

УДК 616-008.9-092.19

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В.

Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, e-mail: vfdnz@mail.ru

Цель исследования – на основании оценки данных углеводного, липидного обмена, процессов липопероксидации и воспаления, функционального состояния ССС, печени разработать прогнозную формулу риска развития и прогрессирования МС с использованием методов информационно-аналитического моделирования. Изучение метаболических, гемодинамических закономерностей при формировании метаболического синдрома, а также использование системного анализа позволило установить прогностические маркеры метаболического синдрома. Полученный с помощью регрессионной модели, прогностический индекс риска метаболического синдрома рассчитывается по параметрам липидтранспортной системы, процессов липопероксидации, функционального состояния печени, гемодинамики. Чем ниже значение прогностического индекса, тем ниже риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений. Применение прогностического индекса позволяет не только улучшить риск-стратификацию метаболического синдрома, но и своевременно проводить терапию для предотвращения прогрессирования метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, прогнозирование риска

PREDICTION OF THE RISK OF METABOLIC SYNDROME

Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V., Veremchuk L.V.

Vladivostok Branch of the Federal State Budgetary Institution Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration under the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, e-mail: vfdnz@mail.ru

The aim of the study – based on evaluation of data carbohydrate, lipid metabolism, lipid peroxidation and inflammation, the functional state of the cardiovascular system, liver develop predictive formula and the risk of progression of the metabolic syndrome using the methods of information-analytical modeling. The study of metabolic, hemodynamic patterns in the formation of the metabolic syndrome, and the use of system analysis allowed to establish prognostic markers of the metabolic syndrome. Obtained by the regression model, prognostic index of risk of metabolic syndrome calculated by parameters of the lipid-transport system, lipid peroxidation, liver function, hemodynamics. The lower the value of prognostic index, the lower the risk of metabolic syndrome and cardiovascular complications. The use of prognostic index allows not only to improve risk stratification of the metabolic syndrome and timely treatment to prevent progression of the metabolic syndrome and cardiovascular complications.

Keywords: metabolic syndrome, prediction of the risk

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой в мире, требующей к себе большого внимания в диагностическом, профилактическом и лечебном планах. Несмотря на то, что МС нет в Международной классификации болезней, его выделение и своевременное вмешательство врача в лечение таких пациентов имеют очень большое клиническое значение. Это обусловлено тем, что практически все составляющие МС являются риск-факторами заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 11, 12]. У больных с МС ишемическая болезнь сердца развивается в 2,9–4 раза чаще, чем в общей популяции, смертность от ишемической болезни сердца в 2–3 раза выше при наличии МС. Это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении и проведении своевременных профилактических меро-

приятий можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных его проявлений [4, 8]. Важно установить прогностические маркеры, достоверно отражающие развитие МС.

Известны способы прогнозирования развития МС на основе математического моделирования: у женщин после искусственного аборта [1]; прогнозирования развития МС в подростковом возрасте [7]; а также у больных с хроническим холециститом [5], у мужчин при артериальной гипертензии [6]. Но данные способы применимы только к определенному кругу лиц и не могут быть использованы для всех категорий обследуемых пациентов. При определении риска развития МС не учитываются состояние центральной гемодинамики (кроме уровня артериального давления), функциональное состояние печени. При метаболическом синдроме печень являет-

ся одним из основных органов-мишеней: с одной стороны, при МС имеют место изменения печени, с другой – патологические изменения печени обуславливают нарушения липидного и углеводного обмена. Изменения гемодинамики выявляются на ранних этапах развития МС, артериальной гипертензии и тесно связаны с нарушением функций центральной нервной системы, легких, почек и других органов и систем.

Цель исследования – на основании оценки данных углеводного, липидного обмена, процессов липопероксидации и воспаления, функционального состояния ССС, печени разработать прогнозную формулу риска развития и прогрессирования МС с использованием методов информационно-аналитического моделирования.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы данные клинического наблюдения за 614 пациентами. Обследованные были разделены на пять групп: 1-я группа контроля – пациенты, у которых отсутствовали компоненты МС; 2-я группа включала лиц с 1–2 компонентами МС; 3-я группа включала больных с МС с нормальным индексом НОМА; в 4 – у группу вошли лица с МС, у которых диагностирована инсулинорезистентность (индекс НОМА > 2,7); в 5-ю группу вошли больные с МС, ассоциированным с ишемической болезнью сердца (77,4%), сахарным диабетом 2 типа (28,0%).

