https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712

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

Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью

Чернявина А. И.

Цель. Изучить состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. В исследование было включено 119 пациентов с ГБ I-II стадии. Пациентам проводились определение уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации (СКФcys), рассчитанной по формуле CKD-EPI, уровня липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой человека (NGAL); определение уровня NT-proBNP; эхокардиография (ЭхоКГ), объемная сфигмоплетизмография. В первом анализе пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня NT-proBNP. Первую группу составили 32 пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, вторую группу — 87 пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл. Эмпирическим путем была найдена точка разделения NT-proBNP для оценки роли цистатина С — 75 пг/мл. В первую группу вошел 41 пациент с уровнем NT-proBNP >75 пг/мл, во вторую группу — 78 пациентов с уровнем NT-proBNP <75 пг/мл.

Результаты. В первой группе при NT-proBNP >125 пг/мл концентрация NGAL была статистически значимо выше, чем во второй группе 2,50 [1,90;2,85] vs 1,30 [0,9;2,0] нг/мл (p=0,022). Пациенты в группах статистически значимо не отличались по концентрации цистатина С в крови и СКФcys (p=0,099 и p=0,090, соответственно). При разделении пациентов по концентрации NT-proBNP 75 пг/мл получены следующие данные. Концентрация цистатина С в первой группе с NT-proBNP >75 пг/мл составила 1041,50 [995,00;1185,00] vs 964,30 [801,00;1090,00] нг/мл во второй группе (p=0,034). Пациенты в группах статистически значимо отличались по СКФcys (p=0,027). При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь NT-proBNP с уровнем цистатина С (r=0,32; p<0,005) и уровнем NGAL (r=0,36; p<0,05), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь со СКФcys (r=-0,35; p<0,005).

Заключение. NT-proBNP может быть использован как интегративный инструмент для стратификации риска поражения клубочкового и интерстициального аппарата почек у больных ГБ.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, клубочковый и тубулоинтерстициальный аппарат почек.

Отношения и деятельность: нет.

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

Чернявина А. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna_chernyavina@list.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического (NT-proBNP), NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), RR — относительный риск.

Рукопись получена 09.01.2020
Рецензия получена 19.01.2020
Принята к публикации 19.01.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Чернявина А. И. Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3712.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712

Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients

Chernyavina A. I.

Aim. To assess the state of the glomerular and tubulointerstitial apparatus depending on the level of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with hypertension (HTN).

Material and methods. The study included 119 patients with stage I-II HTN (target organ damage classification). We determined the cystatin C level, glomerular filtration rate (GFF) using the CKD-EPI equation, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and NT-proBNP levels; echocardiography and sphygmoplethysmography was performed. In the first analysis, patients were divided into two groups depending on the NT-proBNP level. Group 1 (n=32) consisted of patients with NT-proBNP level >125 pg/ml, group 2 (n=87) — with NT-proBNP level <125 pg/ml. Empirically, the NT-proBNP cutoff point (75 pg/ml) was found to assess the role of cystatin C. The first group included 41 patients with NT-proBNP level >75 pg/ml, the second group — 78 patients with NT-proBNP level <75 pg/ml.

Results. In the group 1 (NT-proBNP >125 pg/ml) the NGAL concentration was significantly higher than in the group 2: 2,50 [1,90;2,85] vs 1,30 [0,9;2,0] ng/ml, respectively (p=0,022). Patients in the groups did not significantly differ in the cystatin C levels and GFR (p=0,099 and p=0,090, respectively). When dividing patients according to the NT-proBNP cutoff point (75 pg/ml), the following data were obtained. The concentration of cystatin C in the first group with NT-proBNP >75 pg/ml was 1041,50 [995,00;1185,00] vs 964,30 [801,00;1090,00] ng/ml in the second group (p=0,034). Patients in the groups significantly differed in GFR (p=0,027). A correlation analysis revealed a moderate, direct relationship of NT-proBNP with cystatin C (r=0,32; p<0,005) and NGAL levels (r=0,36; p<0,05), as well as a moderate, inverse relationship with GFR (r=-0,35; p<0,005).

