https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4337

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек

Козиолова Н. А., Веклич А. С.

Цель. Определить факторы риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) для ее диагностики у больных диабетической болезнью почек (ДБП).

Материал и методы. Обследовано 125 больных ОДСН и сахарным диабетом (СД) 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек (ХБП). Первую группу составили 43 (34,4%) больных с ДБП, вторую — 82 (65,6%) без ХБП. Критерием включения в исследование было наличие ОДСН и СД 2 типа. Критерии не-включения были следующие: кардиогенный шок, отек легких, острые тромбоэмболические осложнения, СД 1 типа, предиабет, острый коронарный синдром, инсульт, транзиторная ишемическая атака давностью менее месяца, расслоение аневризмы или диссекция аорты, острые клапанные нарушения, большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, травмы сердца, инфекционный эндокардит, острые гепатиты и циррозы, терминальная ХБП, злоупотребление алкоголем, отечный синдром экстракардиальной патологии, онкологические заболевания, деменция и психические расстройства.

Результаты. При развитии гипертонического криза и увеличении диастолического артериального давления >100 мм рт.ст. отношение шансов (ОШ) и относительный риск (RR) развития ОДСН у больных ДБП увеличивается, соответственно, в 5,1 и 4,5 раза, в 2,5 и 1,8 раза. При наличии желудочковых нарушений ритма III и выше градации по Lown ОШ и RR развития ОДСН у больных ДБП составили, соответственно, 2,6 и 1,9. ОШ и RR развития ОДСН у больных с ДБП при регистрации инсульта (любого) или транзиторной ишемической атаки в анамнезе составили, соответственно, 3,8 и 3,2. Верификация анемии при уровне гемоглобина <90 г/л увеличивает ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,5 раза, RR — в 2,6 раза. Уровень глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л ассоциирован с увеличением ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,8 раза, RR в 3,2 раза. При регистрации уровня калия в сыворотке крови >5 ммоль/л ОШ развития ОДСН у больных ДБП увеличивается в 3,7 раза, RR — в 2,3 раза. Значение NT-proBNP >1289 пг/мл является диагностическим для верификации ОДСН у больных ДБП и позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 64,3%, специфичность — 93,3%.

Заключение. У каждого третьего больного с ОДСН и СД 2 типа выявляется ДБП. Выявлен определенный спектр факторов риска развития ОДСН у больных с ДБП. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации нарастает уровень NT-proBNP. При снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2 у больных СД 2 типа для верификации ОДСН следует рассматривать диагностическое значение NT-proBNP >1289 пг/мл.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, острая декомпенсация сердечной недостаточности, диабетическая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Веклич А. С. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБП — диабетическая болезнь почек, ДИ — доверительный интервал, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, НУП — натрийуретические пептиды, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, RR — относительный риск, SpO_2 — сатурация кислорода крови, UACR (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio) — соотношение альбумина к креатинину мочи.

Рукопись получена 09.02.2021
Рецензия получена 27.02.2021
Принята к публикации 09.03.2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Козиолова Н. А., Веклич А. С. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4337. doi:10.15829/1560-4071-2021-4337

Risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in patients with acute decompensated heart failure and diabetic kidney disease

Koziolova N. A., Veklich A. S.

Aim. To assess the risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) and diabetic kidney disease (DKD).

Material and methods. A total of 125 patients with ADHF and type 2 diabetes (T2D) were examined. They were divided into 2 groups depending on the presence/absence of chronic kidney disease (CKD). The first group consisted of 43 (34,4%) patients with DKD, the second — 82 (65,6%) without CKD. The inclusion criterion was the presence of ADHF and T2D. There were following exclusion criteria: cardiogenic shock, pulmonary edema, acute thromboembolic events, type 1 diabetes, prediabetes, acute coronary syndrome, stroke, prior transient ischemic attack (<1 month old), dissecting aneurysm or aortic dissection, acute valvular disorders, major surgery (<1 month old), cardiac trauma, infective endocarditis, acute hepatitis and cirrhosis, terminal CKD, alcohol abuse, non-cardiac edema, cancer, dementia and mental disorders.

