

## НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО, Ирина Николаевна СИМОНОВА,  
Кира Константиновна ХОДОСОВА, Людмила Васильевна ВЕРЕМЧУК

Владивостокский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – «НИИ МКВЛ»  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Изучен уровень в плазме крови предсердного (pro-ANP) и мозгового (NT-proBNP) натрийуретических пептидов у больных с метаболическим синдромом (МС). В исследовании участвовало 52 человека, группу наблюдения и контрольную группу, сопоставимые по возрасту и полу, составили соответственно 40 больных с МС и 12 условно здоровых человек. Установлено, что в плазме крови больных с МС выше, чем у лиц контрольной группы, содержание NT-proBNP (на 20 %;  $p < 0,05$ ) и pro-ANP (на 67,8 %;  $p < 0,05$ ). Выявленные сильные корреляционные связи между концентрацией в плазме предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и инсулином, индексом инсулинорезистентности являются предпосылкой для дальнейшего изучения натрийуретических пептидов в качестве маркеров ранней диагностики метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** натрийуретические гормоны, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о потенциальной возможности использования уровней циркулирующих натрийуретических пептидов (НУП) в качестве биохимических маркеров выраженности миокардиальной дисфункции и предикторов прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией. Наряду с традиционными факторами риска новые биомаркеры развития сердечно-сосудистых осложнений – НУП – имеют самостоятельное прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистой патологии. На сегодняшний день известно, что систему НУП составляют предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, С-натрийуретический пептид, а также ренальная их форма – уродилатин [2–4, 6].

Предсердный и мозговой НУП секретируются клетками миокарда в ответ на нагрузку давлением и объемом, биологические эффекты их действия включают регуляцию диуреза, натрийуреза, вазодилатацию, подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиальной систем. Высвобождение НУП из кардиомиоцитов происходит непрерывно, однако соответствующие механические и/или нейроэн-

докринные стимулы могут усиливать секрецию НУП при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в патологический процесс правого и левого желудочков [5, 11]. Гемодинамические эффекты НУП включают разгрузку сердца в ответ на повышение внутрисосудистого объема. Увеличение их концентрации в крови сигнализирует о срыве функционирования сердечно-сосудистой системы. Есть несомненные доказательства вовлеченности натрийуретической пептидной системы в патофизиологические механизмы артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, атеросклероза [2, 5, 10]. Научно-клинический интерес представляет открытый вопрос об изменении содержания в крови натрийуретических пептидов при метаболическом синдроме (МС), объединяющем патологию сердечно-сосудистой системы с нарушениями липидного и углеводного обменов. При этом необходимо отметить, что данные о взаимосвязи НУП с инсулинорезистентностью противоречивы [3, 4, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней в плазме крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов у больных с метаболическим синдромом и ус-

Гвозденко Т.А. – д.м.н., директор; e-mail: vfdnz@mail.ru

Симонова И.Н. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, e-mail: Simonova168@mail.ru

Ходосова К.К. – зав. лабораторией клинко-лабораторной диагностики, e-mail: kira\_hodosova@mail.ru

Веремчук Л.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской и информационной технологии, e-mail: Veremchuk@mail.primorye.ru

тановление их взаимосвязей с абдоминальным ожирением, параметрами углеводного и липидного обменов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проведенном исследовании участвовало 52 человека (38 женщин, 14 мужчин), средний возраст составил  $46,6 \pm 1,62$  года. Обследование пациентов проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (2008) и после подписания пациентом формуляра информированного согласия.

Для диагностики МС использовали критерии, соответствующие Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) [7]. Критериями исключения были хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. В соответствии с избранными критериями были выделены две сопоставимые по возрасту и полу группы: группа контроля состояла из 12 условно здоровых человек (4 мужчин и 8 женщин), группу наблюдения составили 40 пациентов с МС (12 мужчин и 28 женщин) (табл. 1).

Проводилось общеклиническое обследование, в том числе антропометрическое для выявления абдоминального ожирения. В венозной крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) (анализатор А-25 «Bio Sitem», Германия; наборы фирмы «Олвекс», Россия). По формуле Фридвалда рассчитывали содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) критерием снижения содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови считали уровень у женщин менее 1,2 ммоль/л, у мужчин – 1 ммоль/л; критерием повышения содержания ОХС – более 5,0 ммоль/л, ТГ – более или равно 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – более 0,3 ммоль/л. Определяли концентрацию глюкозы натощак, инсулина. Инсулинорезистентность оценивали по индексу НОМА, который рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА} = (\text{содержание инсулина натощак (мЕд/мл)} \times \text{содержание глюкозы натощак (ммоль/л)}) / 22,5$ . ИР диагностировали при значении индекса НОМА  $> 2,7$  ед. [9].

