

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.С. Крутиков¹, В.А. Цветков¹, С.И. Чистякова¹, Р.О. Акаев²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

²ГБУ «Грозненская центральная районная больница» Минздрава России, Грозный, Россия

Цель: изучить уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с сахарным диабетом 2 типа с диастолической дисфункцией и при различных типах ремоделирования левого желудочка. **Материалы и методы:** обследовано 256 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, имевших умеренную артериальную гипертензию (АГ) и без клинических признаков хронической сердечной недостаточности. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту и полу с обследуемыми больными. Всем пациентам определяли концентрацию мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови. Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии в В- и М-режимах по стандартной методике. **Результаты:** выявлено, что у пациентов с СД 2 типа и диастолической дисфункцией концентрация BNP составила 156 (84; 228) пг/мл, у больных без нарушений диастолического наполнения — 24 (12; 38) пг/мл. Наиболее высокие показатели BNP были выявлены в подгруппе больных с рестриктивным типом трансмитрального потока. Также показатели BNP были выше в группе больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). **Заключение:** у всех пациентов с СД 2 типа и сопутствующей умеренной АГ даже при отсутствии клинических признаков ХСН отмечается повышение уровня BNP по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие значения BNP наблюдались у больных, имевших тяжёлую диастолическую дисфункцию и неблагоприятные варианты ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(3):56-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-56-61

Контактное лицо: Владимир Александрович Цветков, vlatstvetkov@gmail.com

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF NATRIURETIC PEPTIDES IN DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

E.S. Krutikov¹, V.A. Tsvetkov¹, S.I. Chistyakova¹, R.O. Akaev²

¹S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²Grozny Central District Hospital, Grozny, Russia

Objective: of article was to study the level of cerebral natriuretic peptide in patients with type 2 diabetes mellitus with diastolic dysfunction and with various types of left ventricular remodeling. **Materials and methods:** 256 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) who had moderate arterial hypertension (AH) and no clinical signs of chronic heart failure were examined. The control group consisted of 30 practically healthy persons, comparable in age and sex with the examined patients. All patients were determined the concentration of brain natriuretic peptide (BNP) in blood plasma. The structural and functional parameters of the heart were determined by echocardiography in B- and M-modes according to the standard technique. **Results:** in patients with type 2 diabetes and diastolic dysfunction, the BNP concentration was 156 (84; 228) pg / ml, in patients without diastolic filling disorders — 24 (12; 38) pg / ml. The highest BNP values were found in the subgroup of patients with a restrictive type of transmitral flow. Also, BNP values were higher in the group of patients with concentric and eccentric left ventricular (LV) hypertrophy. **Conclusion:** in all patients with type 2 diabetes and concomitant moderate hypertension, even in the absence of clinical signs of CHF, there is an increase in the BNP level compared to the control

group. The highest BNP values were observed in patients with severe diastolic dysfunction and unfavorable variants of LV remodeling.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, brain natriuretic peptide, chronic heart failure

For citation: Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O. Clinical significance of the determination of natriuretic peptides in diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):56-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-56-61

Corresponding author: Vladimir A. Tsvetkov, vlatstvetkov@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одно из наиболее частых, однако малоизученных осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа. По результатам различных клинических исследований распространённость ХСН при СД очень вариабельна (от 4 до 30-40%). Такие противоречивые эпидемиологические данные могут быть объяснены преобладанием фенотипа ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) в этой популяции, сложностью его клинической диагностики у лиц в старших возрастных группах, при ожирении и других коморбидных состояниях, часто встречающихся у данной категории пациентов. С другой стороны, сочетание СД 2 типа и ХСН оказывает крайне неблагоприятное влияние на течение заболевания, трудоспособность и прогноз для таких больных [1,2]. Таким образом, актуальной задачей современной кардиологии и диабетологии является разработка надёжных диагностических критериев для своевременного выявления и оценки тяжести сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа.