Для диагностики МС использовались критерии, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов (2009 г.). Обследование включало определение антропометрических показателей (вес, рост) с расчетом индекса Кетле (ИК) = вес(кг)/рост²(м), объема талии и бедер, измерение артериального давления и комплекс лабораторных методов (общеклинические, биохимические исследования). Содержание аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) определяли с помощью стандартных наборов (наборы фирмы «Ольвекс», Россия). Исследование углеводного обмена включало определение содержания глюкозы (набор «DRG – diagnostics») в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина (набор «DRG ELISA», Германия). Инсулинорезистентность оценивалась согласно критерию НОМА. Значение индекса НОМА больше 2,7 считалось повышенным и соответствовало состоянию инсулинорезистентности. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) сыворотки крови и концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) исследовали на биохимическом полуавтоматическом фотометре 5010V5+ (Германия) с помощью наборов фирмы Ольвекс (Россия). В сыворотке крови определяли содержание апоА1 и апо-В (набор «DiaSys»). Апопротеиновый коэффициент атерогенности вычисляли через соотношение апопротеинов – апоВ/апоА1. Концентрацию холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) рассчитывали по формулам Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПОНП} - \text{ХС ЛПВП};$$

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2.$$

Индекс атерогенности рассчитывали по формуле (ОХС–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Общую антиоксидантную активность (АОА) плазмы крови оценивали по накоплению в модельной системе желточных липопротеинов – конечных продуктов перекисного окисления. В качестве инициатора реакции использовали сернокислородное железо. Содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови определяли по методу М.С. Гончаренко, А.М. Латинова (1985), основанному на способности тиобарбитуровой кислоты в кислой среде взаимодействовать с низкомолекулярными диальдегидами с образованием окрашенного комплекса. Состояние гемодинамики большого круга кровообращения исследовалось методом компьютерной полирекардиографии по Кубичеку с помощью многофункционального компьютерного реографа «Рео-Спектр» («НейроСофт», Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета «Statistica 6» двумя модулями – «Факторный анализ» и «Множественная регрессия».

Результаты исследования и их обсуждение

Изучаемые параметры сгруппированы в 8 блоков: антропометрические данные, показатели углеводного обмена, липидного обмена, процессов липопероксидации, воспалительного процесса, параметры функционального состояния ССС (центральная гемодинамика); функционального состояния печени (биохимические, гемодинамические). Проведенное информационно-аналитическое моделирование позволило выявить особенности клинических, метаболических, функциональных нарушений на разных этапах формирования МС с определением достоверности параметров, повышающих риск инициации метаболического синдрома и разработкой прогнозной модели развития и прогрессирования МС.

На первом этапе с помощью факторного анализа проводилось сокращение числа переменных (редукция данных), а с помощью модуля анализа главных компонент выделялись приоритетные показатели в каждой группе. Для анализа главных компонент рассматривалось первоначально 8 факторных позиций, затем путем отбора наибольших факторных нагрузок число факторных позиций снизилось до 6 (блок антропометрических показателей, показателей углеводного и липидного обмена, функционального состояния печени, показателей липопероксидации и показателей центральной гемодинамики) (табл. 1). Были исключены показатели воспалительной реакции и параметров реогепаатографии по причине малых значений факторных величин, что делает их малозначимыми в процессах моделирования.

