

УДК 616.839-06:616.831-005-07

ВИЗИР В.А., ВОЛОШИНА И.Н.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕЙРОПЕПТИДА Y У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. В исследовании проведено определение плазменного содержания нейрпептида Y у пациентов с гипертонической болезнью III стадии и ожирением, установлена прогностическая значимость нейрпептида Y для развития церебро- и кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, нейрпептид Y, ожирение.

Введение

Автономная нервная система (АНС) осуществляет важный координационный контроль над циклическими процессами в организме человека [8, 12]. Длительное повышение активности одного из отделов АНС (симпатического или парасимпатического) вследствие различных провоцирующих факторов ассоциируется с формированием синдрома вегетативной дисфункции. Гиперсимпатикотония является ведущим патогенетическим фактором инициации и прогрессирования двух наиболее распространенных заболеваний — гипертонической болезни (ГБ) и ожирения (ОЖ) [1, 3, 11]. Эффекты симпатической гиперактивации реализуются вследствие положительного хронотропного и инотропного воздействия на миокард, увеличения периферического сосудистого сопротивления и задержки жидкости в организме [12, 13]. Данных, касающихся оценки прогностической значимости гиперсимпатикотонии у больных осложненной и неосложненной ГБ в сочетании с ОЖ, накоплено недостаточно. Определенную сложность в этом представляет отсутствие единого диагностического алгоритма оценки степени активности симпатической нервной системы (СНС). Тем не менее экспериментальное и клиническое изучение различных компонентов СНС как потенциальных объектов терапевтического воздействия при ГБ в настоящее время активно проводится во всем мире.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости гиперсимпатикотонии у больных гипертонической болезнью III стадии с последствиями инфаркта мозга (ИМ) и ожирением.

Материал и методы исследования

Обследовано 120 больных (76 мужчин, 44 женщины) с диагнозом «гипертоническая болезнь III

стадии», перенесших ИМ давностью более 12 месяцев. Средний возраст пациентов составил $59,0 \pm 0,9$ года. Наличие и степень ожирения определяли на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) [4]. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых лиц (12 мужчин, 8 женщин) в возрасте $54,0 \pm 3,8$ года, не имеющих в анамнезе артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний. По гендерному составу, возрасту, частоте курения группы обследуемых лиц были сопоставимы. Уровни медиаторов СНС в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов IBL (Германия) — для норадреналина и Peninsula (Великобритания) — для определения нейрпептида Y (NPY). Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контралатеральной той руке, где измерялось АД, утром натощак до приема медикаментов, в состоянии покоя. На момент проведения исследования все обследованные лица либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 часов до включения больных в исследование. Плазму отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре -70°C до момента проведения анализа. Уровень NPY определяли после его экстракции из плазмы с помощью картриджей SEP-COLUMN, содержащих 200 мг сорбента C18 (Peninsula).

В соответствии с целью исследования была создана первичная конечная клиническая точка, в качестве которой рассматривали все случаи смерти по любой причине, а также случаи нефатальных церебро- и кардиоваскулярных событий (мозговой

© Визир В.А., Волошина И.Н., 2013

© «Артериальная гипертензия», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

инсульт, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий). Период наблюдения составил 365 ± 10 дней от момента включения пациентов в исследование. В течение периода наблюдения все пациенты получали комплексную терапию согласно существующим рекомендациям [5].

Полученные результаты представляли в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m) или 95% доверительного интервала (ДИ). Для выявления предикторов неблагоприятного течения ГБ использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Чувствительность и специфичность предикторов определяли путем построения ROC-кривых. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$ [2].

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных значений симпатических маркеров показал, что достоверно более высокие значения плазменной концентрации норадреналина и NPY были выявлены у пациентов с ГБ III стадии, перенесших ИМ, по сравнению с нормотензивными лицами без цереброваскулярной патологии (табл. 1).