Традиционно в отечественной медицинской практике для диагностики ХСН используются клинические симптомы, интерпретация которых зачастую затруднена при многочисленных осложнениях СД, а также эхокардиография (ЭхоКГ). При этом, учитывая высокую частоту СНсФВ у этих больных и сложность адекватной ультразвуковой оценки диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), во многих случаях отмечается как гипер- так и гиподиагностика данного синдрома при СД 2 типа [3]. В связи с этим большой интерес представляет поиск лабораторных маркеров ХСН. В последние годы, согласно клиническим рекомендациям для установления диагноза ХСН, помимо типичных симптомов и обследования, целесообразно лабораторное определение уровня натрийуретических пептидов, среди которых наиболее изучены мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4,5]. Однако попытка выработать универсальные диагностические значения BNP или NT-proBNP для ХСН особых успехов не принесла. Был выявлен целый

ряд факторов, оказывающих существенное влияние на их уровни, многие из которых распространены в популяции больных с СД: ожирение, нарушение функции почек, инсулинорезистентность, инсулинотерапия и др. [6,7].

На сегодняшний день для практических целей используется понятие «точки разделения» по уровню BNP и NT-proBNP при ХСН. Для BNP такой границей является концентрация 100 пг/мл: значения показателя ниже этого уровня позволяют считать ХСН маловероятной. Высокая её вероятность предполагается, когда данный уровень превышает 500 пг/мл [4]. Диагностическая ценность и конкретные значения BNP или NT-proBNP при СНсФВ остаются дискуссионными [8]. Кроме того, появились данные о прогностической роли уровней BNP или NT-proBNP, а также значимости их определения для диагностики различных вариантов поражения миокарда [4,5].

Цель исследования —изучить уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с сахарным диабетом 2 типа с диастолической дисфункцией и при различных типах ремоделирования левого желудочка.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 256 больных с СД 2 типа, имевших умеренную артериальную гипертензию (АГ). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Критериями не включения в исследование были наличие в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии, клапанных и воспалительных заболеваний сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, постоянная форма трепетания или фибрилляции предсердий, морбидное ожирение, снижение функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²), ХСН III-IV функционального класса по NYHA (1984), инсулинотерапия, систолическая дисфункция ЛЖ.

Данное исследование соответствует положениям Хельсинской декларации и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №5 от 07.05.2019 г.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Больные с СД 2 типа и АГ (n = 244)
Возраст, лет	58,5±3,5
Женщины, %	59
Мужчины, %	41
Индекс массы тела, кг/м ²	34,1±1,5
Длительность СД, лет	5,2±1,8
Длительность АГ, лет	5,9±1,7
HbA1c, %	7,8 (7,2; 8,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	71,5 (64,1; 78,3)

Таблица 2

Морфофункциональные показатели диастолической функции левого желудочка

Показатель	Пациенты с СД 2 типа с диастолической дисфункцией (n = 209)	Пациенты с СД 2 типа без диастолической дисфункции (n = 47)	Контроль (n = 30)	Достоверность
Е, м/с	0,6 (0,58; 0,62)	0,72 (0,7; 0,78)	0,75 (0,72; 0,79)	Р 1-2 = 0,042 Р 2-к = 0,053 Р 1-к = 0,039
А, м/с	0,72 (0,65; 0,74)	0,58 (0,57; 0,6)	0,52 (0,5; 0,54)	Р 1-2 = 0,04 Р 2-к = 0,051 Р 1-к = 0,037
Е/А	0,83 (0,82; 0,84)	1,24 (1,22; 1,3)	1,45 (1,4; 1,47)	Р 1-2 = 0,038 Р 2-к = 0,052 Р 1-к = 0,036
Е/е	14 (12; 16)	7 (6; 8)	6 (5; 7)	Р 1-2 = 0,031 Р 2-к = 0,064 Р 1-к = 0,029
ДЗЛК	15 (14; 16)	10 (9; 11)	9 (8; 10)	Р 1-2 = 0,034 Р 2-к = 0,059 Р 1-к = 0,032

Примечание: Е — скорость раннего диастолического потока; А — максимальную скорость потока предсердной систолы; е — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу; ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах; Р 1-2, Р 2-к, Р 1-к — сравнение показателей между группами пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ и без неё, группами пациентов и контролем.

Концентрацию BNP определяли на оборудовании фирмы Immulite 2000 Siemens (Германия) методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа. Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии на аппарате Philips EPIQ 5 (Нидерланды) в В- и М-режимах по стандартной методике [9].

Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Использовали методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись, как n — коли-

чество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ), при описании признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану (Me), 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных — частоту и долю в процентах). Критерий Крускала-Уоллиса (критерий H) применялся для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. При проведении сравнений уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты

Основные демографические, антропометрические и анамнестические сведения о пациентах, включенных в исследование, даны в табл. 1.