В результате проведенного анализа установлен высокий факторный приоритет

как компонентов МС, так и параметров, характеризующих функционирование липидтранспортной системы, активность процессов липопероксидации, центральную гемодинамику и функциональное состояние печени. Среди показателей липидного обмена наибольший факторный приоритет принадлежит липидтранспортной системе (уровни аполипопротеинов А1 и В), которая играет большое значение как в инициации, так и прогрессировании МС (табл. 1). Данный показатель является точным лабораторным критерием риска сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Высокие факторные значения индекса НОМА объясняются тем, что основным принципом формирования групп было наличие инсулинорезистентности (индекс НОМА более 2,7) (табл. 1). Следующим параметром, имевшим значимый факторный приоритет на всех стадиях формирования метаболического синдрома, оказался комплексный показатель из блока системы липопероксидации МДА/АОА (0,92–0,96). Как известно, гиперинсулинемия усиливает липогенез и подавляет окисление свободных жирных кислот, способствуя таким образом накоплению в печени токсичных свободных жирных кислот. Избыток свободных жирных кислот опосредует прогрессирование инсулинорезистентности многих тканей – мышечной, в том числе миокардиальной,

печеночной, адипозной, а также эндотелиальных клеток, способствует прогрессированию ишемических изменений в миокарде, в том числе изменений, связанных с нарушением бета-окисления жирных кислот в миокарде [10]. При этом активируется каскад перекисного окисления липидов, способствуя в том числе изменениям функционального состояния печени. Это является одной из причин установленного высокого факторного приоритета АлАТ (блок показателей функционального состояния печени), который по результатам функционально-системного моделирования активно участвует в инициации и прогрессировании МС.

Центральная гемодинамика – это та система показателей, которая наиболее активно реагирует на развитие МС на всех стадиях, причем с высокими показателями факторных весов (табл. 1). Факторный анализ установил высокую значимость почти всех гемодинамических показателей в процессе формирования МС, компоненты центральной гемодинамики явились тесно связанными между собой. На всех стадиях МС высокие факторные веса имеют показатели систолического артериального давления (САД) и сердечного индекса (СИ), изменение показателя последнего отражает начальные проявления дисфункций левого желудочка [3].

Таблица 1

Факторные приоритеты во всех группах

Силовые характеристики	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
1	2	3	4	5	6
Факторные нагрузки. Главные компоненты (нагрузки > 0,700000)					
Блок антропометрических показателей					
Масса тела	0,73	0,79	0,7	0,81	0,72
ИК		0,86	0,84	0,77	0,79
Объем талии	0,7	0,74	0,71	0,73	0,7
Общ.дис.	2,90	2,91	2,75	2,69	2,88
Доля общ.	0,48	0,49	0,46	0,45	0,48
Блок показателей углеводного обмена					
Глюкоза крови натощак			-0,85	-0,80	0,71
ТТГ	0,80		-0,82	-0,83	
Инсулин	0,85	0,80			-0,78
Индекс НОМА	0,91	0,90	-0,91	-0,81	
Общ.дис.	2,58	2,09	2,59	2,49	2,51
Доля общ.	0,43	0,35	0,43	0,42	0,42
Блок показателей липидного обмена					
ОХС		-0,71	0,7		0,73
ТГ	0,71		0,81		
ЛПОНП	0,79		0,7		
ЛПНП		-0,72			0,7
apoB/apoA		-0,76	0,91	0,84	0,79

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Общ. дис.	2,64	3,04	3,66	3,15	2,41
Доля общ.	0,26	0,34	0,37	0,31	0,24
Блок показателей функционального состояния печени					
Общ. билирубин		0,72	-0,75	-0,73	-0,72
Прямой билирубин		0,76	-0,70	-0,73	-0,7
Непрямой билирубин	0,71	0,77	-0,81	-0,76	-0,73
АлАТ		0,86	-0,83	-0,84	-0,91
АсАТ		0,82	-0,79	-0,7	-0,7
Общ. дис.	2,23	2,12	2,88	2,88	2,67
Доля общ.	0,32	0,27	0,41	0,48	0,44
Блок показателей липопероксидации					
АОА		-0,76	-0,86	0,84	-0,86
МДА/АОА		0,93	0,92	-0,96	0,95
Общ. дис.	2,33	2,27	1,84	1,97	2,14
Доля общ.	0,39	0,38	0,31	0,33	0,36
Блок показателей центральной гемодинамики					
Систолическое АД		-0,78	0,97	0,79	-0,89
Диастолическое АД		-0,74		0,72	-0,8
Время систолы			0,79	-0,77	
Ударный объем крови	0,76	-0,77	0,78	-0,73	0,77
Минутный объем крови	0,73	-0,77	0,77		0,79
Ударный индекс	0,72	-0,77	0,78	-0,77	0,76
СИ	0,95	-0,96	0,96	-0,94	0,98
Общее периферическое сопротивление	0,72	0,7	-0,76	0,74	-0,85
Удельное периферическое сопротивление	0,81		-0,85		-0,85
Общ. дис.	6,18	5,50	7,00	5,38	6,24
Доля общ.	0,56	0,42	0,54	0,41	0,57