Conclusion. NT-proBNP determination can be used as an integrative risk stratification tool for glomerular and tubulointerstitial injury in HTN patients.

Key words: natriuretic peptide, glomerular and tubulointerstitial apparatus.

Relationships and Activities: not.

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

Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694.

Received: 09.01.2020 **Revision Received:** 19.01.2020 **Accepted:** 19.01.2020

For citation: Chernyavina A. I. Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3712. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712

Наиболее важным аспектом оценки сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью (ГБ) является необходимость диагностики поражения органов-мишеней, опосредованного повышением артериального давления (АД). Поражение органов-мишеней определяется как связанные с повышенным АД структурные и/или функциональные изменения органов-мишеней, таких как сердце, артерии, головной мозг, глаза и почки [1, 2].

ГБ является второй наиболее важной причиной развития поражения почек после сахарного диабета. Поражение почек при ГБ нередко протекает бессимптомно. В рутинной практике изменение почечной функции обычно связывают с увеличением сывороточного креатинина [2]. Однако исследования последних лет показали, что креатинин и рассчитанная по креатинину скорость клубочковой фильтрации (СКФ) недостаточно точно отражают состояние клубочковой фильтрации, особенно, на ранних стадиях ее снижения [3]. Цистатин С и рассчитанная по цистатину С СКФ описаны как более чувствительные и ранние маркеры поражения клубочкового аппарата почек, а также как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ГБ [3, 4].

Одним из дискуссионных вопросов является определение состояния тубулоинтерстициального аппарата почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В качестве маркеров канальцевых нарушений наиболее часто в исследованиях используются: NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase type 2), KIM-1(Kidney Injury Molecule 1). NGAL является членом семейства железосодержащих белков липокалина и имеет высокую экспрессию в канальцах почек, особенно после ишемического или нефротоксического повреждения. Выявление повышенных уровней NGAL в крови и моче при некоторых заболеваниях почек вызвало интерес к NGAL, как раннему маркеру повреждения канальцев, в том числе и при ССЗ [5].

Хорошо известно, что повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) позволяет не только диагностировать и оценивать тяжесть сердечной недостаточности (СН), но и ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ) и повышенным АД [6]. Также описано, что уровень NT-proBNP может повышаться у пациентов со снижением СКФ [7-9]. Однако эти исследования, в основном, касаются пациентов с острым почечным повреждением и хронической болезнью почек, в которых изучалась, прежде всего, фильтрационная функция, оцениваемая по уровню креатинина, СКФ, рассчитанной по креатинину или по уровню экскреции альбумина с мочой. Вопрос о взаимосвязи NT-proBNP с цистатин-ассоциированным повреждением клубочков и нарушениями тубулоинтерстициального аппарата почек у больных с ССЗ и факторами риска, такими как ГБ, остается малоизученным и дискуссионным. Поэтому изучение данной проблемы представляется клинически важным и перспективным направлением кардиологии, решение которой позволит не только своевременно верифицировать ренальную дисфункцию, но и разработать алгоритмы предотвращения поражения почек у больных ГБ и ССЗ.

Целью данного исследования явилось изучение состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови у пациентов с ГБ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 119 пациентов трудоспособного возраста с ГБ. Средний возраст составил 45,96±8,54 лет. Средняя длительность ГБ 4,17 [2;6] лет. Среди обследованных 72 (60,5%) мужчины и 47 (39,5%) женщин.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями по АГ (2018).

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям включения: наличие ГБ I-II стадии без симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), постоянная антигипертензивная и липидкорригирующая терапия на момент включения, подписание информированного согласия. Не включались пациенты ГБ III стадией, со вторичной АГ, с онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического постоянного лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препят-

ствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Для оценки миокардиального стресса проводилось определение концентрации NT-proBNP в крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактива фирмы "Вектор-Бест" (Россия) на анализаторе "Expert Plus Microplate Reader" (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием NT-proBNP для бессимптомной ХСН считали концентрацию >125 пг/мл.

