

Ш.К Юсупова – заведующая кафедрой
госпитальной терапии и эндокринологии
Андижанского государственного медицинского
института, доктор медицинских наук, доцент.

А.К Солиев- ассистент кафедры подготовки
семейных врачей.

М.И Солиева- Студентка 6 курса медицинского
факультета.

БИОМАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Аннотация: Во всём мире актуальность изучения проблем сахарного диабета 2 типа (СД 2) связана с его постоянно нарастающей распространенностью. За последние 20 лет количество больных СД 2 типа в мире увеличилось в 6 раз. По данным IDF в 2021 году, было зарегистрировано 537 млн. случаев СД. В Узбекистане, по данным региональных эндокринологических диспансеров и филиалов Центра Эндокринологии, за 2020 год было зарегистрировано 277 926 пациентов с СД. Необходимо подчеркнуть, что истинное число больных СД превышает зарегистрированное в десятки раз, за последние 18 лет количество больных СД по обращаемости в республике увеличилось в 2,4 раза.

Ключевые слова: инфаркт, инсульт, сердечной недостаточность, билирубин

Anotation: Throughout the world, the relevance of studying the problems of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with its constantly increasing prevalence. Over the past 20 years, the number of patients with type 2 diabetes in the world has increased 6 times. According to IDF, there were 537 million cases of diabetes in 2021. In Uzbekistan, according to regional endocrinological dispensaries and branches of the Endocrinology Center, 277,926

patients with diabetes were registered in 2020. It must be emphasized that the true number of patients with diabetes exceeds the registered one tens of times; over the past 18 years, the number of patients with diabetes in terms of referrals in the republic has increased by 2.4 times.

Keywords: heart attack, stroke, heart failure, bilirubin

Многочисленными исследованиями доказано, что СД 2 типа с его макро- и/или микрососудистыми осложнениями создает серьезные предпосылки и риски развития сердечно-сосудистых событий - инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, почечной недостаточности и снижает выживаемость пациентов. Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа является одной из важнейших социальных проблем мирового здравоохранения. Так, по данным статистики если финансовые траты на лечение СД 2 и его осложнений в США в 2017 г. составили 327 млрд, долларов, то 71% из них был направлен на лечение осложнений, связанных с атеросклерозом.

Наряду с этим, была установлена высокая распространенность ассоциированного течения СД 2 типа и ХСН. При этом, установлено, что у больных СД 2 типа распространенность манифестированной ХСН в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. В целом, распространенность СД 2 типа у больных ХСН наблюдается от 12 до 40%.

При диагностике ХСН уже более 20 лет в качестве биомаркеров используются различные натрийуретические гормоны, которые вошли в ряд клинических рекомендаций. Исследователи различают предсердный (ПНП), мозговой (МНП или МНУП) и N-концевой предшественник мозгового (N-проМНП), сосудистый (ЦНП) и дендротропный (ДНП) натрийуретические гормоны. При этом, для своевременной диагностики ХСН обычно применяются МНП и N-концевого мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP, которые считаются наиболее проверенными и достоверными маркерами.

Несмотря на это, остаются противоречивыми результаты исследований, посвященных использованию НУП в целях диагностики бессимптомной дисфункции ЛЖ и начальных стадий ХСН.

Цель исследования — оценить ценность использования определения уровня NT-proBNP для ранней диагностики ХСН у пациентов СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования: Нами за период 2018-2022 гг в качестве объекта исследования были определены и отобраны 185 больных по материалам их обращаемости в лечебно-профилактические учреждения Андижана от 30 лет и старше.

В таблице 1 представлено распределение больных по полу и возрасту.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту.

