

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ N-КОНЦЕВОГО ПРОПЕПТИДА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА (NT-proBNP) В ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТОМ

**АРАБИДЗЕ Г.Г.,**

д.м.н., заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, arabidze@mail.ru

**РАЗИКОВА С.Б.,**

аспирант кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, shakhzoda.razikova@mail.ru

В обзоре проведен анализ научных исследований, посвященных клиническому значению показателя N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в определении риска сердечно-сосудистых событий у лиц с преддиабетом. Термин «преддиабет» характеризует промежуточное состояние нарушенной регуляции метаболизма между нормальным гомеостазом глюкозы и сахарным диабетом и отражает высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа в будущем.

Ключевые слова: преддиабет, N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона, гипергликемия.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE HORMONE (NT-proBNP) INDICATOR FOR DETERMINING THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PERSONS WITH PREDIABETES

Arabidze G., Razikova S.

This review analyzes scientific researches of clinical significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide hormone (NT-proBNP) indicator for determining the risk of cardiovascular events in persons with prediabetes. The term «prediabetes» characterizes an intermediate state of metabolism dysregulation between the proper glucose homeostasis and diabetes. It points at the high risk of subsequent developing type 2 diabetes.

Key words: prediabetes, N-terminal pro-brain natriuretic peptide hormone, hyperglycemia.

Введение

Контроль гликемии в течение многих лет был и остается одним из актуальных вопросов при коррекции углеводного обмена при сахарном диабете (СД) и других заболеваниях, ассоциированных с нарушением гликемии. СД признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией, находящейся под наблюдением ООН и национальных систем здравоохранения [1].

Заболеваемость СД растет с каждым годом во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. По данным Росстата, количество пациентов с СД в России к концу 2021 г. составило 5 млн 168,8 тыс. чел. [2].

У пациентов с преддиабетом риск развития СД 2-го типа (СД-2) в 5 раз выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. На сегодняшний день очевидно, что развитие преддиабета сопровождается не только увеличением риска развития СД в дальнейшем, но и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также микроангиопатий.

К факторам, увеличивающим риск сердечно-сосудистых событий у больных с преддиабетом, относятся: инсулинорезистентность, сопровождающаяся артериальной гипертензией и дислипидемией, и

постприанальная гипергликемия. Поэтому очень важно своевременное выявление пациентов из группы риска, диагностика и лечение нарушений углеводного обмена уже на стадии преддиабета. Натрийуретические пептиды, включая натрийуретический пептид В-типа (BNP), являются хорошо зарекомендовавшим себя биомаркером стресса миокарда и прогноза при сердечной недостаточности.

В последнее время все большее внимание уделяется способности натрийуретических пептидов прогнозировать развитие ССЗ и сосудистых осложнений у пациентов с СД. В данном обзоре будет оцениваться клиническая прогностическая полезность аминотерминального (NT) про-BNP для выявления у больных с преддиабетом факторов повышенного риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и смертности.

В настоящее время мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой проBNP (NT-проBNP) широко используются в качестве диагностических биомаркеров сердечной недостаточности и сердечной дисфункции в клинической медицине.

Термин «преддиабет» означает нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак.

NT-проBNP и сердечно-сосудистый риск у лиц с преддиабетом

В основе диагностики нарушений углеводного обмена лежит определение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c). Чаще всего определяют уровень глюкозы в плазме крови натощак. В сомнительных случаях для уточнения состояния углеводного обмена проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). СД диагностируется при уровне глюкозы в венозной плазме $\geq 7,0$ ммоль/л натощак и $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ или в любое время суток (случайное определение). Нарушенная гликемия натощак определяется как уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л и уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки при ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л. В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Нормальным считается уровень HbA1c до $6,0\%$ (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ уровень HbA1c $6,0$ – $6,4\%$ (42–47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможность диагностики СД по уровню глюкозы крови [3]. Термин «преддиабет» характеризует промежуточное состояние нарушенной регуляции метаболизма между нормальным гомеостазом глюкозы и СД и отражает

высокий риск развития СД в будущем [4]. У больных с преддиабетом риск развития СД 2-го типа в 5 раз выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [5]. Лечение пациентов с преддиабетом подразумевает прежде всего модификацию образа жизни (умеренное гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров, простых углеводов и регулярная физическая активность умеренной интенсивности), направленную на снижение массы тела. При неэффективности изменения образа жизни может быть назначена медикаментозная терапия [6].

