

ОБОСНОВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

С.В. Чернавский, А.Н. Фурсов, Н.П. Потехин, В.Н. Яковлев
ФБУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ

Контакты: Сергей Вячеславович Чернавский chernavskijsv@mail.ru

Цель исследования — обоснование мероприятий по профилактике кардиоцеребральных осложнений метаболического синдрома (МС) на основе методов математического прогнозирования.

Материалы и методы. Проведен дискриминантный анализ клинико-инструментальных данных больных с МС.

Результаты. Уже на ранних (донозологических) стадиях МС с помощью линейных дискриминантных уравнений можно прогнозировать развитие инфаркта миокарда с точностью до 89,3 %, мозгового инсульта — до 87,8 %.

Заключение. Лечебно-диагностические алгоритмы, разработанные на основании стратификационного показателя кардиоваскулярного риска, позволяют дать обоснованные рекомендации по целенаправленной профилактике кардиоцеребральных осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, дискриминантный анализ, прогноз течения, профилактические мероприятия

RATIONALE FOR PREVENTION OF CARDIO-CEREBRAL COMPLICATIONS IN THE METABOLIC SYNDROME BASED ON MATHEMATICAL FORECASTING TECHNIQUES

S.V. Chernavskii, A.N. Fursov, N.P. Potekhin, V.N. Yakovlev

Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko Ministry of Defense of Russian Federation

Objective — to study prevention of cardio-cerebral complications of metabolic syndrome on the basis of mathematical methods of forecasting.

Subjects and methods. A discriminant analysis of clinical and instrumental data of patients with MS.

Results of this study allow the early (prenosological) stages of the metabolic syndrome using the linear discriminant equations to predict the development of myocardial infarction up to 89.3 %, stroke — up to 87.8 %.

Conclusion. The diagnostic and treatment algorithms developed based on the stratification of cardiovascular risk index, allow us to give sound recommendations for targeted prevention of cardio-cerebral complications.

Key words: metabolic syndrome, discriminant analysis, the forecast flow prevention activities

Введение

Согласно данным ВОЗ около 30 % жителей планеты страдают избыточной массой тела, у каждого двадцатого имеется нарушение углеводного обмена [1–3]. В России метаболический синдром (МС) у лиц в возрасте старше 30 лет диагностируется в 30 % случаев, причем число больных непрерывно растет [4–6].

Доказано, что полиметаболические нарушения обуславливают формирование таких нозологических форм, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2-го типа (СД-2), с развитием кардиоцеребральных осложнений [4, 7]. У больных с МС в 7 раз чаще развиваются инфаркты головного мозга (ИГМ) и в 10 раз — инфаркты миокарда (ИМ). Общая смерт-

ность пациентов с МС в 2,4 раза выше, чем в популяции в целом [2].

Своевременная диагностика МС имеет большое клиническое значение еще и потому, что это состояние является обратимым, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений и осложнений [1, 2, 8].

Одно из достоинств математических методов статистического анализа заключается в возможности прогнозирования течения биологических процессов, в том числе МС [9, 10].

По нашему мнению, в рамках кардиометаболического континуума МС представляет цепь связанных

событий, начинающихся от факторов риска и заканчивающихся формированием нозологических форм.

Цель исследования — обоснование рекомендаций по профилактике кардиocereбральных заболеваний, индуцированных МС, на основе методов математического прогнозирования.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФБУ Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н.Н. Бурденко. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Все больные подписывали информированное согласие об участии в нем.

На I этапе (в период с 2002 по 2004 г.) выполнялось расширенное клинико-инструментальное обследование пациентов, находившихся в терапевтических отделениях госпиталя. В исследование были включены 1072 больных с МС, диагноз которым устанавливали на основании критериев ВНОК (2004). В группу обследованных пациентов не включали больных с клинически значимой соматической патологией: ИБС, СД-2, ИМ, ИГМ в анамнезе.

На II этапе (с 2004 по 2011 г.) в ходе 7-летнего проспективного наблюдения нам удалось проследить судьбу 634 пациентов с МС, которые составили основную группу исследования. Среди обследованных было 457 мужчин и 177 женщин. Средний возраст больных к началу исследования составил $50,8 \pm 3,3$ года; показатели артериального давления (АД) соответствовали артериальной гипертензии (АГ) I степени (систолическое АД — САД — $140,3 \pm 4,5$, диастолическое АД — ДАД — $89,4 \pm 3,8$ мм рт. ст); индекс массы тела (ИМТ) равнялся $32,0 \pm 2,9$, уровень гликемии натощак — $6,0 \pm 0,5$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии — $7,4 \pm 0,4$ ммоль/л; триглицеридов — $1,8 \pm 0,03$ ммоль/л, общего холестерина сыворотки крови — $5,9 \pm 0,7$ ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности — $1,0 \pm 0,03$ и низкой — $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л.