Results. With the development of a hypertensive crisis and an increase in diastolic blood pressure >100 mm Hg, the odds ratio (OR) and the relative risk (RR) of ADHF in patients with DKD increases by 5,1 and 4,5 times, 2,5 and 1,8 times, respectively. In the presence of grade III-V premature ventricular contractions, OR and RR of ADHF in patients with DKD were 2,6 and 1,9, respectively. OR and RR of ADHD in patients with DKD and prior stroke or transient ischemic attack were 3,8 and 3,2, respectively. Verification of anemia at a hemoglobin level of <90 g/l increases the OR of ADHF in patients with DKD by 3,5 times, RR — by 2,6 times. Fasting plasma glucose of 6 mmol/l is associated with an increase in OR of ADHF in patients with DKD by 3,8 times, the RR — by 3,2 times. With blood potassium level >5 mmol/l, the OR of ADHF in patients with DKD increases by 3,7 times, the OR — by 2,3 times. The NT-proBNP >1289 pg/ml is diagnostic for verifying ADHF in DKD patients with the sensitivity of 64,3% and specificity of 93,3%.

Conclusion. Every third patient with ADHF and T2D is diagnosed with DKD. A certain range of risk factors for the development of ADHF in patients with DKD has been identified. As the glomerular filtration rate (GFR) decreases, the NT-proBNP level increases. With a decrease in GFR of 60 ml/min/1,73 m^2 in patients with T2D, the diagnostic value of NT-proBNP >1289 pg/ml should be considered to verify ADF.

Keywords: natriuretic peptide, acute decompensated heart failure, diabetic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Veklich A. S. ORCID: 0000-0002-8769-7335.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 09.02.2021 **Revision Received:** 27.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Koziolova N. A., Veklich A. S. Risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in patients with acute decompensated heart failure and diabetic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4337. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4337

У больных острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) частота встречаемости сахарного диабета (СД) 2 типа достигает 34%, предиабета — 17% [1]. Среди больных с ОДСН и СД 2 типа у каждого третьего, а по некоторым данным, каждого второго, выявляется хроническая болезнь почек (ХБП) [2]. В рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) еще в 2007г было предложено заменить термин “диабетическая нефропатия” на термин “диабетическая болезнь почек (ДБП)”, определяемый как функциональные, структурные и клинические изменения в почках, вызванные СД. По данным национального регистра в Великобритании при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 $м^2$ риск госпитализаций, связанных с ОДСН, увеличивается на 11%, смерти — на 17% [3]. Дальнейшее ухудшение фильтрационной функции почек приводило к значительно более высокому риску смерти и госпитализаций.

Известно, что оптимальные концентрации натрийуретических пептидов (НУП) для диагностики ОДСН у пациентов с острой одышкой в отделении неотложной помощи выше по сравнению с теми, которые используются для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с одышкой при физической нагрузке в амбулаторных условиях, и зависят от возраста [4].

В последние годы появились данные о том, что причина повышенных концентраций НУП даже без ХСН может быть связана с дисфункцией почек [5]. Гипотеза этого явления считается многофакторной и зависит не только от клиренса НУП через почки, что требует изучения.

Поэтому для диагностики ОДСН у больных с ДБП необходимо определить оптимальное значение НУП, в т.ч. N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), что позволит точно и своевременно выявлять ухудшение ХСН, определять тактику лечения с целью профилактики смертельных исходов и повторных госпитализаций.

Цель настоящего исследования — определить факторы риска развития ОДСН и значение NT-proBNP для ее диагностики у больных ДБП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование всеми больными было подписано информированное согласие.

Проведено одномоментное нерандомизированное скрининговое клиническое исследование.

В условиях кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения в течение 18 мес. было госпитализировано 298 больных с ОДСН, которые регистрировались последовательно. Из них у 125 (41,9%) больных в анамнезе был СД 2 типа. Среди больных с СД 2 типа у 43 (34,4%) пациентов была выявлена ХБП.

ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии и застоя, что потребовало экстренной госпитализации, внутривенной инотропной поддержки и/или диуретической терапии.

СД 2 типа верифицировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг).

Диагноз ХБП был поставлен в соответствии с критериями KDIGO 2012г.