Содержание pro-ANP и N-терминальной фракции NT-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом (AxSYM, Нор-

Таблица 1

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов различных групп,  $M \pm t$

Показатель	Группа	
	Контроль, $n = 12$	Пациенты с МС, $n = 40$
Возраст, лет	$45,06 \pm 2,35$	$46,3 \pm 0,32$
САД, мм рт. ст.	$117,44 \pm 2,71$	$165,00 \pm 3,03^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$72,44 \pm 2,78$	$103,91 \pm 2,10^{**}$
Индекс Кетле	$28,25 \pm 0,81$	$30,10 \pm 0,87$
Объем талии у мужчин, см	$81,33 \pm 3,33$	$99,37 \pm 4,41^{**}$
Объем талии у женщин, см	$73,25 \pm 2,38$	$93,66 \pm 3,04^{**}$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,81 \pm 0,14$	$6,12 \pm 0,17$
Содержание инсулина, мкЕД/мл	$9,43 \pm 1,44$	$16,42 \pm 1,70^{**}$
Индекс НОМА, усл. ед.	$2,40 \pm 0,80$	$4,70 \pm 0,65^*$
Содержание ОХС, ммоль/л	$4,95 \pm 0,18$	$6,32 \pm 0,24$
Содержание ТГ, ммоль/л	$1,08 \pm 0,19$	$2,45 \pm 0,35^{**}$
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,35 \pm 0,14$	$1,05 \pm 0,05$
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,11 \pm 0,12$	$4,42 \pm 0,45^*$
Содержание pro-ANP, нмоль/мл	$1,46 \pm 0,24$	$2,45 \pm 0,80^*$
Содержание NT-proBNP, фмоль/мл	$7,5 \pm 0,21$	$9,12 \pm 0,18^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; отличие от величины соответствующего показателя лиц контрольной группы статистически значимо: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ .

вегия, с использованием коммерческих наборов pro-ANP (1-98) и pro-BNP (1-108), Bimedica GmbH, Австрия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки связи зависимости между различными показателями применили модуль «Парные и частные корреляции», где рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов группы наблюдения диагностировано абдоминальное ожирение (см. табл. 1). Артериальная гипертензия I стадии определена у 39,1 % человек, II стадии – у 56,5 % пациентов. При лабораторном обследовании уровень ОХС у 56,5 % пациентов с МС оказался повышенным на 27,6 %, а концентрация ТГ в сыворотке крови у 34,78 % человек – в 2 раза ( $p < 0,001$ ), содержание атерогенных липопротеинов низкой плотности было выше нормы в 69,56 % случаев, гипоальфахолестеринемия определена у 63,5 % человек.

Инсулинорезистентность установлена у 86,5 % пациентов группы наблюдения по индексу НОМА, значение которого было выше в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) относительно такового у лиц контрольной группы. При этом инсулинорезистентность не у всех обследованных больных сопровождалась гиперинсулинемией, а только

у 11,5 % пациентов с выраженной инсулинорезистентностью, при которой индекс НОМА был выше значений контроля в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Исследование уровня NT-proBNP показало, что у пациентов с МС он выше, чем у лиц контрольной группы, на 20 % ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные изменения (увеличение на 67,8 %) были выявлены у больных с МС в отношении уровня pro-ANP.

Для определения связей между плазменными концентрациями предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и клинико-биохимическими маркерами метаболического синдрома был проведен корреляционный анализ, при интерпретации результатов которого использовали следующие критерии:  $r < 0,4$  – слабые связи,  $r = 0,4–0,6$  – средние связи,  $r > 0,6$  – сильные связи (табл. 2).