Всем больным были выполнены клинические и биохимические анализы крови, определялось содержание кортизола, ангиотензина I и альдостерона в сыворотке крови, оценивались показатели электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, велоэргометрии (ВЭМ), ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) экстра- и интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА).

Программа проспективного наблюдения заключалась в ежегодном обследовании больных с МС в амбулаторных условиях. Кроме того, в ряде случаев, когда пациент не мог прибыть на обследование, использовали метод анкетирования (переписка с пациентом). Всем больным рекомендовались мероприятия по коррекции факторов риска, в том числе оптимизация физической активности, соблюдение диеты и режима питания.

Конечными точками исследования считали развитие у пациентов с МС ИМ или ИГМ в течение 7-летнего проспективного наблюдения. Такой подход позволял надеяться, что крайние проявления осложненного течения МС не вызвали сомнений.

Для проверки решающего правила прогнозирования развития кардио-церебральных осложнений была использована случайная выборка больных с МС (контрольная группа), состоящая из 56 пациентов, которые не вошли в основную группу. Клиническая характеристика этих больных по основным показателям не отличалась от таковой у пациентов основной группы исследования.

Третий этап представлял построение с помощью дискриминантного анализа уравнений прогнозирования кардиocereбральных катастроф.

На IV этапе с учетом ключевых факторов, влияющих на прогноз, разрабатывались рекомендации по целенаправленной профилактике ИМ и мозгового инсульта.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи пакета прикладных статистических программ BIOMED COMPUTER PROGRAMS. Вычисления проводились на персональной ЭВМ с процессором Pentium IV.

Для оценки значимости различий использовали t-критерий Стьюдента, рассчитанный по следующей формуле:

$$t = \bar{x}_1 + \bar{x}_2 \left(\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2} \right)^{\frac{1}{2}},$$

где $\bar{x}_1$ — среднее значение в 1-й группе; $\bar{x}_2$ — среднее значение во 2-й группе; S_1 — стандартное отклонение в 1-й группе; S_2 — стандартное отклонение во 2-й группе; N_1 — число больных в 1-й группе; N_2 — число пациентов во 2-й группе. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для получения решающего правила прогнозирования применяли дискриминантный анализ, который выполнялся в 3 этапа. Первоначально, по данным протокола обследования больных, формировалась обучающая информация. Она представляла матрицу обследованных больных размером $N \times (K + L)$, где N — число больных с достоверно установленным состоянием, K — количество диагностических признаков, L — группировочный признак состояний, содержащий коды в виде чисел натурального ряда (1, 2 и т. д.).

На II этапе с помощью модуля Discriminant Analysis Statistica пошагово осуществлялся отбор информативных признаков для формирования линейных классификационных функций (ЛКФ).

Информативность симптомов матрицы наблюдений оценивалась по F — критерию Фишера:

$$F = S_y / S_w,$$

где S_y — межгрупповая дисперсия признака, S_w — внутригрупповая дисперсия признака.

Использовались признаки, для которых уровень значимости по F-критерию был $p \leq 0,05$.

ЛКФ обобщала все значимые и включенные в модель признаки и имела следующий вид:

$$\text{ЛКФ } 1 = b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + \dots b_kx_k,$$

где $b_1, b_2 \dots b_k$ — коэффициенты для симптомов $x_1, x_2 \dots x_k$; при этом $x_1, x_2 \dots x_k$ — возможные значения k -симптомов.

На III этапе, по данным максимальных значений ЛКФ, больных относили к той или иной группе прогнозирования. По оценке теста всей обучающей информации (матрицы) в каждой из групп определяли число пациентов с положительным и отрицательным прогнозом. Для оценки эффективности линейных уравнений прогнозирования применяли таблицы сопряженности 2×2 и такие показатели, как чувствительность и специфичность.