Критерием включения в исследование было наличие ОДСН и СД 2 типа. Критерии не-включения были следующие: кардиогенный шок, отек легких,

Таблица 1

Сравнительная характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=125)

Показатель	Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82)	p
Возраст, лет	68,2±8,0	66,5±9,2	
Пол, м/ж, абс./%	26/17 (60,5/39,5)	41/41 (50,0/50,0)	0,355/0,355
Курение, абс./%	13/30,2	34/41,5	0,300
Длительность ХСН, лет	6,3 [2,8; 10,4]	5,8 [2,5; 8,9]	0,129
Средний ФК ХСН до госпитализации	3,3 [2,4; 3,9]	3,2 [2,3; 3,7]	0,563
Длительность СД 2 типа, лет	9,8 [4,2; 18,3]	8,8 [3,7; 16,9]	0,118
ДКА, абс./%	3/7,0	8/9,8	0,851
ГБ, абс./%	43/100,0	80/97,6	0,778
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	7/16,3	3/3,7	0,034
ИБС, абс./%	28/65,1	42/51,2	0,195
ОКС в анамнезе, абс./%	20/46,5	27/32,9	0,196
КШ в анамнезе, абс./%	10/23,3	16/19,5	0,797
ЧКВ в анамнезе, абс./%	17/39,5	22/26,8	0,211
ФП в анамнезе, абс./%	7/16,3	10/12,2	0,721
ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	6/14,0	3/3,7	0,080
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	3/7,0	0/0	0,071
Желудочковые нарушения ритма III и выше градации по Lown, абс./%	19/44,2	19/23,2	0,027
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	10/23,3	6/7,3	0,025
ХБП 2 стадии+альбуминурия	4/9,3	–	
ХБП 3а стадии, абс./%	24/55,8	–	
ХБП 3б стадии, абс./%	9/20,9	–	
ХБП 4 стадии, абс./%	6/14,0	–	
UACR >30 мг/г	40/93,0	0/0	<0,001
Пневмония, абс./%	5/11,6	10/12,2	0,844
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	3/7,0	7/8,4	0,967
Обострение ХОБЛ, абс./%	4/9,3	5/6,1	0,769
Острые воспалительные заболевания, абс./%	2/4,7	4/4,9	0,701
Прогрессирование хронической анемии, абс./%	23/53,5	12/14,6	<0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДБП — диабетическая болезнь почек, ДКА — диабетический кетоацидоз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

острые тромбоэмболические осложнения, СД 1 типа, предиабет, острый коронарный синдром, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) давностью менее месяца, расслаивающая аневризма или диссекция аорты, острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.), большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, травмы сердца, инфекционный эндокардит, острые гепатиты и циррозы, терминальная ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2, диализ, трансплантация почки), злоупотребление алкоголем, отечный синдром экстракардиальной патологии, онкологические заболевания, деменция и психические расстройства.

Всего было обследовано 125 больных ОДСН и СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ХБП. Первую группу составили 43 (34,4%) больных с ДБП, вторую — 82 (65,6%) без ХБП.

Наличие застоя определяли по шкале клинической оценки застоя согласно консенсусу Европейского общества кардиологов (2010).

Для оценки состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) в первые 48 ч от начала госпитализации с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ.

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Согласно Евро-

Таблица 2

Сравнительная оценка некоторых лабораторных показателей у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=125)

Показатель	Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82)	p
Гемоглобин, г/л	101,6 [82,6; 128,1]	128,7 [98,3; 138,0]	0,002
Гемоглобин <90 г/л, абс./%	15/34,9	11/13,4	0,010
Гематокрит, %	39,2 [30,6; 42,9]	40,9 [35,6; 44,2]	0,341
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,1 [6,3; 10,1]	9,0 [7,6; 13,6]	0,011
Глюкоза плазмы натощак <6,0 ммоль/л, абс./%	10/23,3	6/7,3	0,025
Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./%	3/7,0	19/23,2	0,045
HbA_{1c}, %	7,2 [6,7; 10,0]	9,0 [6,8; 12,1]	0,011
Na плазмы крови, ммоль/л	143,0±11,2	140,2±9,6	0,146
K плазмы крови, ммоль/л	5,0 [4,8; 6,1]	4,3 [3,7; 5,2]	0,008
K плазмы крови >5 ммоль/л, абс./%	22/51,2	18/22,0	0,003
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	118,2 [99,2; 234,3]	86,9 [78,9; 102,3]	<0,001
Мочевина	8,7 [5,8; 11,9]	7,9 [5,5; 9,8]	0,129
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 $м^2$	53,0 [24,9; 55,2]	70,2 [66,0; 89,2]	<0,001
UACR, мг/г	289,5 [38,9; 678,8]	23,8 [14,5; 28,9]	<0,001
СОЭ, мм/ч	28,9 [12,6; 50,1]	22,8 [11,3; 47,9]	0,099
С-реактивный белок, мг/л	21,2 [6,0; 29,3]	16,7 [5,6; 22,8]	0,086