Для оценки фильтрационной функции почек определялся уровень сывороточного креатинина методом ИФА, рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based); определялся уровень цистатина С в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактива "BioVendor" (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) и также производился расчет СКФ по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-Based). Референсные значения концентрации цистатина С в сыворотке крови составляли 1043,1±107,5 нг/мл.

Для оценки состояния канальцевого аппарата почек определялась концентрация NGAL в сыворотке крови методом ИФА с применением реактива "BioVendor" (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями NGAL приняты 1,2-2,6 нг/мл.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона, диастолической функции ЛЖ.

Для оценки состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Поражение артерий определялось с помощью сердечно-лодыжечно-сосудистый индекса (CAVI1) при его значениях с учетом возраста от 7,4±0,63 до 8,0±0,67 и плече-лодыжечного индекса при его значении <0,9.

С целью оценки состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 32 (26,9%) пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, вторую группу — 87 (73,1%) пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении признаков или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]) при ненормальном распределении. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Большинство признаков имело ненормальное распределение, для статистического анализа которых, использовали непараметрические методы статистики: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2; при нормальном распределении — с применением критерия Стьюдента для количественных показателей, критерия χ^2 — для качественных признаков. Критический уровень статистической значимости нулевой гипотезы, свидетельствующий об отсутствии различий, принимали равным $p<0,05$. Для изучения взаимосвязи между показателями состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек и концентрацией NT-proBNP в крови были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR.

Результаты

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, длительности ГБ, уровню и частоте достижения целевых диапазонов АД, частоте сердечных сокращений (ЧСС) в покое, сопутствующей патологии и антигипертензивной терапии.

У всех пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была сохранена, 30,3% пациентов имели гипертрофию ЛЖ, оцененную по индексу массы миокарда ЛЖ; у 8,4% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ). Статистически значимых различий между группами по показателям структурно-функционального состояния сердца в целом по данным ЭхоКГ не найдено.

У 57,1% больных ГБ было выявлено поражение артерий по показателю CAVI1, у 5,9% — по лодыжечно-плечевому индексу. Группы статистически значимо не отличались по частоте и выраженности изменений артерий.

В таблице 1 показано, что пациенты в группах в зависимости от концентрации NT-proBNP статистически значимо не отличались по уровню креатинина и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcre, цистатину С, и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys.

Таблица 1

Показатели состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=119)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, (n=32)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл, (n=87)	p
Цистатин С, нг/мл	1039,50 [990,00;1170,00]	970,00 [851,90;1090,00]	0,099
СКФ по формуле CKD-EPIcys, мл/мин/1,73 м^2	74,00 [63,00;89,00]	82,00 [69,00;106,00]	0,090
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	74,75 [72,85;82,90]	71,85 [63,60;80,95]	0,400
СКФ по формуле CKD-EPIcre, мл/мин/1,73 м^2	94,85 [85,35;106,40]	100,00 [87,60;107,85]	0,744
NGAL, нг/мл	2,50 [1,90;2,85]	1,30 [0,9;2,0]	0,025

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой человека.

Таблица 2

Показатели состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP по точке разделения (n=119)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >75 пг/мл, (n=41)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <75 пг/мл, (n=78)	p
Цистатин С, нг/мл	1041,50 [995,00;1185,00]	964,30 [801,00;1090,00]	0,034
СКФ по формуле CKD-EPIcys, мл/мин/1,73 м^2	73,00 [63,00;84,50]	83,00 [69,00;106,00]	0,027
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	74,75 [72,30;89,10]	71,85 [64,10;80,60]	0,400
СКФ по формуле CKD-EPIcre, мл/мин/1,73 м^2	94,85 [84,70;101,60]	100,00 [89,50;107,90]	0,744
NGAL, нг/мл	2,40 [1,50;2,70]	1,30 [0,9;2,0]	0,056

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой человека.