Результаты и обсуждение

К конечной точке исследования (7-летнее наблюдение) у всех 634 пациентов сформировались клинически очерченные состояния (стойкая АГ, СД-2 и их сочетание), что позволило нам условно выделить варианты исхода МС — гипертонический, диабетический, комбинированный.

Оказалось, что уже в донозологической стадии синдрома эти группы различались между собой. У 188 обследованных (1-я группа) имело место сочетание абдоминального ожирения (АО), АГ и атерогенной дислипотеинемии (ДЛП). В дальнейшем у этих пациентов МС развивался по гипертоническому варианту с формированием стойкой АГ.

В клинической картине у 141 больного (2-я группа) наряду с АО и ДЛП преобладали нарушения углеводного обмена. В дальнейшем у пациентов этой группы констатировали диабетический вариант течения МС с развитием СД-2.

У 305 больных (3-я группа) отмечался комбинированный вариант течения МС. В этой группе пациентов с АО присутствовали нарушения углеводного, липидного обмена и АГ. При этом СД-2 и АГ формировались параллельно.

По нашим данным, при различных вариантах течения МС частота развития кардиocereбральных осложнений не одинакова, так, у 20 (10,6%) больных 1-й группы течение МС осложнилось развитием ИМ, а у 21 (11,2%) — ИГМ. Среди больных с диабетическим вариантом МС ИМ был диагностирован у 19 (13,4%), а ИГМ — у 18 (12,7%) обследованных. В группе лиц с комбинированным сценарием развития МС ИМ был верифицирован у 58 (19%), а ИГМ — у 43 (14,1%) пациентов.

Для построения прогноза развития ИМ нами была использована выборка больных с МС из 552 пациен-

тов. Из них 1-ю группу составили 455 пациентов с неосложненным течением синдрома, 2-ю — 97 больных, у которых течение МС осложнилось развитием ИМ на протяжении 7-летнего периода наблюдения.

В уравнение прогнозирования ИМ вошло 10 признаков, которые, по сути, являются предикторами развития этого грозного кардиального осложнения.

Уравнение прогнозирования ИМ представляло следующее равенство:

$$G(x) = 1,14X_1 + 6,1X_2 + 0,02X_3 - 0,13X_4 + 0,9X_5 + 0,7X_6 + 0,02X_7 + 0,2X_8 + 0,01X_9 - 1,3X_{10},$$

где X_1 — гликемия натощак, X_2 — неспецифические изменения зубца Т (ВЭМ), X_3 — количество желудочковых экстрасистол (ХМ ЭКГ), X_4 — максимальная частота сердечных сокращений (ВЭМ), X_5 — уровень ангиотензина I сыворотки крови, X_6 — уровень азота мочевины сыворотки крови, X_7 — САД, X_8 — фракция выброса (ЭхоКГ), X_9 — количество тромбоцитов, X_{10} — лечение нарушений углеводного обмена.

При значении $G(x) \geq 41,7$ у больного прогнозируется высокий риск развития ИМ, при $G(x) < 41,7$ — риск развития ИМ незначительный. Доля случаев правильной классификации в группе неосложненного течения МС составила 95,3%, в группе с развитием ИМ — 89,3%, при этом суммарная прогностическая корректность классификации равнялась 92,3%. Специфичность метода для больных с неосложненным течением симптомокомплекса составила 98,1%, чувствительность — 95,3%, в то время как у больных с МС с развитием ИМ эти показатели были 76,1 и 89,3% соответственно.

Проверка прогноза развития ИМ осуществлялась на контрольной группе из 40 больных (у 18 из них течение МС осложнилось развитием ИМ, у остальных 22 — было констатировано неосложненное течение симптомокомплекса). Доля случаев правильной классификации в группе контроля с развитием ИМ составила 90,9%, в группе контроля с неосложненным течением МС — 94,4%. Специфичность метода для пациентов с неосложненным течением МС в группе контроля достигала 95,2%, чувствительность — 90,9%, а для больных с развитием ИМ — 89,4 и 94,4% соответственно.

Для построения решающего правила прогнозирования развития мозгового инсульта у больных с МС нами была использована выборка из 537 пациентов. Из них одну группу составили 455 больных с неосложненным течением МС, другую — 82 пациента, у которых течение синдрома осложнилось развитием ишемического инсульта на протяжении 7-летнего периода наблюдения. Всего в уравнение прогноза были включены 12 ведущих признаков с наибольшими весовыми коэффициентами, которые, по нашему мнению, также

являются предикторами развития церебральных осложнений у больных с МС.