Сокращения: ДБП — диабетическая болезнь почек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, Na — натрий, K — калий, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

пейским практическим рекомендациям по использованию НУП значение NT-proBNP для диагностики ОДСН независимо от наличия фибрилляции предсердий считали >450 пг/мл для больных младше 50 лет, >900 пг/мл — для больных в возрасте 50-75 лет и >1800 пг/мл — для больных старше 75 лет [6, 7].

Фильтрационную функцию почек определяли по концентрации креатинина в сыворотке крови, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), соотношению альбумина к креатинину мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio — UACR).

Статистическую обработку осуществляли при помощи программ STATISTICA 12.0 и MedCalc 19.6.4. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки были представлены в виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего (M±SD) или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25;75]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При распределении показателей, отличных от нормального, статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 с поправкой Йейтса или критерий Фишера при $n \leqslant 5$.

Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p<0,05$. При составлении таблиц сопряженности также определены отношения шансов (ОШ), относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал (ДИ) для этих показателей.

Определение оптимального значения NT-proBNP для диагностики ОДСН у больных с ДБП на основании оценки его операционных характеристик осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений NT-proBNP в группе больных с ХБП и расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p<0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены анамнестические данные в дебюте госпитализации по группам обследуемых. Из таблицы 1 видно, что причинами ОДСН в первой группе по сравнению со второй статистически чаще являлись гипертонический криз, желудочковые нарушения ритма (ЖНР) высоких градаций по Lown, нарастание хронической анемии. Перенесенный инсульт и ТИА в анамнезе статисти-

Таблица 3

Сравнительная оценка клинико-лабораторных и ЭхоКГ-показателей, отражающих течение ОДСН, по группам обследуемых (n=125)

Показатель	Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82)	p
Шкала клинической оценки застоя, баллы	4,6 [2,8; 6,9]	3,8 [2,1; 4,7]	<0,001
Частота застоя по шкале клинической оценки, абс./%	37/86,0	51/62,2	0,011
ЧСС в мин в покое	97,4±20,2	90,8±18,6	0,070
ЧДД в мин в покое	24,1±5,2	22,0±4,8	0,026
САД, мм рт.ст.	145,6±28,6	139,2±29,6	0,248
ДАД, мм рт.ст.	98,2±9,6	89,1±8,6	<0,001
ДАД >100 мм рт.ст., абс./%	19/44,2	20/24,4	0,039
Пульсовое АД, мм рт.ст.	51,7±12,5	49,2±16,2	0,379
SpO_2, %	90,7±3,8	92,4±3,7	0,017
NT-proBNP, пг/мл	2458 [663,0; 8974]	999 [459; 3673]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	48,4±14,2	51,2±9,0	0,181
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	11/25,6	44/53,7	0,005
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	26/60,5	28/34,1	0,009
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	6/14,0	10/12,2	0,999
E/e´ среднее	14,4 [8,7; 17,9]	14,0 [8,2; 16,8]	0,238
E/e´ среднее >14, абс./%	31/72,1	45/54,9	0,093
ИММЛЖ, г/м^2	115 [92; 139]	104 [78; 131]	0,183
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	39,4 [28,1; 49,4]	36,0 [29,4; 48,0]	0,147
TR, м/с	3,0 [2,4; 3,4]	2,9 [2,3; 3,3]	0,562
СДЛА, мм рт.ст.	44,0 [31,3; 59,8]	39,2 [28,2; 46,8]	0,038
Легочная гипертензия, абс./%	31/72,1	46/56,1	0,121
Диаметр НПВ, мм	0,26 [0,21; 0,35]	0,22 [0,18; 0,28]	0,012
Расширение НПВ, абс./%	18/41,9	31/37,8	0,804
Отсутствие коллабирования НПВ, абс./%	19/44,2	25/30,5	0,058