Неоднозначным оказалось распределение концентрации симпатических медиаторов в зависимости от индекса массы тела (табл. 2). Уровень норадреналина среди больных ГБ III стадии с последствиями инсульта был наивысшим у лиц с $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$, достоверно превышая аналогичные значения у пациентов с меньшей массой тела.

Неожиданными оказались результаты определения концентрации NPY в плазме крови больных ГБ III стадии и с последствиями инсульта. Максимальные значения данного нейропептида регистрировались у больных с $ИМТ \leq 20 \text{ кг/м}^2$, достоверно превышая аналогичные показатели у лиц с $ИМТ 20\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$. У больных ГБ III стадии с $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ плазменный уровень NPY был на 20 % ($p < 0,05$) ниже в сравнении с пациентами, имеющими $ИМТ \leq 20 \text{ кг/м}^2$. Наименьшие значения NPY у больных ГБ III стадии с последствиями инсульта определялись в подгруппе с $ИМТ 30\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$.

Оценка выживаемости в группе исследуемых пациентов проводилась через один год от момента включения в исследование. За указанный период наблюдения зарегистрировано 9,16 % комбинированных конечных клинических точек. Кумулятивное выживание больных с ГБ и последствиями ИМ составило 90,8 %. Осложнения, приведшие к смерти, были зарегистрированы в 2,5 %. Частота возникновения всех инсультов составила 4,9 %; кардиальных осложнений — 4,16 %. При проведении ROC-анализа с последующим прогностическим моделированием по Коксу выявлено, что уровень нейропептида Y являлся независимым предиктором возникновения церебро- и кардиоваскулярных осложнений у больных ГБ III стадии, перенесших ИМ ($HR = 1,19$; $p < 0,05$). Оптимальной точкой разделения на ROC-кривой, выше которой значение NPY имело наиболее высокую прогностическую ценность относительно возникновения церебро- и кардиоваскулярных событий, оказалась концентрация для NPY выше 86 пг/мл. Площадь под кривой (AUC) составила 0,971; чувствительность анализа 90,9 %, специфичность — 85,7 %

Таблица 1. Содержание медиаторов симпатической нервной системы у обследованных лиц, пг/мл

Показатели	ГБ III стадии	Контрольная группа	P
Нейропептид Y	67,84 [51,3–84,4]	18 [13,1–22,5]	< 0,05
Норадреналин	293,2 [269–318]	145,3 [106–185]	< 0,05

Примечание: p — уровень достоверности.

Таблица 2. Плазменный уровень симпатических медиаторов в зависимости от стадии гипертонической болезни и индекса массы тела, пг/мл

Показатели	ИМТ, кг/м²				
	≤ 20	20,1–24,9	25,0–29,9	30–34,99	≥ 35
	1	2	3	4	5
ГБ III стадии (n = 120)					
Норадреналин	266,2 ± 3,2	273,2 ± 5,6	269,0 ± 3,6	278,5 ± 5,2	318,10 ± 4,82
NPY	84,40 ± 2,51	51,30 ± 2,73	45,2 ± 1,8	42,9 ± 4,2	67,80 ± 3,55
Контрольная группа (n = 20)					
Норадреналин	168,3 ± 5,3	110,00 ± 4,83	175,30 ± 6,14	NA	NA
NPY	12,5 ± 1,4	8,5 ± 1,9	18,10 ± 2,44	NA	NA

Примечания: 1 — $p < 0,05$ между показателями в подгруппе 1 и 2–5; 2 — $p < 0,05$ между показателями в подгруппе 5 и 1–4; 3 — между показателями в подгруппе 2 и 1, 3; 4 — между показателями в подгруппе 2 и 3; 5 — $p < 0,05$ между показателями в подгруппе 5 и 3, 4.

Таблица 3. Относительный риск (ОР) осложнений в зависимости от индекса массы тела у больных ГБ III стадии

Показатель	Событие произошло	Событие не произошло	Всего
ИМТ ≤ 20 кг/м ² + ИМТ ≥ 35 кг/м ²	7	33	40
ИМТ 20,1–35 кг/м ²	4	76	80
Всего	11	109	120

Примечания: $p = 0,04$ (Фишер-тест); ОР = 3,5 (90% ДИ).