В контрольной группе сильные и значимые связи между клинико-лабораторными показателями и исследуемыми пептидами не наблюдались. В группе больных с МС сформировались средние и сильные значимые связи между НУП и лабораторными показателями углеводного обмена: NT-proBNP коррелировал с уровнем инсулина ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом инсулинорезистентности ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ); pro-ANP – с инсулином ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом инсулинорезистентности ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ). У больных с метаболическими изменениями выявлена корреляционная зависимость между индексом Кетле и количеством в плазме крови NT-proBNP, о чем свидетельствовало образованные связи средней силы ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Корреляционные связи ( $r$ ) между лабораторными показателями и содержанием натрийуретических пептидов у пациентов с метаболическим синдромом

Показатель	Содержание натрийуретических пептидов			
	Контроль		Пациенты с МС	
	NT-proBNP	pro-ANP	NT-proBNP	pro-ANP
Содержание инсулина	-0,23	-0,33	<b>-0,73</b>	<b>0,55</b>
Индекс НОМА	-0,21	-0,34	<b>-0,78</b>	<b>0,57</b>
Содержание ОХС	0,42	-0,13	0,01	-0,05
Содержание ТГ	0,08	-0,38	-0,29	0,01
Содержание ХС ЛПНП	0,49	-0,12	-0,08	0,34
Содержание ХС ЛПВП	0,03	0,25	0,27	-0,20
САД	0,20	-0,32	-0,31	0,34
ДАД	0,23	-0,08	-0,34	0,24
Масса тела	0,23	-0,45	-0,42	0,27
Индекс Кетле	-0,02	-0,45	-0,66	-0,21

Примечание. Жирными шрифтом и курсивом отмечены сильные связи, жирным шрифтом – средние связи.

Полученные результаты клинического, лабораторного исследования и выявленные при этом значимые корреляционные связи уровня натрийуретических пептидов с уровнем инсулина, индексом инсулинорезистентности позволяют констатировать наличие взаимосвязи между содержанием в плазме крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и нарушениями липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом.

Абдоминальному ожирению как основному критерию метаболического синдрома, приводящему к инсулинорезистентности и усугубляющему развитие метаболических изменений, отводится ведущая роль. Известно, что висцеральный жир синтезирует ряд гормонов и биологически активных веществ (лептин, свободные жирные кислоты, ангиотензин и т.д.) [4, 6, 10]. Важен тот факт, что при абдоминальном ожирении адипоциты являются источником провоспалительных цитокинов. При этом повреждающее воздействие на миокард системы цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли  $\alpha$ , реализуется путем прямого повреждающего действия на кардиомиоциты, на поверхности которых экспрессируются так называемые «рецепторы смерти». В свою очередь известно, что фактор некроза опухоли  $\alpha$  запускает процесс апоптоза при связывании с выше-названными рецепторами [8].

В настоящее время также известно, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются основой ряда обменных, функциональных нарушений при МС. Так, при инсулинорезистентности формируются эндотелиальная дисфункция и дисбаланс вазоактивных медиаторов со сдвигом в сторону усиления секреции вазоконстрикторов. Гиперинсулинемия, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, повышает активность симпатической нервной системы, которая в свою очередь является триггером каскада реакций, приводящих к ремоделированию сердца и сосудов. При МС происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствующая повышению общего периферического сосудистого сопротивления и развитию артериальной гипертензии [1, 4, 10]. Вышеперечисленные данные свидетельствуют, что при метаболическом синдроме отмечается повышение содержания НУП в плазме крови, обусловленное активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, нарушением эндотелиальной функции сосудов, дисбалансом вазоактивных медиаторов [4, 10], повышенной секрецией цитокинов [8]. В

этом случае процессы ремоделирования сердца определяются не только гемодинамической перегрузкой, но и гуморальными факторами. В ответ на повреждение миокарда совершается активный выброс натрийуретических гормонов, являющийся своего рода нейрогормональной защитой сердца.