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБП — диабетическая болезнь почек, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO_2 — насыщение кислородом артериальной крови, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, E — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, e' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, TR — максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

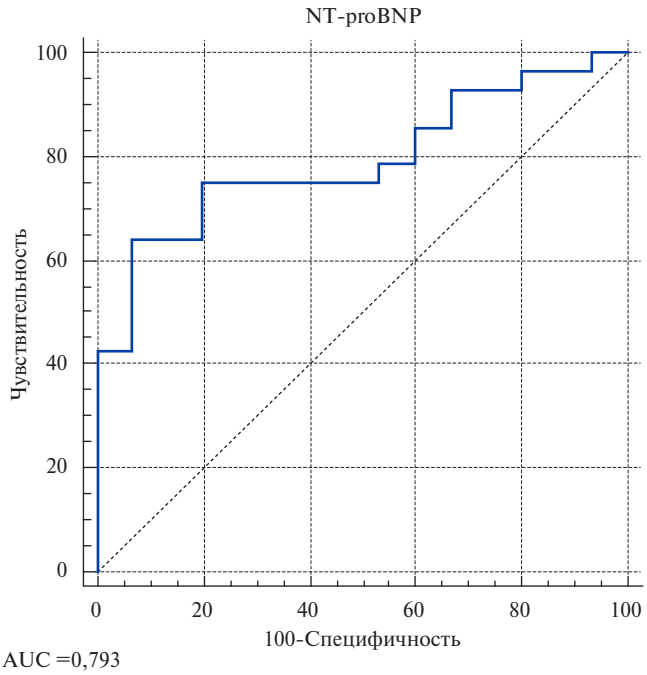
чески чаще регистрировались в первой группе, чем во второй.

В обеих группах до госпитализации была низкая частота применения рекомендованных препаратов для лечения ХСН, что потребовало увеличения частоты их приема в стационаре. Также отмечалась высокая частота применения нерекомендованных при ХСН сахароснижающих препаратов в обеих группах.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей по группам обследуемых представлена в таблице 2. У больных первой группы был статистически значимо ниже уровень гемоглобина, глюкозы плазмы крови натощак, гликированного гемоглобина, СКФ, выше показатели калия крови и UACR в сравнении с пациентами второй группы.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и ДБП были получены следующие данные: выявлены обратные средней и высокой степени зависимости статистически значимые взаимосвязи гемоглобина (r=-0,61; p=0,002), глюкозы плазмы крови (r=-0,39; p=0,041), гликированного гемоглобина (r=-0,36; p=0,015), СКФ (CKD-EPI) (r=-0,58; p=0,008) и прямые средней и высокой степени зависимости уровня калия крови (r=0,37; p=0,010) и UACR (r=0,52; p=0,045) с концентрацией NT-proBNP в крови.

В таблице 3 дана сравнительная характеристика клинико-лабораторных и ЭхоКГ-показателей, отражающих течение ОДСН, по группам обследуемых. У больных ОДСН и ДБП была более высокая частота и выраженность симптомов застоя, более высокое диастолическое артериальное давление (АД) (ДАД), ниже сатурация кислорода крови (SpO_2), выше систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и диаметр нижней полой вены. Концентрация NT-proBNP в крови была статистически значимо выше у больных с ДБП, чем у пациентов с СД 2 типа без ренальной дисфункции. В первой группе статистиче-



AUC =0,793
P<0,001
NT-proBNP >1289 пг/мл
Чувствительность 64,29 (95% ДИ 44,1-81,4)
Спефичность 93,33 (95% ДИ 68,1-99,8)

Рис. 1. ROC-кривая, операционные характеристики и AUC для NT-proBNP >1289 пг/мл как диагностического критерия ОДСН у больных с ДБП (n=43). **Сокращения:** ROC — receiver operating characteristic, AUC — Area Under Curve, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

ски чаще регистрировалась промежуточная, во второй группе — сохраненная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и ДБП были выявлены прямые и обратные средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи ФВ ЛЖ (r=-0,42; p=0,021), ДАД (r=0,48; p=0,018), СДЛА (r=0,45; p=0,006) с NT-proBNP.