По прогнозам, общее число больных с преддиабетом во всем мире увеличится примерно до 730 млн чел. к 2045 г. [7], в то время как подгруппа лиц с преддиабетом прогрессирует до СД-2 и имеет право на более агрессивные профилактические мероприятия.

Стратификация риска ССЗ среди пациентов с преддиабетом была сложной задачей. Некоторые эпидемиологические исследования предполагают, что преддиабет связан с ССЗ и смертностью [8]. В свете растущей распространенности преддиабета во всем мире остаются спорными вопросы о том, как использовать ресурсы здравоохранения для ведения пациентов с преддиабетом. Таким образом, биомаркеры, которые помогают идентифицировать подгруппу пациентов с преддиабетом, подверженных повышенному риску ССЗ, необходимы для руководства профилактическими мероприятиями.

Натрийуретические пептиды, включая натрийуретический пептид В-типа (BNP), являются хорошо зарекомендовавшим себя биомаркером стресса миокарда и прогноза при сердечной недостаточности [9].

В последнее время все большее внимание уделяется способности натрийуретических пептидов прогнозировать развитие ССЗ и сосудистых осложнений у лиц с СД [10] и преддиабетом.

В США в клинике Кливленда провели крупное одноцентровое проспективное когортное исследование у стабильных пациентов, проходящих плановую диагностическую коронарографию в связи с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В их анализ были включены 3235 стабильных больных с преддиабетом без острого коронарного синдрома и с документально подтвержденным уровнем сердечного тропонина I $\leq 0,3$ нг/мл. За отдельными лицами наблюдали в течение трех лет после регистрации, чтобы определить возникновение комбинированной конечной точки (МАСЕ), определяемой как смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. За субгруппами также наблюдали в течение пяти лет в отношении смертности от всех причин. Было установ-

лено, что уровни NT-proBNP в плазме крови предсказывают риск развития МАСЕ и смертности независимо от традиционных факторов риска ССЗ, маркеров гликемического контроля и инсулинорезистентности (например, HbA1c и НОМА-IR), статуса ССЗ, сердечной недостаточности, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и применения мочегонных средств. Данные свидетельствуют о том, что количественное определение NT-proBNP даже у лиц без признаков ССЗ, сердечной недостаточности или хронической болезни почек (ХБП) обеспечивает дополнительную прогностическую ценность для стратификации риска у преддиабетиков [11].

При использовании модели пропорционального риска Кокса обнаружено, что уровень NT-proBNP в плазме крови был связан с риском развития инцидента (3-летнего) МАСЕ (4-я квартиль в сравнении с 1-й квартиль, ОР 6,04 [95% ДИ 4,17–8,76], $p < 0,001$) и 5-летним риском смерти (отношение рисков (ОР): 8,64 [95% ДИ 5,78–12,9], $p < 0,001$). Эти ассоциации оставались значимыми после корректировки традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, множества индексов гликемического контроля, ССЗ, ФВЛЖ и приема лекарств (например, диуретиков) (скорректированная ОР для 3-летнего МАСЕ: 2,65 [95% ДИ 1,16–6,05], $p < 0,05$ и скорректированная ОР для 5-летней смертности 3,45 [95% ДИ 1,42–8,39], $p < 0,01$). NT-proBNP значительно улучшил клиническую прогностическую ценность (С-статистика) как для 3-летней МАСЕ, так и для 5-летней смерти при добавлении в модели [11].

Таким образом, среди пациентов со стабильным преддиабетом, проходящих плановое диагностическое кардиологическое обследование, наличие субклинического миокардиального стресса, на что указывают повышенные уровни NT-proBNP, обеспечивает дополнительную клиническую прогностическую ценность в дополнение к существующим факторам риска ССЗ для выявления тех, у кого повышен риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Значит, NT-proBNP может помочь определить подгруппу пациентов с преддиабетом, которым могут быть показаны усиленные глобальные профилактические меры в отношении ССЗ [11].