($p < 0,05$). На рис. 1. представлены кривые выживаемости Каплана — Мейера в зависимости от плазменного уровня NPY.

При анализе выживаемости больных в зависимости от ИМТ (табл. 3) оказалось, что неблагоприятные клинические события отмечались у пациентов, имеющих ИМТ < 20 кг/м², и у лиц с ожирением II–III степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²) достоверно чаще в отличие от больных с нормальной и избыточной массой тела и ожирением первой степени.

Исходя из данных, представленных в табл. 2, можно предположить, что возможным патогенетическим механизмом, связанным с увеличением риска развития повторных инсультов и сердечно-сосудистых событий, было повышение плазменного уровня нейропептида Y. Полученные результаты отражают, несомненно, важную роль активации симпатической нервной системы в патогенезе осложненной ГБ, а также в регуляции метаболических процессов. Высокие концентрации норадреналина и особенно NPY у больных ГБ III стадии с последствиями ИМ характеризуют нарушение процесса секреции нейропептида структурами центральной нервной системы. Повышенная концентрация нейропептида Y на фоне относительно неизмененного уровня норадреналина у больных с ИМТ ≤ 20 кг/м² может являться патогенетическим обоснованием «парадокса ожирения», выявленного в ряде крупных международных исследований. Результаты исследования TEMPIS показали, что среди 4428

больных с инсультом (70 % ишемических) наибольший риск развития повторных событий и смерти был выявлен у пациентов с низкой массой тела, а ожирение, напротив, ассоциировалось с благоприятным клиническим прогнозом [10]. Нейропептид Y известен не только как симпатический медиатор, но и как один из центральных регуляторов метаболизма жировой ткани, увеличение экспрессии NPY было выявлено при различных стрессорных воздействиях, ожирении и анорексии [14]. Повышение концентрации симпатического нейропептида Y у пациентов с ИМТ ≤ 20 кг/м² и у больных с выраженным ожирением может косвенно отражать гиперadrenergическое состояние, уровень стресса и преобладание катаболических реакций метаболизма у данного контингента лиц.

Таким образом, полученные в исследовании данные отображают высокий прогностический потенциал маркеров гиперсимпатикотонии для оценки риска развития церебро- и кардиоваскулярных осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых доминирование СНС (по данным анализа ВСР) ассоциировалось с высоким риском аритмий и ранних церебральных осложнений у больных с острым инсультом [7, 8]. Прогностическая значимость элевации плазменного уровня NPY ранее не изучалась у постинсультных пациентов с ГБ и ожирением. Полученные нами результаты высокой чувствительности и специфичности этого симпатического нейромедиатора позволяют предложить его определение для оценки риска развития осложнений у больных с ГБ III стадии и сопутствующим ожирением в клинической практике.

Выводы

1. Плазменное содержание нейропептида Y у больных гипертонической болезнью III стадии с последствиями инфаркта мозга и ожирением достоверно превышает аналогичные значения у нормотензивных лиц без цереброваскулярной патологии.

2. Гиперсимпатикотония является значимым патогенетическим фактором возникновения церебро- и кардиоваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью III стадии.

3. Риск развития повторных инсультов и сердечно-сосудистых осложнений в течение одного года выше у больных гипертонической болезнью III стадии с индексом массы тела менее 20 кг/м² и более 35 кг/м².