Уравнение прогнозирования ИГМ выглядело следующим образом:

$$G(x) = 0,27X_1 + 0,23X_2 + 0,3X_3 + 8,0X_4 + 0,02X_5 + 0,09X_6 + 0,16X_7 + 2,7X_8 + 2,1X_9 + 3,3X_{10} - 0,66X_{11} - 0,67X_{12},$$

где X_1 — гликемия натощак, X_2 — постприандиальная гликемия, X_3 — уровень альдостерона в сыворотке крови, X_4 — величина диастолической толщины задней стенки левого желудочка (ЭхоКГ), X_5 — количество предсердных экстрасистол (ХМ ЭКГ), X_6 — количество желудочковых экстрасистол (ХМ ЭКГ), X_7 — САД, X_8 — наличие атеросклеротических изменений внутренней сонной артерии (УЗТС БЦА), X_9 — наличие атеросклеротических изменений передней мозговой артерии (УЗТС БЦА), X_{10} — наличие атеросклеротических изменений средней мозговой артерии (УЗТС БЦА), X_{11} — лечение АГ, X_{12} — лечение нарушений углеводного обмена.

При значении $G(x) \geq 58,1$ прогнозируется высокий риск развития ИГМ, при $G(x) < 58,1$ — риск развития ИГМ незначительный. Доля случаев правильной классификации в группе неосложненного течения МС составила 96,8, а в группе с развитием мозгового инсульта — 87,8%. Суммарная прогностическая корректность классификации — 92,3%. Специфичность метода для пациентов с неосложненным течением МС достигала 98,5%, чувствительность — 96,8%, для больных МС с развитием мозгового инсульта — 76,3 и 87,8% соответственно.

Для проверки решающего правила прогнозирования развития ишемического инсульта была использована контрольная группа из 38 больных (у 16 из них течение МС осложнилось развитием ИГМ, у остальных 22 — было констатировано неосложненное течение симптомокомплекса). Доля случаев правильной классификации в группе контроля с неосложненным течением МС составила 87,5%, в группе контроля с развитием мозгового инсульта — 93,8%. Специфичность метода для пациентов с неосложненным течением МС в группе контроля достигала 95,4%, а для больных с развитием ИГМ — 83,3%, чувствительность — 87,5 и 93,8% соответственно.

По нашему мнению, абсолютная величина результата уравнения является стратификационным показателем кардиоваскулярного риска (СПКВР). Абсолютное значение СПКВР $< 41,7$ предполагало неосложненное течение МС (незначительный риск развития кардиальных осложнений), а СПКВР $> 41,7$ — течение МС с последующим развитием ИМ (высокий риск развития кардиальных осложнений). Данные СПКВР для прогнозирования развития ИГМ свидетельствовали о том, что абсолютное его значение $< 58,1$ соответствует незначительному риску развития мозгового инсульта (не-

осложненное течение МС), а $\geq 58,1$ — высокому риску развития ИГМ (осложненное течение МС). Схожесть патогенетических механизмов формирования, прогнозирования и стратификации как кардиальных, так и церебральных осложнений у больных с МС позволила нам сформулировать единые (универсальные) алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий для данной категории пациентов.

Динамическое наблюдение пациентов с незначительным риском развития кардиocereбральных осложнений может ограничиваться наблюдением за ними с ежегодным проведением антропометрических исследований, оценкой состояния углеводного, липидного обменов, а также выполнением ЭКГ, ЭхоКГ и нагрузочных проб. Осуществление ХМ ЭКГ и УЗТС БЦА целесообразно при появлении показаний к ним (наличие аритмий, мозговой симптоматики). Профилактические мероприятия, наряду с немедикаментозной терапией (диетические мероприятия, оптимизация физических нагрузок и отказ от вредных привычек), должны включать назначение минимальных доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) для достижения целевых уровней АД. Коррекция АО, нарушений углеводного и липидного обмена проводится только при неэффективности проведения немедикаментозных лечебных мероприятий.