Так, в Китае провели проспективное исследование, в которое последовательно были включены 8062 пациента с ХСН и нормальной ФВЛЖ. Были измерены исходные уровни NT-proBNP в плазме крови и собраны данные последующего наблюдения за всеми пациентами. Регрессионный анализ Каплана–Мейера и Кокса использовался для оценки риска МАСЕ в соответствии с тертилями NT-proBNP, стратифици-

рованными по уровню глюкозы. За средний период наблюдения (59,13±18,23 мес.) 569 чел. (7,1%) перенесли МАСЕ, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Анализ Каплана–Мейера показал, что высокие уровни NT-proBNP имели значимую связь с МАСЕ у пациентов с преддиабетом или с СД, но не у пациентов с нормогликемией. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что NT-proBNP оставался независимым предиктором МАСЕ у пациентов с известным СД [ОР: 2,56, 95% ДИ: 1,34–4,91] или СД [ОР: 2,34, 95% ДИ: 1,32–4,16]. Более того, добавление NT-proBNP к исходной модели Кокса, включающей традиционные факторы риска, значительно увеличило С-статистический показатель на 0,035 при преддиабете и СД соответственно. Данное исследование показало, что NT-proBNP может хорошо предсказывать худшие исходы у пациентов с дисгликемией, с ХСН и нормальной ФВЛЖ, предполагая, что NT-proBNP может помочь в стратификации риска в этой популяции [12].

Также в Китае 3986 чел., перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу острых коронарных синдромов (ОКС) с нормальной ФВЛЖ были разделены на 4 группы на основе квартильных значений (Q) пикового N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), измеренных во время госпитализации. Медианный уровень общего NT-proBNP составил 337 пг/мл, а медианные значения NT-proBNP в группах Q1–Q4 составили 56 пг/мл, 190 пг/мл, 607 пг/мл, 2706 пг/мл соответственно. Частота серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) сравнивалась в группах с квартилями Q1–Q4 в ходе наблюдения. Был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для выявления независимых прогностических факторов МАССЕ. Кривая эксплуатационных характеристик приемника (ROC) была сформирована для сравнения площади под кривой (AUC) для МАССЕ путем добавления NT-proBNP к шкале риска тромболитизиса при инфаркте миокарда (TIMI). NT-proBNP достоверно положительно коррелировал с пиковыми значениями сердечного тропонина I (сTnI) ($r=0,418$), высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) ($r=0,397$) и конечного диастолического диаметра левого желудочка (LVEDD) ($r=0,075$) ($p < 0,001$). Риски комбинированного МАССЕ (5,6%, 9,1%, 13,0%, 20,1%, $p < 0,001$), смерти от всех причин (1,0%, 2,5%, 4,1%, 8,4%, $p < 0,001$) и нефатального инфаркта миокарда (2,0%, 3,4%, 4,8%, 6,2%, $p < 0,001$) были значительно выше в группах с более высокими квартилями Q. При многофакторном анализе

в группе Q4 отмечено независимое увеличение МАССЕ в 2,2 раза по сравнению с Q1 (ОР: 2,16; 95% ДИ: 1,57–2,99; $p < 0,001$). По сравнению только с оценкой риска по TIM1, TIM1+NT-proBNP показали улучшение AUC: по сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,0008$) и сердечной недостаточности, требующей госпитализации ($p = 0,0017$). У лиц с ОКС, успешным ЧКВ и нормальной ФВЛЖ повышенный уровень NT-proBNP был достоверно связан с неблагоприятными клиническими исходами. Эти результаты позволяют предположить, что NT-proBNP является полезным биомаркером для прогнозирования и стратификации риска в этой популяции [13].