В результате проведенного анализа в каждой группе факторной позиции выделялись главные компоненты (факторные нагрузки > 0,700000), анализ которых позволил выделить 6 показателей (индекс массы тела, уровень САД, сердечный индекс, апопротеиновый коэффициент атерогенности (апоВ/апоА), показатель АлАТ, соотношение МДА/АОА) (табл. 1).

Для разработки прогнозной формулы использовался метод многомерной статистической обработки «Множественная регрессия», в основе которого лежит анализ связи между выбранными переменными

(*X*) (ИК, СИ, САД, АлТ, МДА/АОА, апоВ/апоА) и зависимой переменной (*y*) (интегральный показатель, характеризующий отклик организма на влияние перечисленных выше переменных на различной стадии метаболического синдрома). Итогом множественной регрессии для перечисленных переменных явилась адекватная модель с $R = 0,81370292$, $F(16,64) = 16,1169$, $p < 0,0000$, которая включала константу (свободный член) равной -0,6 и угловыми коэффициентами (регрессионный коэффициент), умноженными на показатели переменных *X*:

$$y = -0,6 + X_1 \cdot 0,04 + X_2 \cdot 0,65 + X_3 \cdot 0,18 - X_4 \cdot 1,4 + X_5 \cdot 0,015 - X_6 \cdot 0,09,$$

где *y* – прогностический индекс риска метаболического синдрома; X_1 – ИК; X_2 – апоВ/апоА; X_3 – АлТ; X_4 – МДА/АОА; X_5 – САД; X_6 – СИ.

Полученный с помощью регрессионной модели прогностический индекс риска метаболического синдрома позволил

оценить общую сформировавшуюся зависимость между переменными как в группе здоровых лиц, так и в группах с нарастающими нарушениями метаболического синдрома. В дальнейшем в каждой из рандомизированных групп были проведены расчеты прогностического индекса (*y*),

характеризующего стадию заболевания. Чем ниже значение прогностического индекса (y), тем ниже риск МС и сердечно-со-

судистых осложнений. В табл. 2 представлены результаты расчетов и распределение прогностического индекса (y).

Таблица 2

Распределение прогностического индекса (y) прогнозной модели по группам с МС

Группы	Нижняя граница	Верхняя граница	Риск
Группа здоровых	1,18	2,5	0
Группа лиц с компонентами МС	2,51	2,99	низкий
Группа с МС без инсулинорезистентности	3,0	3,24	средний
Группа с компонентами МС с инсулинорезистентностью	> 3,25		высокий

Значение прогностического индекса $y < 2,50$ свидетельствует об отсутствии риска метаболического синдрома, данное состояние не требует проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Значение y в пределах от 2,51 до 2,99 прогнозирует низкий риск метаболического синдрома, на этой стадии необходимо проведение профилактических мероприятий с целью предотвращения развития МС.

При значении $y \geq 3,00-3,24$ прогнозируют средний риск метаболического синдрома.

Значение $y > 3,25$ говорит о выраженных метаболических, сосудистых нарушениях и соответствует высокому риску МС.

Суммарное значение y от 3,0 и выше свидетельствует о необходимости назначения врачом лечебных мероприятий.