Возрастные периоды	Число мужчин	Число женщин
18-44 (молодой возраст)	8 (4,4%)	1 (0,5%)
45-59 (средний возраст)	35(18,9%)	32(17,3%)
60-74 (пожилой возраст)	48 (25,9%)	61(33,0%)
Всего: n = 185	91 (49,2%)	94(50,8%)

Все пациенты, включённые в проспективное исследование, были распределены на 3 группы:

1 группа – это пациенты с СД 2 типа +ХСН – 65 больных,

2 группа – это пациенты с СД 2 типа без ХСН – 60 больных,

3 группа – это пациенты с ХСН без СД 2 типа – 60 больных

Критерии включения: сахарный диабет 2 типа с ХСН, мужчины и женщины.

Критерии исключения: беременные женщины, дети и молодые люди с СД 1 типа, больные с патологией сердечно-сосудистой системы до установления диагноза СД 2 типа, аутоиммунный тиреоидит (гипотиреоз).

Скрининг ХСН, алгоритм обследования, постановка диагноза заболевания ХСН и лечение выполнялись на основании Клинических Рекомендаций ХСН, Россия, 2016 г. В данных рекомендациях мы пользовались классификацией ХСН, согласно которой различают ХСН по фракции выброса ЛЖ, ХСН по стадиям, по функциональному классу.

У всех больных были выполнены биохимические исследования, которые включали в себя определение уровня глюкозы, гликолизированного гемоглобина, АЛТ, АСТ, билирубина, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП), креатинин, мочевины, общий белок, ПТИ и коагулограмма, которые проводились на автоанализаторе «Mindray». Гормональные исследования выполняли на иммуноферментном автоанализаторе фирмы Mindray (Китай). Исследования проводили стандартными наборами тест-систем: инсулин - ООО «ХЕМА», NTproBNP - ЗАО «Вектор-Бест».

Математическая обработка всех полученных в ходе исследования результатов выполнялась методами вариационной статистики. Комплексные данные представлены как среднее значение и ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности количественных показателей, имеющих непрерывные значения, использован t - критерий Стьюдента. Для оценки достоверности количественных показателей применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Обработка материала проводилась с помощью статистической программы «Биостат», а также с применением программы Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования и обсуждение: Нами был выполнен анализ клинических данных в группах исследования. В таблице 2. дана клиническая характеристика пациентов группы СД2+ХСН.

Таблица 2.

Клиническая характеристика пациентов группы СД2+ХСН (n=65)

Клиническая картина	Абс.	%
Средняя длительность СД, лет	6,8±0,2	
Средняя длительность ХСН, лет	2,6±0,2	
Постинфарктный кардиосклероз	15	23,1
Коронарное шунтирование	3	4,6
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака	2	3,1
ИБС	23	35
Артериальная гипертензия	44	67,7
ХБП2	14	21,5
ХБП3А	39	60,0
ХБП 3Б	12	18,5

Как видно из таблицы 2., у больных СД 2+ХСН в 40 случаях (61,5%) имелись макроваскулярные осложнения, такие как постинфарктный кардиосклероз, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, ИБС. Также в данной группе больных отмечалось ухудшение функции почек: доля больных с ХБП 3 стадии существенно превышала долю этих осложнений в группе больных изолированным СД 2 типа.

Таблица 3.

Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов СД2+ХСН

Показатель	M+m	
	СД2+ХСН	СД2
Средний возраст	61,5±0,8	58,6 ±1,2
ИМТ, кг/м ²	29,8±0,5	29,5±0,6

САД, ммртст	147,5±2,6	131,7±1,9
ДАД, ммртст	90,3±1,1	84,5±1,0
ФВ%	49,8±1,7	-
СКФ мл/мин/1,73м ²	53,1±1,2	58,6±1,7
ПТИ	95,6±1,0	99,6±0,5
Фибриноген	3380,0±99,5	3350,4±95,2
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±0,1	4,8±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,27±0,1	1,4±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,20± 0,2	3,1± 1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,05±0,1	1,09± 1,1
НbA1c, % сред.	8,6±0,3	8,0±0,3
НbA1c, % (8.5<)	33 (50,8%)	28 (46,7%)