В Мальме (Швеция) провели исследование, в котором изучали взаимосвязь между уровнем глюкозы натощак, эхокардиографией (Эхо-КГ) и биомаркерами (их патофизиологические особенности и прогностические последствия). Исследуемая популяция была получена из подвыборки по Эхо-КГ ($n = 1792$) (2002–2006, $n = 18238$), популяционной программы скрининга, которые принадлежали к заранее определенным когортам по рождению в период с 1921 по 1949 г. Пациенты, которым проводилась Эхо-КГ, были случайным образом выбраны из трех категорий, определенных по базовому уровню глюкозы натощак, то есть с нормальным уровнем глюкозы натощак, сниженным уровнем глюкозы натощак и СД 2-го типа. С учетом использования противодиабетических препаратов выяснилось, что у больных с СД была большая распространенность концентрической гипертрофии левого желудочка сердца (ЛЖ), диастолической дисфункции 2-й или 3-й степени и более высокие концентрации высокочувствительного Тропонина Т (hs-TnT). У пациентов с нарушением уровня глюкозы натощак были самые низкие концентрации NT-proBNP. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) был в первую очередь связан с диастолической функцией у субъектов с гипергликемией. Диастолическая дисфункция ЛЖ была связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, но не обеспечивала дискриминантного улучшения. Концентрическая гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция были более тесно связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с гипергликемией. Высокие концентрации NT-proBNP и hs-TnT предсказывали возникновение сердечно-сосудистых событий вне зависимости от уровня глюкозы в плазме крови натощак. Уровни NT-proBNP, но не hs-TnT, имели более достоверное прогностическое значение в определении риска, по сравнению с традиционными факторами риска, уровнем глюкозы в плазме крови натощак, ЛЖ и/или диастолической дисфункцией. NT-proBNP и hs-TnT были связаны с несколькими эхокардиографическими па-

раметрами, но масштабы эффекта в целом были скромными. На связь между биомаркерами и эхокардиографическими показателями влияла гипергликемия. Уровень глюкозы в плазме крови натощак повлиял на взаимосвязь между субклиническими эхокардиографическими нарушениями, циркулирующими биомаркерами и сердечно-сосудистыми исходами на нескольких этапах в этой когорте практически здоровых пациентов пожилого возраста. Недавно диагностированный СД, но без нарушения уровня глюкозы натощак, был связан с неблагоприятными субклиническими изменениями. Связи между структурными эхокардиографическими нарушениями и концентрациями биомаркеров были сильнее у субъектов с гипергликемией. NT-proBNP, но не эхокардиографические показатели, или hs-TnT, обеспечили существенное прогностическое улучшение по сравнению с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Уровень глюкозы натощак дополнительно изменил прогноз, связанный с эхокардиографическими изменениями, но не с теми, которые предсказываются биомаркерами. Следовательно, уровень глюкозы в плазме крови натощак следует учитывать при оценке маркеров субклинических изменений сердечно-сосудистой системы [14].

В лаборатории фармакологии и экспериментальной терапии медицинского факультета университета Коимбры в Португалии ученые провели исследование, в ходе которого две группы 16-недельных крыс линии Вистар были протестированы в течение 9 недель по протоколу: группа крыс с высоким содержанием сахарозы (Сах.) ($n = 7$), получавшие 35% сахарозы в питьевой воде, по сравнению с контрольной группой на обычном питании ($n = 7$). Модель животных характеризовалась с точки зрения массы тела и гликемического, инсулинемического и липидного профилей.

Для оценки возможных ранних изменений сердца и лежащих в их основе механизмов были изучены следующие параметры: артериальное давление, частота сердечных сокращений, показатели трофики сердца и ЛЖ, а также сывороточный и тканевой белки и/или экспрессия мРНК, маркеров фиброза, гипертрофии, пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, функции эндотелия, воспаления и окислительного стресса. У крыс, получавших Сах., уровень глюкозы в плазме крови был нормальным натощак (ННГ), но с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), сопровождавшейся гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину ($p < 0,01$). Это подтверждало, что данная модель у крыс была преддиабетической. Кроме того, хотя наблюдалась гипертриглицеридемия ($p < 0,05$), ожирение и гипертония отсутствовали. Что касается влияния диеты с Сах. на ткани сердца, данные

результаты показали, что 9 недель такой диеты могут быть связаны с начальными изменениями в сердце, о чем свидетельствуют повышенное соотношение массы ЛЖ к массе тела ($p < 0,01$) и заметная избыточная экспрессия мРНК мозгового натрийуретического пептида (BNP) ($p < 0,01$), а также выраженная тенденция к усилению регуляции других важных медиаторов фиброза, гипертрофии, ангиогенеза и гипогликемии, дисфункции эндотелия и окислительного стресса. Измеренные маркеры воспаления и апоптоза не изменились.