При развитии гипертонического криза и увеличении ДАД >100 мм рт.ст. ОШ и RR развития ОДСН у больных ДБП увеличивается в 5,1 (95% ДИ 1,1; 26,8) и 4,5 (95% ДИ 1,1; 21,5), в 2,5 (95% ДИ 1,0; 5,8) и 1,8 (95% ДИ 1,0; 3,1) раза. При наличии ЖНР III и выше градации по Lown ОШ и RR развития ОДСН у больных ДБП составили 2,6 (95% ДИ 1,1; 6,3) и 1,9 (95% ДИ 1,1; 3,3). ОШ и RR развития ОДСН у больных с ДБП при регистрации инсульта (любого) или ТИА в анамнезе составили 3,8 (95% ДИ 1,2; 13,1) и 3,2 (95% ДИ 1,1; 9,4). Верификация анемии при уровне гемоглобина <90 г/л увеличивает ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,5 (95% ДИ 1,3; 9,3) раза, RR в 2,6 (95% ДИ 1,2; 5,6) раза. Низкий уровень глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л ассоциирован с увеличением ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,8 (95% ДИ 1,2; 13,1) раза, RR в 3,2 (95% ДИ 1,1; 9,4) раза. При регистрации уровня калия в сыворотке крови >5 ммоль/л ОШ развития ОДСН у больных ДБП увеличивается в 3,7 (95% ДИ 1,6; 8,9) раза, RR — в 2,3 (95% ДИ 1,3; 4,0) раза.

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений NT-proBNP у больных ОДСН и ДБП был получен оптимальный порог отсечения 1289 пг/мл (AUC =0,793 при p<0,001) (рис. 1). Следовательно, значение NT-proBNP >1289 пг/мл является диагностическим для верификации ОДСН у больных ДБП и позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 64,3% (95% ДИ 44,1; 81,4), специфичность — 93,3% (68,1; 99,8).

Ограничения исследования. Малая выборка больных с ДБП и ОДСН, что не позволяет определить предикторное значение каждой стадии ХБП по критерию СКФ и стадии экскреции белка с мочой в развитии декомпенсации ХСН. Кроме того, с учетом значимых различий NT-proBNP для диагностики ОДСН в зависимости от возраста следует рассчитать диагностическое значение НУП для верификации ОДСН у больных ДБП в различных возрастных когортах.

Обсуждение

Нами в работе была получена сильной степени обратная взаимосвязь между СКФ и NT-proBNP у больных ОДСН, что заставило определить диагностическое НУП для ее верификации у больных ДБП. Этот вопрос является одним из дискуссионных и широко обсуждается в литературе. Еще в 2010г группа авторов в небольшом проспективном исследовании показала, что СКФ является независимым предиктором увеличения NT-proBNP в плазме крови у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) [8]. Причем исследователи отметили, что увеличение NT-proBNP у больных с ОСН связано не столько со снижением его клиренса через почки, сколько с увеличением секреции в кардиомиоцитах.

В большом проспективном наблюдательном исследовании, в которое было включено 493 больных с ОСН, длительностью 18 мес., было найдено, что NT-proBNP и СКФ являются независимыми предикторами смертельных исходов [9]. При NT-proBNP >2137 пг/мл и СКФ <61,7 мл/мин/1,73 м^2 статистически значимо увеличивается общая смертность.

Есть данные о том, что СКФ и UACR взаимосвязаны не только с НУП, но и с другими маркерами повреждения миокарда, такими как тропонины, у больных даже без ХБП [10].

С другой стороны, как продемонстрировано в наблюдательном исследовании Sawada R, et al. (2018), длительностью 7 лет, NT-proBNP взаимосвязан с риском развития ХБП у больных СД 2 типа [11]. Даже в диапазоне нормальных значений NT-proBNP (⩾84

пг/мл) риск развития ДБП увеличивается более, чем в 2 раза (RR 2,37, 95% ДИ 1,09-5,48, p=0,028).

Charmetant X, et al. (2019) в большом наблюдательном исследовании (n=3699) рассчитали точку отсечения NT-proBNP для диагностики ХСН в зависимости от СКФ и возраста [12]. Так, при снижении СКФ (⩾90, 60-89, 45-59, 30-44, <30 мл/мин/1,73 м^2) точка отсечения NT-proBNP увеличивалась, соответственно (757, 1,362, 2,283, 4,108, 7,288 нг/л).