Всем пациентам было выполнено ЭхоКГ исследование по стандартной методике. Для оценки систолической функции больного проведена оценка фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. У всех пациентов визуально отсутствовали зоны нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. При этом ФВ ЛЖ в группе пациентов с СД 2 типа составила 59% (55; 61), в группе контроля — 64% (62; 66), $p > 0,05$. Диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ была выявлена у 82 % больных (209 человек) (табл. 2).

У пациентов с СД 2 типа и умеренной АГ нами был исследован уровень BNP в зависимости от наличия диастолической дисфункции. Выявлено, что у пациентов с диастолической дисфункцией концентрация BNP составила 156 (84; 228) пг/мл, у больных без нарушений диастолического наполнения — 24 (12; 38) пг/мл, $p = 0,026$. У обследованных больных варианты диастолической дисфункции ЛЖ распределялись следующим образом: ригидный тип выявлен у 58%,

псевдонормальный тип определялся у 31%, рестриктивный тип — у 11% пациентов.

При изучении уровня BNP в зависимости от типа диастолической дисфункции получены результаты, представленные в табл. 3.

Таким образом, наиболее высокие показатели BNP были выявлены в подгруппе больных с рестриктивным типом трансмитрального потока.

При определении степени гипертрофии ЛЖ у больных с СД 2 типа и умеренной АГ были получены следующие результаты (табл. 4).

Таким образом, было выявлено, что у 71% (182 человека) пациентов с СД 2 типа и АГ определяется ГЛЖ.

При изучении типов ремоделирования ЛЖ у больных с СД 2 типа и умеренной АГ наблюдались все четыре геометрические модели, предложенные классификацией. Среди обследованных пациентов у наибольшего числа лиц наблюдалось ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии — 59 % (107 человек). Частота эксцентрической гипертрофии ЛЖ составила 32 % (58 человек), концентрическое ремоделирование выявлено у 7% (8 человек), нормальная геометрия ЛЖ определялась у 2% пациентов (4 человека).

Таблица 3

Уровень BNP в зависимости от типа диастолической дисфункции

Показатель	Ригидный тип (n = 121)	Псевдо-нормальный тип (n = 65)	Рестриктивный тип (n = 23)	Достоверность
Уровень BNP	78 (44; 92)	142 (134; 178)	196 (162; 244)	P 1-2 = 0,036 P 2-3 = 0,042 P 1-3 = 0,032

Примечание: P 1-2, P 2-3, P 1-3 — сравнение показателей между группами пациентов с различными типами диастолической дисфункции.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ, характеризующие гипертрофию левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа и умеренной гипертензией

Показатель	Пациенты с СД 2 типа и АГ (n = 256)	Контроль (n = 30)	Достоверность
Задняя стенка ЛЖ, см	1,2 (1,0; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)	P = 0,042
Межжелудочковая перегородка, см	1,2 (1,1; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)	P = 0,042
Масса миокарда ЛЖ, г	292 (254; 318)	220 (216; 228)	P = 0,033
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	142 (128; 154)	102 (98; 108)	P = 0,031
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,48 (0,42; 0,52)	0,36 (0,34; 0,38)	P = 0,044

Таблица 5

Уровень BNP в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Показатель	Нормальная геометрия ЛЖ (n = 4)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n = 8)	Концентри-ческая гипертрофия ЛЖ (n = 107)	Эксцентрическая гипертро-фия ЛЖ (n = 58)	Достоверность
Уровень BNP	24 (18; 32)	62 (44; 78)	156 (122; 184)	172 (146; 244)	Р 1-2 = 0,044 Р 1-3 = 0,038 Р 1-4 = 0,036 Р 2-3 = 0,041 Р 2-4 = 0,04 Р 3-4 = 0,047

Примечание: Р 1-2, Р 1-3, Р 1-4, Р 2-3, Р 2-4, Р 3-4 — сравнение показателей между группами пациентов с различными типами ремоделирования ЛЖ.

При изучении уровня BNP в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ были получены данные, представленные в табл. 5.