Разработанная формула направлена на выявление риска развития метаболического синдрома, может быть использована для диагностики МС на основании использования косвенных признаков, а также прогрессирования патологического процесса с учетом прогностического индекса. Представленные критерии дают врачам практического здравоохранения дополнительный «инструмент» для оценки риска развития и прогрессирования МС, что облегчит выбор лечебно-профилактической тактики. Применение прогностического индекса позволит не только улучшить риск-стратификацию МС, но и своевременно проводить терапию для предотвращения прогрессирования МС и сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Завалко А.Ф. Использование математического моделирования в прогнозировании развития МС у женщин после искусственного аборта // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 1. – С. 25–26.
2. Мамедов М.Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: пособие для врачей. – М., 2006. – 48 с.
3. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В., Оганов Р.Г. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование коронарного риска // Кардиология. – 2005. – С. 11–16.
4. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома / Н.В.Перова, В.А. Метельская, М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. – 2001. – № 4 (1). – С. 18–31.
5. Патент РФ № 2367950, 20.09.2009.
6. Патент РФ № 2403868, 20.11.2010.
7. Трушкина И.В. Прогнозирование развития МС в подростковом возрасте / И.В. Трушкина, Г.П. Филипов, И.В. Леонтьева // Педиатрия. – 2010. – Т.89, № 5. – С. 33–36.
8. Чазова Е.И. Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с.
9. Barter F. Effects of Inflammation on High-Density Lipoproteins // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22. – P. 1062.
10. Hammarstedt A., Andersson C.X., V. Rotter Sopasakis, U. Smith The effect of PPAR γ ligands on the adipose tissue in insulin resistance // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. – 2005. – Vol. 73. – № 1. – P. 65–75.
11. Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 4, № 6. – P. S11–S18.
12. Treatment patterns and risk factor control in patients with and without metabolic syndrome in cardiac rehabilitation / A. Gitt, C. Jannowitz, M. Karoff et al. // Vasc. Health Risk Manag. – 2012. – Vol. 8. – P. 265–274.

References

1. Zavalko A.F. Ispol'zovanie matematicheskogo modelirovaniya v prognozirovani razvitiya MS u zhenshhin posle

artifitsirovannogo aborta // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2011. T. XVIII, no. 1. pp. 25–26.

2. Mamedov M.N. Metabolicheskij sindrom bolshe, chem sochetanie faktorov riska: printsipy diagnostiki i lecheniya: posobie dlya vrachej. M., 2006. 48 p.

3. Mamedov M.N., Gorbunov V.M., Kiseleva N.V., Oganov R.G. Osobennosti strukturno-funktsional'nykh izmenenij miokarda i gemodinamicheskikh narushenij u bolnykh s metabolicheskim sindromom: vklad arterial'noj gipertonii v formirovanie koronarnogo riska // Kardiologiya. 2005. pp. 11–16.

4. Metody rannego vyyavleniya i korrektsii metabolicheskogo sindroma / N.V. Perova, V.A. Metel'skaya, M.N. Mamedov, R.G. Oganov // Profilaktika zabolevanij i ukrepleniya zdorov'ya. 2001. no. 4 (1). pp. 18–31.

5. Patent RF no. 2367950, 20.09.2009.

6. Patent RF no. 2403868, 20.11.2010.

7. Trushkina I.V. Prognozirovanie razvitiya MS v podrostkovom vozraste / I.V. Trushkina, G.P. Filipov, I.V. Leont'eva // Pediatriya. 2010. T.89, no. 5. pp. 33–36.

8. CHazova E.I. Mychka V.B. Metabolicheskij sindrom. M.: Media Medika, 2008. 324 p.

9. Barter F. Effects of Inflammation on High-Density Lipoproteins // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2002. Vol. 22. pp. 1062.

10. Hammarstedt A., Andersson C.X., V. Rotter Sopasakis, U. Smith The effect of PPAR γ ligands on the adipose tissue in

insulin resistance. // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2005. Vol. 73. no. 1. pp. 65–75.

11. Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease // Rev. Cardiovasc. Med. 2003. Vol. 4, no. 6. pp. S11–S18.

12. Treatment patterns and risk factor control in patients with and without metabolic syndrome in cardiac rehabilitation / A. Gitt, C. Jannowitz, M. Karoff et al. // Vasc. Health Risk Manag. 2012. Vol. 8. pp. 265–274.

Рецензенты:

Кику П.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактической медицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток;

Котельников В.Н., д.м.н., профессор учебного военного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток;

Родионова Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.