В нашем исследовании у больных ОДСН и ДБП преобладала промежуточная и сниженная ФВ ЛЖ, что согласуется с данными Kadri AN, et al. (2018) [13]. Более того, авторы рассчитали точку отсечения мозгового НУП для диагностики ОДСН, ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ в зависимости от стадии ХБП. Точка отсечения мозгового НУП для диагностики ОДСН у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при ХБП 3-4 стадии.

В нашем исследовании гипертонические кризы и высокое ДАД были связаны с риском развития ОДСН у больных с ДБП. В большом наблюдательном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) длительностью >16 лет было найдено, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями концентрация NT-proBNP не только нарастала по мере увеличения ДАД, а также систолического и пульсового АД, но и была связана с риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности [14]. Так, при систолическом АД в диапазоне 130-139 мм рт.ст. и NT-proBNP 300 пг/мл и более риск сердечно-сосудистых событий увеличивается более чем в 3 раза (RR 3,4 95% ДИ 2,44; 4,77). Другие авторы считают, что взаимосвязь NT-proBNP и ДАД имеет J-образную зависимость: НУП увеличивается как при снижении ДАД <70 мм рт.ст., так и при увеличении его >90 мм рт.ст. у больных с одним и более факторов сердечно-сосудистого риска [15].

Наши данные по взаимосвязи риска ОДСН с перенесенным инсультом или ТИА у больных с ДБП не противоречат результатам большого ретроспективного когортного исследования, в котором было найдено, что ДБП ассоциирована не только с риском развития ХСН, который увеличивался по мере снижения СКФ (RR 1,7 95% ДИ 1,6-1,9 при ХБП 1-2 стадии и 5,6 95% ДИ 5,3-5,8 при ХБП 4-5 стадии), но и с риском инсульта любого типа (RR 1,3 95% ДИ 1,2-1,5 при ХБП 1-2 стадии и 2,3 95% ДИ 2,1-2,5 при ХБП 4-5) [16].

Нами были получены данные о том, что при снижении глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л увеличивался риск развития ОДСН у больных ДБП. При стойкой гипергликемии >10 ммоль/л мы не получили взаимосвязи данного показателя с NT-proBNP и риском развития ОДСН. Авторы одного из проспективных исследований, тем не менее, показывают, что нарастание НУП ассоциировано как низкими значениями глюкозы плазмы натощак (<5,6 ммоль/л), так и высокими (>22,4 ммоль/л) у больных ОДСН и СД 2 типа [17]. Но риск смертельных исходов в течение года был выше более чем в 3 раза у тех больных, у которых глюкоза плазмы была низкой. При выраженной гипергликемии риск смерти увеличивался в 2 раза.

В нашем исследовании была получена обратная зависимость гемоглобина и NT-proBNP, что обусловило увеличение риска ОДСН при ДБП при наличии анемии. В литературе имеются данные, подтверждающие обратную взаимосвязь концентрации гемоглобина с NT-proBNP не только у госпитализированных больных с ХСН, но и без нее [18]. Низкие значения концентрации гемоглобина могут увеличивать риск повторных госпитализаций в течение 30 дней у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [19].

Увеличение калия в сыворотке крови является типичным симптомом при ДБП. Концентрация калия >5 ммоль/л в крови в нашем исследовании увеличивает уровень NT-proBNP и риск развития ОДСН у больных с ДБП. В одном из больших наблюдательных исследований в общей популяции было найдено, что в отличие от уровня 24-часовой экскреции натрия с мочой, только уровень 24-часовой экскреции калия с мочой связан с маркерами повреждения миокарда, такими как высокочувствительные тропонины и NT-proBNP [20]. Авторы предполагают, что именно дисбаланс калия в организме может быть причиной миокардиальной дисфункции.

У больных ОДСН и ДБП в нашем исследовании были более выражены признаки застоя. Многие авторы с этим согласны и аргументируют это тем, что при наличии ХБП перегрузка объемом увеличивается не только за счет низкого сердечного выброса, но и тубулогломерулярного дисбаланса, повышенного внутрибрюшного или венозного давления. Независимо от причины, застой при ХБП связан с повышенной заболеваемостью и смертностью при сердечной недостаточности [21].