Сравнительный анализ лабораторных показателей больных СД 2 типа +ХСН и изолированным СД 2 типа показал, что в первой группе отмечаются повышенные показатели артериального давления, фибриногена, общего холестерина и гликированного гемоглобина. Необходимо отметить, что различия между группами были несущественные. Средний возраст больных первой группы был больше, нежели второй группы, доля больных с уровнем НbA1c более 8,5% ба также больше у больных СД 2+ХСН (50,8%) в сравнении с больными только СД 2 типа (46,7%) (таблица 3.2). Все эти факторы оказывают усугубляющее влияние на течение СД 2 типа, ассоциированного с ХСН.

Для каждой изученной группы были вычислены усредненные показатели NT-proBNP.

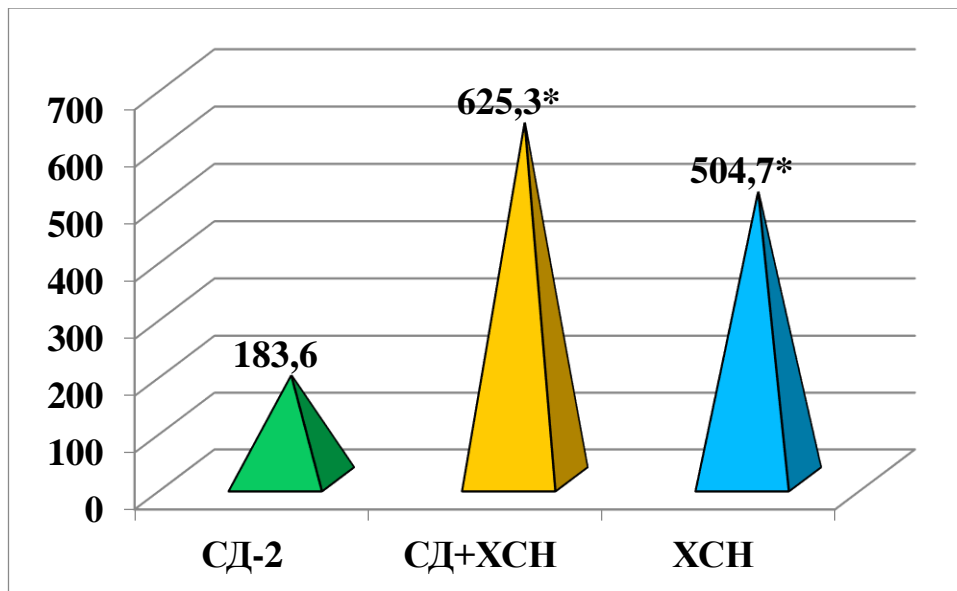


Рис. 1. Показатели NT proBNP в изученных группах.

Примечание: здесь и далее * - достоверность различий, где $p < 0,05-0,001$.

Как видно из рисунка 1., во всех группах средние значения NTproBNP были достоверно выше, референсных значений. В 1 и 3 группах средние значения NTproBNP были достоверно выше, по сравнению с показателями группы пациентов с СД 2 типа без ХСН ($P < 0,001$). Наиболее высокие уровни NTproBNP были выявлены у больных СД 2 типа +ХСН, так показатель NTproBNP в группе больных СД+ХСН был достоверно выше показателей группы больных СД 2 типа без ХСН в 3,4 раза, и в 1,3 раза по сравнению с показателями группы пациентов с ХСН без СД 2 типа, показатели в группе ХСН без СД2 были в 2,7 раза выше пациентов с СД2 ($p < 0,001$ и $p < 0,05$).

Уровень NTproBNP у больных различался, также были различны и доли больных в изученных группах с показателями выше референсного значения – 125 пг/мл. Наибольшая доля больных с высокими показателя NTproBNP отмечена в группе пациентов с ХСН – 95,0%, несколько меньше – 90,8% выявлено в группе больных СД2 в сочетании с ХСН, и наименьшее количество, а именно 51,7%, было в группе больных только СД2 типа. Полученные данные подтверждают, что NTproBNP является как диагностическим, так и прогностическим маркером наличия/развития ХСН.