Уровень NGAL у пациентов первой группы был статистически значимо ниже, чем во второй группе, и составил, соответственно, 1,30 [0,9;2,0] и 2,50 [1,90;2,85] нг/мл (p=0,022). ОШ и RR поражения канальцев, оцененного по NGAL, при увеличении NT-proBNP >125 пг/мл составили 3,25 и 1,91, соответственно (95% ДИ для ОШ=1,30-8,20; для RR=1,17-2,88). Чувствительность и специфичность составили 64,3% и 74,4%, соответственно.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь NT-proBNP с уровнем цистатина С (r=0,32; p<0,005) и уровнем NGAL (r=0,36; p<0,05), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь с уровнем СКФ по формуле CKD-EPIcys (r=-0,35; p<0,005).

Для оценки влияния NT-proBNP на фильтрационную функцию была найдена эмпирическим путем точка разделения для NT-proBNP — 75 пг/мг. Распределение пациентов в группах в зависимости от точки разделения NT-proBNP представлено следующим образом: первая группа — 41 пациент (34,5%) с уровнем NT-proBNP >75 пг/мл, вторая группа — 78 пациентов (65,5%) с уровнем NT-proBNP <75 пг/мл.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по клиническим, анамнестическим и рутинно выполняемым лабораторным показателям, сопутствующей патологии и антигипертензивной терапии. Также группы были сопоставимы по показателям структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ и артерий по результатам объемной сфигмоплетизмографии.

При оценке состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек в данных группах были получены следующие данные (табл. 2). Пациенты в группах статистически значимо отличались по уровню цистатина С: 1041,50 [995,00;1185,00] нг/мл в первой группе vs 964,30 [801,00;1090,00] нг/мл во второй группе (p=0,034); СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys, которая была в диапазоне нормальных значений: 73,00 [63,00;84,50] мл/мин/1,73 м^2 в первой группе vs 83,00 [69,00;106,00] мл/мин/1,73 м^2 во второй группе (p=0,027). ОШ развития клубочковой дисфункции, оцененной по концентрации цистатина С, при NT-proBNP >75 пг/мл увеличивалось в 3 раза (ОШ=3,1, 95% ДИ=1,27-7,31), RR — в 2 раза (RR=2,0 95% ДИ=1,17-3,31). Чувствительность и специфичность составили 64,1% и 82,2%, соответственно.

Ограничениями исследования являются: малый объем выборки; для более точного подтверждения поражения канальцев в отсутствии валидированных способов его оценки следует использовать 2 и более метода определения канальцевой дисфункции; для определения более точного предикторного значения NT-proBNP для поражения почек у больных ГБ следует выполнить ROC-анализ на большей популяции.

Обсуждение

Хорошо известно, что NT-proBNP может выступать биомаркером не только поражения миокарда

при ХСН, но и доказана его взаимосвязь с поражением органов-мишеней, в частности почек, у больных ГБ, хронической болезнью почек, при сахарном диабете 2 типа без симптомов и признаков ХСН [9]. Тем не менее, традиционно в исследованиях определяется поражение почек по концентрации сывороточного креатинина и СКФ, рассчитанной по креатинину, и/или по уровню экскреции альбумина с мочой. При этом более ранние маркеры поражения клубочкового и тубулоинтерстициального аппаратов почек не оцениваются. Используя в работе более точные и ранние маркеры для выявления почечной дисфункции, было выдвинуто предположение, что изучение влияния определенных уровней NT-proBNP на детерминанты поражения клубочкового и канальцевого аппарата почек у пациентов ГБ позволит спрогнозировать возникновение нарушения их функций на ранних стадиях.

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов ГБ без симптомов ХСН увеличение концентрации NT-proBNP >125 пг/мл связано с поражением почек. В работе Takahama H, et al. было показано, что повышение уровня NT-proBNP является предиктором поражения почек у больных острой декомпенсированной СН [8]. При этом свою значимость NT-proBNP показал именно у тех пациентов, у которых развитие СН было связано с ГБ.