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом уровень предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в плазме крови был повышен на 67,8 и 20 % соответственно. На этом фоне выявлена сильная корреляционная связь между содержанием НУП и клинико-биохимическими маркерами метаболического синдрома, что может свидетельствовать о важности и значении натрийуретической пептидной системы в патофизиологических механизмах развития метаболического синдрома, возможности участия в ответной реакции сердечно-сосудистой системы при формировании процессов ремоделирования сердечной мышцы у больных с метаболическим синдромом. Для выявления маркеров ранней диагностики метаболического синдрома, биомаркеров развития сердечно-сосудистых осложнений необходимы дальнейшие исследования с целью определения самостоятельного прогностического значения натрийуретических пептидов в отношении метаболического синдрома.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров О.В., Алехина Р.М., Григорьев С.П. Метаболический синдром // Рос. мед. журн. 2006. (6). 50–55.  
*Aleksandrov O.V., Alekhin R.M., Grigor'ev, S.P. Metabolic syndrome // Ros. med. zhurn. 2006. (6). 50–55.*
2. Андреев Д.А., Рыкова М.С. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности // Клинич. медицина. 2004. (6). 4–7.  
*Andreev D., Rykova M.S. Natriuretic peptides B-type in heart failure // Klinich. meditsina. 2004. (6). 4–7.*
3. Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2006. (1). 51–56.  
*Bugrimova M.A., Savina N.M., Vanieva O.S. Brain natriuretic peptide as a marker and prognostic factor in chronic heart failure // Kardiologiya. 2006. (1). 1–56.*
4. Визир В.А., Березин А.Е. Взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда и нейрогуморальной активации у больных с сердечной не-



- достаточностью // Клинич. медицина. 2001. (9). 21–27.
- Vizir V.A., Berezin A.E.* Relationship of myocardial remodeling and neutro rogumoralnoy activation in patients with heart failure // Klinich. meditsina. 2001. (9). 21–27.
5. *Джериев И.С., Волкова Н.И.* Артериальная гипертензия и метаболические нарушения // Клинич. медицина. 2010. (2). 4–7.
- Dzheriev I.S., Volkova N.I.* Arterial hypertension and metabolic disorders // Klinich. meditsina. 2010. (2). 4–7.
6. *Елисеев О.М.* Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевт. арх. 2003. (9). 40–45.
- Eliseev O.M.* Natriuretic peptides. Evolution of knowledge // Terapevt. arkh. 2003. (9). 40–45.
7. Национальные рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. (6; Прил. 2). 28.
7. National guidelines GFCF for diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision) // Cardiovascularyarnaya terapiya i profilaktika. 2009. (6; Suppl. 2). 28.
8. *Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б.* Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Терапевт. арх. 2001. (12). 82–84.
- Olbinskaya L.I., Ignatenko S.B.* Role of cytokines in the pathogenesis of chronic heart failure-ray // Terapevt. arkh. 2001. (12). 82–84.
9. *Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорощ Ж.В.* Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома // Кардиология. 2004. (3). 94–101.
- Roytberg G.E., Ushakova N.I., Dorosh Zh.V.* Role of insulin resistance in the diagnosis of metabolic syndrome // Kardiologiya. 2004. (3). 94–101.
10. *Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Метаболический синдром. М.: Medica, 2004. 63 с.
- Chazova I.E., Mychka V.B.* Metabolic syndrome. M.: Medica, 2004. 63 p.
11. *Remme W.J., Swedberg K.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2001. 22. 1527–1560.

## NATRIURETIC PEPTIDES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROM

**Tatyana Aleksandrovna GVOZDENKO, Irina Nikolaevna SIMONOVA,  
Kira Konstantinovna KHODOSOVA, Lyudmila Vasilievna VEREMCHUK**

*Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology  
of Respiration of the SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation  
690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g*

Present research aimed at study of the atrial (proANP) and brain natriuretic (NT-proBNP) peptide levels in blood plasma of the patients with metabolic syndrome. 52 patients have been examined; an observation group was composed of 40 patients with metabolic syndrome, and a control group 12 was composed of conventionally healthy people. The NT-proBNP increase of 20 % ( $p < 0.05$ ) and proANP of 67.8 % ( $p < 0.05$ ) have been revealed in blood plasma of the patients with metabolic syndrome. A strong correlation between atrium and brain natriuretic peptides in plasma and insulin, insulin resistance index have been established that allows considering natriuretic peptides as the markers of the early diagnostics of metabolic syndrome.

**Key words:** natriuretic hormones, metabolic syndrome, insulin resistance.

*Gvozdenko T.A.* – doctor of medical sciences, director, e-mail: vfdnz@mail.ru

*Simonova I.N.* – candidate of medical sciences, junior researcher of the laboratory of rehabilitative treatment, e-mail: SimonovaI68@mail.ru

*Khodosova K.K.* – head of laboratory for clinical and laboratory diagnosis, e-mail: kira\_hodosova@mail.ru

*Veremchuk L.V.* – doctor of biological sciences, leading researcher of the laboratory for medical and informational technologies, e-mail: Veremchuk@mail.primorye.ru