Таким образом, наиболее высокие показатели BNP были выше в группе больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка. Наиболее высокий уровень BNP выявлен при эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

Обсуждение

Данные многих популяционных исследований указывают на крайне неблагоприятное влияние сопутствующего СД 2 типа на развитие и прогрессирование ХСН [1,2]. Таким образом, своевременная диагностика нарушений функции сердца у данной категории больных приобретает критическую значимость. При этом значимость клинических признаков на ранних стадиях ХСН в этой ситуации весьма низка из-за сопутствующих осложнений СД, приоритетное диагностическое значение в данном случае имеют ЭхоКГ и плазменные уровни BNP или NT-proBNP. Однако ультразвуковые и лабораторные критерии диагностики СНсФВ в настоящее время остаются до конца неопределёнными [8, 9].

В настоящем исследовании у всех больных с СД 2 типа в сочетании с умеренной АГ без клинических признаков ХСН отмечался более высокий уровень BNP по сравнению с группой здоровых лиц. Также получены данные о наличии прямой связи между повышением содержания BNP и прогностически неблагоприятными вариантами диастолической дисфункции и нарушениями геометрии ЛЖ при СД 2 типа. Так, наиболее высокие значения плазменной концентрации BNP наблюдались у больных с псевдонормальным и рестриктивным типом нарушения расслабления миокарда, а также

концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ. При этом различий в обследованных группах больных по полу, возрасту, индексу массы тела — факторам, оказывающим существенное влияние на уровни натрийуретических пептидов, — не было. То есть результаты данного исследования позволяют рассматривать повышение уровня BNP не только как диагностический критерий поздних стадий ХСН с систолической дисфункцией, но и как независимый маркер тяжести ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушения его диастолической функции при СНсФВ.

Заключение

У всех пациентов с СД 2 типа и сопутствующей умеренной АГ даже при отсутствии клинических признаков ХСН отмечается повышение уровня BNP по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие значения BNP наблюдались у больных, имевших тяжёлую диастолическую дисфункцию ЛЖ (псевдонормальный и ригидный её типы). Также повышение BNP ассоциировано с развитием неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ (концентрической и эксцентрической гипертрофии).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., Anker S.D., Rosano G., Bauersachs J., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehf.1170
2. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., Allen L.A., Chan M., Desai A.S., et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure.* 2019;25(8):584 – 619. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.05.007
3. Кобалава Ж.Д., Ешняязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология.* 2019;59(4):76-87. doi: 10.18087/cardio.2019.4.10253
4. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G., Kozhuharov N., et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-731. doi: 10.1002/ehf.1494
5. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2011;57(2):131-40. doi:10.1016/j.jcc.2011.01.002
6. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Failure Reviews.* 2012;17(1):81-96. doi: 10.1007/s10741-011-9249-z
7. Rorth R., Jhund P.S., Kristensen S.L., Desai A.S., Kober L., Rouleau J.L., et al. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):40-49. doi: 10.1002/ehf.1359
8. Tanase D.M., Radu S., Al Shurbaji S., Baroi G.L., Florida Costea C., Turliuc M.D., et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2629. doi:10.3390/ijms20112629
9. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(4), 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011

Информация об авторах

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Россия, Симферополь E-mail: nephrostar@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5754-4418.

Цветков Владимир Александрович, к.м.н., Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Россия, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-0477-0435 E-mail: vlalstvetkov@gmail.com.

Чистякова Светлана Игоревна, к.м.н., Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Россия, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-3505-2658 E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru.

Акаев Рустам Олхазурович, врач-нефролог, ГБУ «Грозненская центральная районная больница» Минздрава России, Грозный, Россия. ORCID: 0000-0002-3897-8042 E-mail: akaevrustam1975@mail.ru.

Information about the authors

Evgeniy S. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-5754-4418 E-mail: nephrostar@yandex.ru.

Vladimir A. Tsvetkov, PhD, Cand. Sci. (Med.), S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-0477-0435 E-mail: vlalstvetkov@gmail.com.

Svetlana I. Chistyakova, Cand. Sci. (Med.), S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-3505-2658 E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru.

Rustam O. Akaev, Grozny Central District Hospital, Grozny, Russia. ORCID: 0000-0002-3897-8042 E-mail: akaevrustam1975@mail.ru.

Получено / Received: 30.07.2021

Принято к печати / Accepted: 17.08.2021