Заключение

Распространенность ДБП среди больных с ОДСН и СД 2 типа по обращаемости в кардиологический стационар составила 34,4%. Факторами риска развития ОДСН для больных с ДБП явились гипертонические кризы и ДАД >100 мм рт.ст., наличие ЖНР высоких градаций по Lown, наличие инсультов любых типов или ТИА в анамнезе, прогрессирование хронической анемии, снижение глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л, увеличение калия в сыворотке крови >5 ммоль/л. ОДСН при ДБП характеризуется преимущественно промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, более выраженным застоем и снижением SpO_2, увеличением СДЛА и диаметра нижней полой вены. Концентрация NT-proBNP в крови >1289 пг/мл мо-

жет быть рассмотрена как диагностический критерий ОДСН у больных ДБП с чувствительностью метода — 64,3%, специфичностью — 93,3%.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Khoo K, Lew J, Neef P, et al. Routine use of HbA1c amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes. Sci Rep. 2018;8(1):13564. doi:10.1038/s41598-018-31473-8.
2. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Cardiol. 2015;196:98-106. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.180.
3. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. Int J Cardiol. 2018;267:120-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.090.
4. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3505-30. doi:10.1002/ehf2.13124.
5. Llauger L, Jacob J, Miró Ò. Renal function and acute heart failure outcome. Med Clin (Barc). 2018;151(7):281-90. doi:10.1016/j.medcli.2018.05.010.
6. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ejhf.1494.
7. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. Int J Mol Sci. 2019;20(11):2824. doi:10.3390/ijms20112824.
8. Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat-García M, et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. Congest Heart Fail. 2010;16(5):214-20. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00153.x.
9. Wang K, Ni G, Wu Q, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Glomerular Filtration Rate in Patients With Acute Heart Failure. Front Cardiovasc Med. 2020;7:123. doi:10.3389/fcvm.2020.00123.
10. Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. Clin Chem. 2017;63(4):887-97. doi:10.1373/clinchem.2016.266031.
11. Sawada R, Hashimoto Y, Senmaru T, et al. Serum N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Level is Associated with the Development of Chronic Kidney Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(6):590-5. doi:10.2174/1871530318666180426112050.
12. Charmetant X, Pecquet M, Poirié P, et al. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure. Clin Nephrol. 2019;92(2):65-72. doi:10.5414/CN109480.
13. Kadri AN, Kaw R, Al-Khadra Y, et al. The role of B-type natriuretic peptide in diagnosing acute decompensated heart failure in chronic kidney disease patients. Arch Med Sci. 2018;14(5):1003-9. doi:10.5114/aoms.2018.77263.
14. Hussain A, Sun W, Deswal A, et al. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. J Am Coll Cardiol. 2021;77(5):559-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.063.
15. Campbell DJ, McGrady M, Prior DL, et al. Amino-terminal-pro-B-type natriuretic peptide levels and low diastolic blood pressure: potential relevance to the diastolic J-curve. J Hypertens. 2014;32(11):2158-65; discussion 2165. doi:10.1097/HJH.0000000000000320.
16. Wetmore JB, Li S, Ton TGN, et al. Association of diabetes-related kidney disease with cardiovascular and non-cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study. BMC Endocr Disord. 2019;19(1):89. doi:10.1186/s12902-019-0417-9.
17. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Decreased blood glucose at admission has a prognostic impact in patients with severely decompensated acute heart failure complicated with diabetes mellitus. Heart Vessels. 2018;33(9):1008-21. doi:10.1007/s00380-018-1151-3.
18. Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Hemoglobin Concentration Influences N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Levels in Hospitalized Older Adults with and without Heart Failure. J Am Geriatr Soc. 2017;65(11):2369-73. doi:10.1111/jgs.14959.
19. Mene-Afejuku TO, Dumancas C, Akinlonu A, et al. Prognostic Utility of Troponin I and N Terminal-ProBNP among Patients with Heart Failure due to Non-Ischemic Cardiomyopathy and Important Correlations. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2019;17(2):94-103. doi:10.2174/1871525717666190717160615.
20. Martens RJH, Henry RMA, Bekers O, et al. Associations of 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion with Cardiac Biomarkers: The Maastricht Study. J Nutr. 2020;150(6):1413-24. doi:10.1093/jn/nxaa080.
21. Ruocco G, Palazzuoli A, Ter Maaten JM. The role of the kidney in acute and chronic heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(1):107-18. doi:10.1007/s10741-019-09870-6.