunction with Europace 97. – Athens, 1997. – P. 2345.
10. *Marott, S. C.* Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population / S. C. Marott [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – N 10. – P. 789–795.
11. *Pradeepa, R.* Risk Factors for Microvascular Complications of Diabetes Among South Indian Subjects with Type 2 Diabetes-The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study-5 / R. Pradeepa [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2010. – Sep 6. [Epub ahead of print].
12. *Reaven, G. M.* The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals / G. M. Reaven // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2004. – N 33. – P. 283–303.
13. *The ONTARGET/TRANSCEND Investigators.* Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluated telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with Cardiovascular Disease // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 52–61.
14. *Vranic, M.* Journey Between Scylla and Charibdis Through Storms of Carbohydrate Metabolism and Diabetes: A Career Retrospective [Electronic] / M. Vranic // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823450>
15. *Wannamethee, S. G.* The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men / S. G. Wannamethee [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 181. – N 1. – P. 101–108.