



УДК [616.379 – 008.64 : 616.61] : 616.1 – 071(476.2)

Василькова О.Н.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Vasilkova V.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Диагностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек

Diagnostic significance of the level of brain natriuretic peptide
and its N-probrain natriuretic peptide in patients with diabetes
type 2 and chronic kidney disease

Резюме

В соответствии с действующими рекомендациями, определение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (N-proBNP) является неотъемлемым критерием диагностики и оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН). Повышенные уровни BNP и N-proBNP были найдены у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). В данной работе мы оценили уровни BNP и N-proBNP в плазме крови у пациентов с СД 2 и ХБП без выраженных симптомов ХСН.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек.

Abstract

Determination of the level of brain natriuretic peptide (BNP) and N-probrain natriuretic peptide (N-proBNP) provides valuable prognostic information on short and long-term mortality in patients with chronic heart failure (CHF). The increased plasma N-proBNP and BNP levels were found in patients with diabetes type 2. We assessed the levels of BNP and N-proBNP as prognostic markers of the risk of CHF in diabetic patients with CKD.

Keywords: natriuretic peptide, heart failure, diabetes mellitus, chronic kidney disease.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа является третьей причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) после артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Несмотря на достигнутые за последние 20 лет успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН продолжает оставаться клинической проблемой, далекой

от окончательного решения. К значительному ухудшению прогноза при ХСН приводят повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что является одним из грозных осложнений сахарного диабета (СД) – хронической болезнью почек (ХБП). В соответствии с действующими рекомендациями, определение уровней BNP и N-proBNP является неотъемлемым критерием диагностики и оценки тяжести ХСН [2]. Тем не менее, на сегодняшний момент диагностическая значимость BNP и N-proBNP в развитии миокардиальной дисфункции при СД 2 и ХБП окончательно не установлена.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни BNP и N-proBNP в плазме крови у пациентов с СД 2 и ХБП без выраженных симптомов ХСН.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 157 пациентов с СД 2 в возрасте от 23 до 86 лет, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ г. Гомеля. Контрольную группу составили 80 пациентов без СД, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. В ходе исследования из основной группы с СД 2 были выделены 5 подгрупп в зависимости от стадии ХБП [3]: первая подгруппа (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м²) включала 45 человек, во 2-ю подгруппу (>60 СКФ <90 мл/мин/1,73м²) вошли 35 пациентов, 3-я подгруппа (>30 СКФ <60 мл/мин/1,73м²) – 38 пациентов, 4-я подгруппа (>15 СКФ <30 мл/мин/1,73м²) – 20 пациентов и 5-я подгруппа (СКФ <15 мл/мин/1,73м²) – 19 пациентов. Критериями исключения из исследования были: острый инфаркт миокарда, пороки сердца с нарушением гемодинамики, постоянная форма фибрилляции предсердий, дыхательная недостаточность.

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), уровней BNP и N-proBNP, цистатина С в сыворотке крови. Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета СКФ по формуле СКД-EPI, определения альбуминурии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов с СД 2 и группы контроля приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной группы и группы контроля, Ме [25; 75]

Показатель	Основная группа, n=157	Группа контроля, n=80
Возраст, годы	58,00 [44,00; 66,00]	54,00 [43,00; 64,00]
Пол, мужчины (%)	36,3	41
Длительность СД, годы	13,00 [7,00; 20,00]	–
Индекс массы тела, кг/м ²	30,34 [25,68; 35,25]	29,44 [24,53; 34,27]
Систолическое АД, мм рт. ст.	132,00 [120,00; 150,00]	129,00 [118,00; 146,00]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,00 [80,00; 90,00]	80,00 [80,00; 90,00]
HbA _{1c} , %	7,00 [6,00; 8,00]*	4,70 [4,20; 5,0]
Общий холестерин, ммоль/л	5,11 [4,41; 5,91]	4,90 [4,10; 5,45]
Триглицериды, ммоль/л	1,33 [0,94; 2,29]	1,50 [1,15; 1,75]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,97 [2,49; 3,63]	2,00 [1,59; 2,36]
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,77 [0,48; 1,22]	0,70 [0,42; 1,50]

Окончание таблицы

Креатинин, мкмоль/л	83,00 [69,00; 105,00]*	73,00 [63,00; 84,75]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	71,20 [59,00; 94,25]*	91,20 [69,00; 104,75]
Альбуминурия, мг/л	47,50 [24,11; 84,26]*	20,60 [17,13; 24,07]
Цистатин С, мг/л	1,07 [0,94; 1,18]	1,03 [0,83; 1,21]
N-proBNP, нг/л	442,35 [258,82; 625,87]*	107,00 [35,60; 225,30]
BNP, пг/мл	25,70 [13,12; 51,80]*	18,25 [12,22; 24,28]

Примечание:

* достоверность показателей между основной группой и группой контроля $p < 0,05$.