Поражение клубочкового аппарата почек, оцененное по уровню цистатина С, в нашем исследовании было отмечено при более низком уровне NT-proBNP, который составляет 75 пг/мл. Аргументация полученных данных может быть обеспечена тем, что в почках BNP увеличивает СКФ, расслабляя мезангиальные клетки, и ингибирует фракционную реабсорбцию натрия в канальцах, тем самым усиливая натрийурез и снижая АД, а также уменьшает сосудистое сопротивление, расслабляя гладкомышечные клетки артерий. Поэтому многие исследователи отмечают, что более низкие “исходные” концентрации BNP и NT-proBNP у пациентов с ГБ были связаны с более высоким риском развития как ХСН, так и поражения органов-мишеней [10, 11]. Тем не менее, не вызывает сомнения и тот факт, что в патогенезе поражения органов-мишеней большую роль играют и другие системы: ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпато-адреналовая система (СНС). Но BNP действует как компенсирующий агент только на ранних стадиях заболевания, уменьшая активность этих систем [10]. При прогрессировании заболевания, увеличивается активация РААС и СНС, происходит дисбаланс системы BNP, и несмотря на высокие уровни, эндогенный BNP становится резистентным и больше не способен компенсировать состояние в таких случаях. Тогда увеличение высвобождения и повышение уровня BNP и NT-proBNP будут уже рассматриваются не как компенсаторные механизмы, а как нарушение функции измененного органа, в том числе и повреждение канальцев и клубочков почки. Кроме того, следует отметить, что высвобождение BNP, больше связанного с положительными и компенсаторными эффектами, находится под генетическим контролем, а при увеличении активности РААС и СНС стимулируется механическим растяжением кардиомиоцитов, т.е. миокардиальным стрессом. Поэтому конечная концентрация уровня NT-proBNP и BNP в сыворотке определяется балансом между продукцией, деградацией и почечным клиренсом. А изменения сердечной, артериальной, а также почечной функции, связанные с ГБ, могут влиять на концентрацию BNP в сыворотке.

Увеличение уровня NT-proBNP >75 пг/мл ассоциируется у наших пациентов с повышением уровня цистатина С. Известны исследования, которые показывают, что нарушение суточного профиля АД при ГБ и отсутствие снижения ночного АД по сравнению с дневным тесно связаны с повреждением почек, оцениваемым по концентрации цистатина С, а также с прогрессированием ухудшения их функции, [12]. Поэтому можно предположить, что уровень NT-proBNP может отражать повышение именно ночного АД, которое приводит к нарушению фильтрационной функции почек и повышению уровня цистатина С. В нашем исследовании не оценивался суточный профиль АД, и данная гипотеза требует дальнейшего изучения. В качестве другого подтверждения взаимосвязи цистатина С с NT-proBNP можно рассмотреть данные о том, что увеличение цистатина С коррелирует с концентрическим ремоделированием ЛЖ у больных с хронической болезнью почек [13]. Следовательно, у пациентов с ГБ развитие структурной перестройки ЛЖ ведет к возникновению миокардиального стресса даже в диапазоне нормальных значений NT-proBNP для ХСН, что, в свою очередь, обуславливает формирование клубочковой дисфункции. Таким образом, повышение уровня NT-proBNP, полученное в нашем исследовании >75 пг/мл, может рассматриваться в качестве дополнительного предиктора поражения клубочкового аппарата почек.

В исследовании мы получили данные о поражении тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов ГБ с повышением уровня NT-proBNP >125 пг/мл. Полученные данные также можно объяснить тем фактом, что при нарушении компенсаторного действия BNP на почечную функцию, он становится резистентным и все его положительные эффекты устраняются. Но учитывая данные о том, что BNP локализуется в дистальных канальцах почек [10], можно предположить, что повышение уровня BNP и NT-proBNP будет отражать именно нарушение работы канальцев.