Эта животная модель преддиабета/инсулинорезистентности может быть важным инструментом для оценки раннего воздействия дисметаболизма (гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе с нормогликемией натощак) на сердце без сопутствующих факторов – таких, как ожирение и гипертония. Если гипертрофия ЛЖ уже присутствует, то мозговой натрийуретиче-

ский пептид, по-видимому, является лучшим ранним маркером этого состояния [15].

Заключение

Таким образом, эти результаты позволяют предположить, что среди пациентов со стабильным преддиабетом, которые проходят плановое кардиологическое обследование, наличие субклинического миокардиального стресса, определяемого по повышенным уровням NT-proBNP, добавляет дополнительную клиническую прогностическую ценность к уже существующим факторам риска ССЗ. Это помогает выявить пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Следовательно, NT-proBNP может быть полезен для выделения подгруппы пациентов с преддиабетом, которым могут потребоваться более интенсивные меры профилактики ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Глобальный доклад по диабету // Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2021 г. Публикация от 03.02.2022. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9 // Сахарный диабет. – 2019; 22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
4. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // Сахарный диабет. – 2023; 26 (2S):1-157
5. Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A., Bloomgarden Z.T., Fonseca V. et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia: When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists // *Endocr Pract.* – 2008; 14(7):933–946. <https://doi.org/10.4158/EP.14.7.933>
6. Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Преддиабет: проблемы и пути решения // *Медицинский совет.* – 2021; (12):220–227. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>
7. International diabetes federation. *IDF diabetes atlas - 12th edition*; 2021. P.1-135.
8. Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H.Y., Mai L., Li J. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis // *BMJ.* – 2020; 370: m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>
9. Francis G.S., Felker G.M., Tang W.H. A test in context: critical evaluation of natriuretic peptide testing in heart failure // *J Am Coll Cardiol.* – 2016; 67(3):330–7.
10. Gori M., Gupta D.K., Claggett B., Selvin E., Folsom A.R., Matsushita K. et al. Natriuretic peptide and high-sensitivity troponin for cardiovascular risk prediction in diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Diabetes Care.* – 2016; 39(5): 677–685. Doi: 10.2337/dc15-1760
11. Marco Witkowski, Yuping Wu, W.H. Wilson Tang. NT-proBNP and cardiovascular event risk in individuals with prediabetes undergoing cardiovascular evaluation // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2023; 205:110923. Doi: 10.1016/j.diabres.2023.110923
12. Liu H.H., Cao Y.X., Jin J.L., Guo Y.L., Zhu C.G., Wu N.Q., Gao Y., Zhang Y., Xu R.X., Dong Q., Li J.J. Prognostic value of NT-proBNP in patients with chronic coronary syndrome and normal left ventricular systolic function according to glucose status: a prospective cohort study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021 Apr 22; 20(1):84. Doi: 10.1186/s12933-021-01271-0
13. Wang J.L., Guo C.Y., Li H.W., Zhao X.Q., Zhao S.M. Prognostic Value of NT-proBNP in Patients With Successful PCI for ACS and Normal Left Ventricular Ejection Fraction // *Am J Med Sci.* – 2022; 363(4): 333-341. Doi: 10.1016/j.amjms.2021.10.017
14. Pareek M. The Interplay between Fasting Glucose, Echocardiography, and Biomarkers: Pathophysiological Considerations and Prognostic Implications // *Dan Med J.* – 2017; 64(9): B5400.
15. Nunes, S., Soares, E., Fernandes, J. et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013; 12: 44. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-44> ■