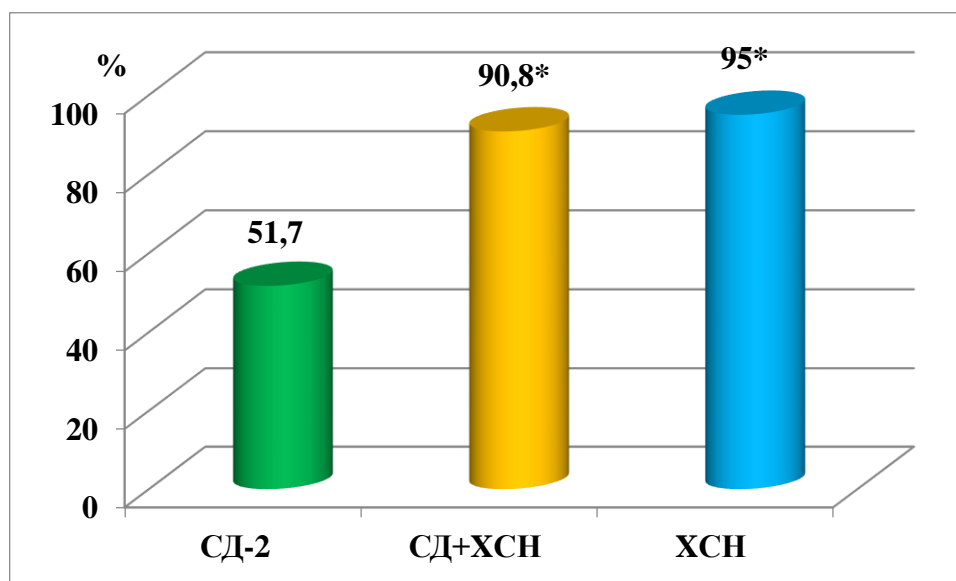


Рис. 4.2. Доля больных с уровнем NT-proBNP более 125 пг/мл в изученных группах.

Анализируя показатели NTproBNP в группе больных СД 2 типа +ХСН было отмечено, что средний показатель у женщин был статистически недостоверно выше, чем у мужчин – $665,3 \pm 60,8$ пг/мл и $575,8 \pm 78,1$ пг/мл, соответственно ($p > 0,05$). Аналогичная закономерность отмечается и в группе больных СД 2 типа – не достоверное преобладание показателя у женщин относительно мужчин: $207,2 \pm 13,7$ пг/мл и $161,5 \pm 12,6$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$). Тогда как в группе больных ХСН показатель NTproBNP у женщин был недостоверно меньше, нежели у мужчин: $488 \pm 55,2$ и $516,4 \pm 44,7$, соответственно ($p > 0,05$). Можно предположить, что данный результат связан с величиной ФВ ЛЖ, которая в группе мужчин, страдающих ХСН, была ниже, чем у женщин: $42,9 \pm 2,4$ и $49,8 \pm 2,8$, соответственно, но статистически не достоверно ($p > 0,05$).

Результаты данного анализа совпадают с выводами других авторов, что пол пациентов не влияет на уровень NTproBNP.

Известно, что с увеличением возраста показатели NTproBNP, в том числе и референсные, увеличиваются. Этим можно объяснить значительные

доли больных с показателями NTproBNP выше референсных в изученных группах, средний возраст в которых колеблется в пределах 58,6-61,5 лет.