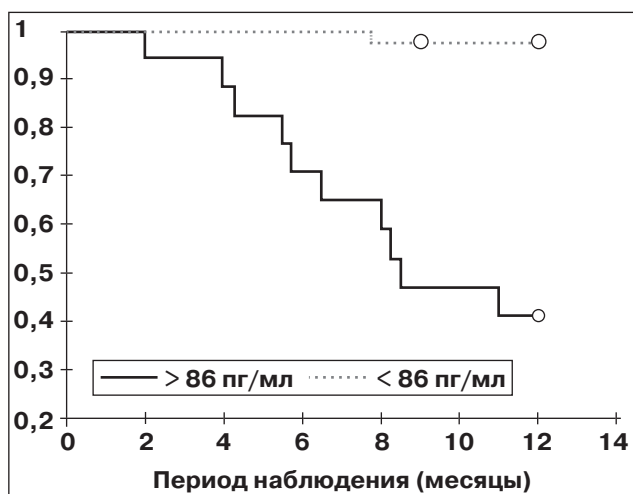


Рисунок 1. Кривые выживаемости (Каплана — Мейера) в течение 12 мес. в зависимости от плазменного содержания NPY. Значения Log-Rank test = 30,13; критичное — 3,84 ($p < 0,05$)

Список литературы

1. Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы / А.Г. Мартынова, А.И. Кодочигова, В.Ф. Киричук, А.А. Ермолаев // *Клинич. медицина*. — 2005. — Т. 83, № 8. — С. 32-36.
2. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов // М.: Медицинское информгентство, 2007. — 480 с.
3. Конради А.О. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии / А.О. Конради // *Ожирение и метаболизм*. — 2007. — № 3. — С. 9-15.
4. Мітченко О.І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О.І. Мітченко // *Укр. мед. часопис*. — 2007. — № 2(58). — III/IV. — С. 4-13.
5. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Четверте видання / ННЦ «Інститут кардіології ім. Стражеска» АМН України. — К., 2008. — 79 с.
6. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion implications for health and disease / B. Ahren // *Diabetologia*. — 2000. — 43. — P. 393-410.
7. Colivicchi F., Bassi A., Santini M., Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35(9). — P. 2094-2098.
8. Dutsch M., Burger M., Dorfner C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69(24). — P. 2249-2255.
9. Kuo L.E. et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome // *Nature Med*. — 2007. — Vol. 13. — P. 803-811.
10. Doehner W., Schenkel J., Anker S.D. et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: Observations from the TEMPIS trial // *Eur. Heart J*. — 2013. — Vol. 34(4). — P. 268-277.
11. Perin P.C. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension / Perin P.C., Maule S., Quadri R. // *Clinical and Experimental Hypertension*. — 2001. — Vol. 23. — P. 45-55.
12. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R., Mancia G. Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment // *Curr. Hypertens. Rep*. — 2011. — Vol. 13(4). — P. 303-308.
13. Hugget R.J., Burns J., Mackintosh A.F., Mary D. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 44. — P. 847-852.
14. Tatemoto K. Neuropeptide Y: History and Overview // Michel M.C. *Handbook of Experimental Pharmacology*. — Springer, 2004. — P. 2-15.

Получено 10.06.13 □

Візір В.А., Волошина І.М.

Запорізький державний медичний університет,
кафедра внутрішніх хвороб № 2ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ НЕЙРОПЕПТИДУ Y
У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІІ СТАДІЇ
ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Резюме. У дослідженні проведено визначення плазматичного вмісту нейропептиду Y в пацієнтів із гіпертонічною хворобою ІІІ стадії й ожирінням, встановлена прогностична значимість нейропептиду Y для розвитку церебро- і кардіоваскулярних ускладнень.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, нейропептид Y, ожиріння.

Vizir V.A., Voloshyna I.N.

Zaporizhzhya State Medical University, Department
of Internal Diseases № 2, Zaporizhzhya, UkrainePREDICTIVE VALUE OF NEUROPEPTIDE Y
IN PATIENTS WITH STAGE III HYPERTENSION
AND CONCOMITANT OBESITY

Summary. Determination of plasma content of neuropeptide Y in patients with stage III hypertension and obesity had been carried out in the study. Predictive value of neuropeptide Y for the development of cerebro- and cardiovascular complications is proved.

Key words: hypertension, neuropeptide Y, obesity.