Обследовано 157 пациентов с СД 2 (57 мужчин и 100 женщин) в возрасте 58,00 [43,00; 64,00] лет и 80 пациентов группы контроля. Обе группы были сопоставимы по возрасту, массе, липидному спектру, цистатину С. Были получены достоверные различия по уровню креатинина, СКФ, уровню BNP и уровню N-proBNP. Мы предполагаем, что повышение уровней BNP и N-proBNP при СД 2 при отсутствии симптомов ХСН может быть связано с субклинической формой диабетической кардиомиопатии или присутствием безболевого ишемии миокарда.

Для оценки уровней BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 и ХБП мы выделили 5 подгрупп по уровню СКФ (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика уровней BNP и N-proBNP у исследуемой группы в зависимости от стадии ХБП, Ме [25; 75]

Показатель	Основная группа, n=157					P
	ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	
N-proBNP, нг/л	37,6 [25,9; 53,3]	48,1 [31,1; 18,7]	222,3 [115,2; 521,2]	247,0 [164,4; 364,8]	670,8 [499,0; 1228,1]	0,008
BNP, пг/мл	12,5 [8,2; 21,5]	27,7 [17,3; 50,3]	27,7 [20,2; 56,6]	36,4 [33,0; 83,1]	58,45 [47,4; 69,4]	0,01

Как видно из данных табл. 2, медиана N-proBNP и BNP у пациентов с СД 2 линейно возрастала при увеличении стадии ХБП: от 37,6 [25,9; 53,3] при ХБП 1-й стадии до 670,8 [499,0; 1228,1] при ХБП 5-й стадии (p ANOVA = 0,008) и 12,5 [8,2; 21,5] при ХБП 1-й стадии до 58,45 [47,4; 69,4] при ХБП 5-й стадии (p ANOVA = 0,01) соответственно.

Множественный регрессионный анализ по изучению влияния возраста, HbA1c, липидного спектра, цистатина С на уровни BNP и N-proBNP выявил достоверную связь N-proBNP с возрастом, креатинином и цистатином С ($p < 0,05$) и BNP с возрастом и креатинином ($p < 0,05$), тем самым подтверждая определяющую роль почек, в частности креатинина и цистатина С, в качестве факторов развития так называемого кардиоренального синдрома у пациентов с СД 2. При этом достоверной связи между уровнями HbA1c, триглицеридов и холестерина ЛПОНП выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3, 4).

Таблица 3

Множественный линейный регрессионный анализ N-proBNP со значимыми факторами

Фактор	B	P	95% CI
Возраст, лет	-0,721	0,001	-1,141; -0,304
HbA1c, %	-0,042	0,783	-0,368; 0,279
Креатинин, мкмоль/л	0,053	0,025	-0,074; 1,134
Триглицериды, ммоль/л	-0,314	0,275	-0,8670; 0,252
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,173	0,694	-0,714; 1,064
Цистатин С, мг/л	0,321	0,033	0,028; 0,619

Диагностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек

Таблица 4
Множественный линейный регрессионный анализ BNP со значимыми факторами

Фактор	B	P	95% CI
Возраст, лет	8,961	0,045	0,219; 17,716
HbA1c, %	0,113	0,400	-0,163; 0,396
Креатинин, мкмоль/л	0,075	0,012	-0,364; 0,415
Триглицериды, ммоль/л	-0,295	0,399	-1,006; 0,414
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,481	0,381	-0,641; 1,619
Цистатин С, мг/л	-0,006	0,962	-0,272; 0,260

В настоящее время показано, что повышение плазменных уровней натрийуретических гормонов взаимосвязано с увеличением смертности пациентов от любых причин [4]. Тем не менее, остаются противоречивыми результаты исследований, посвященных использованию натрийуретических гормонов в целях диагностики бессимптомной дисфункции ЛЖ и начальных стадий ХСН [5]. В Беларуси исследования натрийуретических гормонов ограничены малым числом наблюдений. Остаются недостаточно изучены уровни BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 и ХБП. Не доказана и экономическая целесообразность скринингового использования натрийуретических гормонов для выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ у пациентов с СД 2. Неизвестна оптимальная необходимая частота определений данных маркеров и тактика дальнейшего ведения пациентов с повышенными показателями указанных гормонов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой концентрации N-proBNP и BNP у пациентов с СД 2, чем у пациентов без СД. Выявленная достоверная ассоциация BNP с уровнем креатинина, а N-proBNP и с уровнем цистатина С доказывает несомненную роль почек в развитии кардиоренального синдрома у пациентов с СД 2.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. MacDonald MR., Petrie MC., Hawkins N., Petrie J., Fisher M., McKelvie R., Aguilar D., Krum H., McMurray J. (2008) Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *European Heart Journal*, no 29, pp. 1224–1240.
2. Braunwald E. (2013) Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, vol. 1, no 1, pp. 112–126.
3. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD) (2009) *Kidney International*, vol. 73, suppl. 113, pp. 121–130.
4. Wang T.J., Larson M.G., Keyes M.J., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S. (2007) Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation*, no 115, pp. 1345–1353.
5. McKie P.M., Rodeheffer R.J., Cataliotti A., Martin F.L., Urban L.H., Mahoney D.W., Jacobsen S.J., Redfield M.M., Burnett J.C. (2006) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide. Biomarkers for Mortality in a Large Community-Based Cohort Free of Heart Failure. *Hypertension*, vol. 47, no 5, pp. 874–880.