С целью доказательства значимости определения NTproBNP в диагностике ХСН у больных СД2 типа мы провели сравнительный анализ в группах больных СД2 и СД2 в сочетании с ХСН. Анализ показал, что в группе больных СД 2 типа в сочетании с ХСН у 59 (90,8%) больных показатели NTproBNP были выше нормы, тогда как у больных только СД 2 типа – таких было 51,7%. Расчет показателя относительного шанса (OR) выявил, что повышение данного биомаркера увеличивает риск развития ХСН у больных СД 2 типа в 9,2 раза ($\chi^2=23.7$; $p<0,001$; OR =9,2; 95% CI:3,45-24,53).

Высокий показатель чувствительности - 90,8% указывает на соответствующую вероятность повышения NTproBNP с развитием риска ХСН у больных СД 2 типа.

Таблица 4.1.

Диагностическая значимость проб NTproBNP в развитии ХСН у больных СД 2 типа.

Уровень NT-pro BNP	Больные СД 2-го типа (n = 60)		Больные СД 2-го типа + ХСН (n = 65)		OR (95% ДИ)	Специфичность, %	Чувствительность, %	χ^2	p
	абс	%	абс	%					
Выше нормы	31	51,7	59	90,8	9,2 (3,45-24,53)	48,3	90,8	23,7	< 0,001
Нормальный	29	48,3	6	9,2					

Примечание: здесь и в табл. 4.3 OR – относительный шанс; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 4.2.

Диагностическая значимость проб NTproBNP у больных СД 2 типа и ХСН.

Уровень NT-pro BNP	Больные СД 2-го типа (n = 60)		Больные ХСН (n = 60)		OR (95% ДИ)	Специфичность, %	Чувствительность, %	χ^2	p
	абс	%	абс	%					
Выше нормы	31	51,7	57	95	17,8 (2,33-20,51)	48,3	95,0	28,8	< 0,001
Нормальный	29	48,3	3	5					

Сравнительный анализ между группами больных изолированным СД 2 типа и ХСН показал, что среди больных ХСН доля имеющих высокие показатели NTproBNP была достоверно больше относительно больных СД 2 типа – 95,0% и 51,7% соответственно. Показатель отношения шансов указывает, что вероятность высоких показателей NTproBNP у больных ХСН в 17,8 раза выше, нежели у больных СД 2 типа. Чувствительность теста составляет 95,0%, тогда как специфичность только 48,3% ($\chi^2=28.8$; $p<0,001$; OR =17,8; 95% CI:2,33-20,51).

Выводы: выявлено, что показатели NTproBNP у больных СД2 типа без ХСН были выше референсных значений, что позволяет применять его в качестве биомаркера ранней диагностики скрытого течения ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа.

Литература

1. Атлас IDF 2021 г 1. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М., Алимова Н.У. и др. Сахарный диабет в РУЗ: распространенность, заболеваемость по

данным статистических отчетов за последние 10 лет //Вестник ТМА, 2019 г, спец выпуск, стр 8-12

3. Eugene Braunwald 1Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles //Prog Cardiovasc Dis. Jul-Aug 2019;62(4):298-302.doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.003. Epub 2019 Aug 1.
4. Починка И.Г., Стронгин Л.Г., С.Н. Ботова [и др.] Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 9. – С.14–19.
5. Hogan P., Dall T., Nikolov P., American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the US in 2002. //Diabetes Care. 2003. 26(3): 917–932.
6. American Diabetes A. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. 2018. 41(5): 917–928.
7. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R, [et al.] Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // Diabetes Care. - 2001.- № 24. - P. 1614-1619.
8. MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N., Petrie J., Fisher M., McKelvie R., Aguilar D., Krum H., McMurray J. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure // Eur. Heart. J. – 2008. – № 29. –P. 1224–1240.
9. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Склянная Е.В., Дубова Т.А., Зима О.О. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль// Украинский кардиологический журнал. – 2005. –С. 115–121.
- 10.Chang H.R., Hsieh J.C., Hsu B.G., Wang L.Y., Chen M.Y., Wang J.H. Inverse association of N-terminal pro-BNP natriuretic peptide with metabolic syndrome in patients with congestive heart failure. PLoS One. 2013; 8(11): 334—41.