При высоком риске развития кардиocereбральных осложнений динамическое наблюдение должно осуществляться не реже 1 раза в полгода и включать обязательное выполнение ХМ ЭКГ, УЗТС БЦА, исследование реологических свойств крови, определение уровня ангиотензина I, альдостерона, а также показателей азотовыделительной функции почек. При наличии показаний возможно проведение мультиспиральной компьютерной томографии венечных артерий сердца и/или коронарографического исследования, ангиографии мозговых артерий. Профилактические мероприятия, наряду с немедикаментозными методами, должны включать обязательный прием дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота) и лекарственных препаратов, направленных на коррекцию ведущих компонентов МС: антигипертензивные (монотерапия и/или низкодозовая/полнодозовая комбинированная), гиполипидемические (статины, при их неэффективности — эзетимиб, фибраты) и гипогликемические (метформин или акарбоза) средства. Медикаментозную коррекцию АО целесообразно осуществлять при ИМТ > 27 и неэффективности проведения немедикаментозных мероприятий.

Результаты исследования клинической картины течения (эволюции) МС позволили нам предложить подходы к терапии пациентов с различными вариантами течения МС. Так при гипертоническом сценарии развития полиметаболических нарушений (АО, АГ, ДЛП) больным одновременно с изменением образа жизни назначается гипотензивная и гиполипидемическая терапия. Для достижения целевых уровней АД показано при-

менение иАПФ, при недостижении целевого уровня АД в течение 1–1,5 мес — комбинация с другим препаратом, в частности тиазидоподобным диуретиком индапамид-ретардом. При неэффективности применения немедикаментозных методов лечения в течение 3 мес для снижения массы тела назначают препараты для коррекции АО (орлистат). При повышении уровня триглицеридов показано назначение фибратов, при гиперхолестеринемии — статинов. При диабетическом варианте течения МС (АО, ДЛП) при неэффективности немедикаментозных методов лечения (в течение 3 мес) больным необходимо назначение антигипергликемической (метформин и/или акарбоза), гиполипидемической (статины или фибраты по показаниям) терапии, а также препаратов, направленных на снижение массы тела. При комбинированном варианте течения МС, наряду с немедикаментозными методами лечения, целесообразно назначение препаратов, направленных на все ведущие компоненты МС. Гипотензивная терапия должна включать монотерапию иАПФ или низкодозовое / полnodозовое комбинированное лечение, гиполипидемическая — фибраты и/или статины по показаниям. Для снижения уровня гликемии целесообразно назначение метформина и/или акарбозы. Медикаментозная коррекция АО должна проводиться больным с ИМТ > 27 при неэффективности немедикаментозной терапии.

Заключение

Результаты исследования показали, что обработка клинико-инструментальных данных больных с МС, полученных с помощью доступных в клинической

практике методов исследования (общеклинические и биохимические исследования крови, определение уровня гормонов коры надпочечников, ЭхоКГ, ВЭМ, ХМ ЭКГ, УЗТС БЦА), позволяет на основе многомерной статистики математически обосновать риск развития кардиоцеребральных осложнений.

Предикторами развития ИГМ у пациентов с МС служат отказ от коррекции уровня АД, несоблюдение диеты, курение, АО, состояние углеводного и липидного обмена, гипертрофия миокарда левого желудочка, предсердная экстрасистолия, наличие атеросклеротических изменений в брахиоцефальных артериях по данным УЗТС. Применение прогностической формулы, включающей названные признаки, позволяет определить вероятность развития мозгового инсульта с точностью до 87,8 %.

Вероятность возникновения ИМ у пациентов с МС зависит от сочетания таких признаков, как уровень глюкозы в крови натощак, наличие желудочковой экстрасистолии, изменения зубца «Т», выявляемые при нагрузочных пробах, величина САД, количество тромбоцитов, активность ангиотензина I сыворотки крови, состояние насосной функции миокарда, осуществление мероприятий по коррекции гликемии. С помощью прогностической формулы, включающей названные выше признаки, можно определить вероятность развития ИМ с точностью до 89,3 %.

Лечебно-диагностические алгоритмы, разработанные на основании СПКВР, позволяют дать обоснованные рекомендации по целенаправленной профилактике кардиоцеребральных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. М., 2009.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva; World Health Organization; 1998. WHO document WHO/NUT/NCD/98.1. Available from: URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1_\(p1-158\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1_(p1-158).pdf) and URL: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/>
4. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления. Врач 2006;(11):8–13.
5. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. Сердце 2005;4(5):236–43.
6. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
7. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001;9(2):56–60.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. Consilium Medicum 2005; 7(9):3–10.
9. Гельфанд И.М. Вопросы кибернетики: Задачи медицинской диагностики и прогнозирования с точки зрения математики. М., 1985.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: МедиаСфера, 1998.