В литературе имеются данные, что NGAL является не только маркером снижения функции каналь-

цев, но может быть предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек [5]. Исследования последних лет также показали, что уровень NGAL, связанный с NT-proBNP, был предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ХСН [14]. При этом исследователи показали, что уровень NGAL был выше у гипертоников.

Кроме того, Kim IY, et al. показали, что NGAL является независимым предиктором развития гипертрофии ЛЖ и ДД ЛЖ у пациентов с хронической болезнью почек [15].

Заключение

Представленные в работе результаты свидетельствуют о том, что NT-proBNP может быть использован как интегративный инструмент для стратификации риска поражения клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек при ГБ без симптомов и признаков ХСН. ОШ и RR поражения канальцев, оцененного по NGAL, при увеличении NT-proBNP >125 пг/мл составили 3,25 и 1,91, соответственно (95% ДИ для ОШ=1,30-8,20; для RR=1,17-2,88). ОШ и RR развития клубочковой дисфункции, оцененной по концентрации цистатина С, при NT-proBNP >75 пг/мл, составили 3,1 и 2,0, соответственно (95% ДИ для ОШ=1,27-7,31; 95% ДИ для RR=1,17-3,31). Следовательно, раннее изменение клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов с ГБ происходит не только в связи с повышением АД и отсутствием его контроля, но и может быть обусловлено наличием миокардиального стресса, отражением которого является уровень NT-proBNP даже в диапазоне нормальных значений.

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

Литература/References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Garcia-Carretero R, Vigil-Medina L, Barquero-Perez O, et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. J Hum Hypertens. 2017;31:801-7. doi:10.1038/jhh.2017.68.
4. Velkov VV. Cystatin C and NGAL — the Markers of Preclinical Renal Dysfuction and Subclinical Acute Kidney Injury. Laboratory Service. 2015;2:38-43. (In Russ.) Вельков В. В. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. Лабораторная служба. 2015;2:38-43. doi:10.17116/labs20154238-43.
5. D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular Biomarkers in Chronic Kidney Disease: State of Current Research and Clinical Applicability. Disease Markers. 2015; Article ID 586569, 16 pages. doi:10.1155/2015/586569.
6. Bower JK, Lazo M, Matsushita K, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Risk of Hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Hypertens. 2015;28(10):1262-6. doi:10.1093/ajh/hpv026.
7. Schaub JA, Coca SG, Moledina DG, et al. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients With Renal Dysfunction. A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2015;3(12):977-89. doi:10.1016/j.jchf.2015.07.014.
8. Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, et al. Change in the NT-proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome. J Am Heart Assoc. 2019;8(17):e011468. doi:10.1161/JAHA.118.011468.
9. Courand P-Y, Harbaoui B, Bècle C, et al. Plasma NT-proBNP mirrors the deleterious cardiovascular and renal continuum in hypertension. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(5):452-9. doi:10.1177/2047487316683070.
10. Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, et al. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3581. doi:10.3390/ijms20143581.
11. Perlini S, Salinaro F, Perrone T. NT-proBNP and the risk of incident hypertension is change over time a better predictor than baseline value? Journal of Hypertension. 2015;33(5):924-5. doi:10.1097/HJH.0000000000000571.
12. Han J, Gao Y, Guo Q, et al. Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients. BMJ Open. 2016 Sep 2;6(9):e011166. doi:10.1136/bmjopen-2016-011166.
13. Vasilyeva MP, Rudenko TE, Kutyrina IM, et al. Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2015;6:17-22. (In Russ.) Васильева М. П., Руденко Т. Е., Кутырина И. М. и соавт. Цистатин С — новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2015;6:17-22. doi:10.17116/terarkh201587617-22.
14. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. Kidney Blood Press Res. 2018;43:1865-77. doi:10.1159/000495819.
15. Kim IY, Kim JH, Kim MJ, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. PLoS One. 2018;13(10):e0205848. doi:10.1371/journal.pone.0205848.