

Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью

Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Цель. Определить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от структуры субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ).

Материал и методы. В исследование было включено 234 пациента с ГБ без симптомов и признаков ХСН. Средний возраст составил $45,96 \pm 8,54$ лет. Пациентам проводились эхокардиография с оценкой индекса массы миокарда, фракции выброса, диастолической функции левого желудочка; объемная сфигмоплетизмография с определением сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1) и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (PWVcf); определение концентрации цистатина С в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации; определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Пациенты в зависимости от наличия и структуры субклинического ПОМ были разделены на 4 группы. Первую группу составили 74 (31,6%) пациента без подтвержденного субклинического ПОМ, вторую группу — 99 (42,3%) пациентов с признаками субклинического поражения одного органа-мишени, третью группу — 42 (18,0%) пациента с признаками поражения двух органов-мишеней, четвертую группу составили 19 (8,1%) пациентов с субклиническим поражением трех органов-мишеней.

Результаты. Пациенты в группах статистически значимо отличались по концентрации NT-proBNP в крови ($p < 0,001$). По мере увеличения количества ПОМ было выявлено увеличение NT-proBNP выше референсного значения 125 пг/мл ($p = 0,010$). Показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (RR) развития ХСН, определяемые по концентрации NT-proBNP > 125 пг/мл, статистически значимо были связаны со структурой ПОМ по сравнению с группой без подтвержденного ПОМ ($p = 0,035$, $p = 0,21$, $p = 0,044$, соответственно). При проведении корреляционного анализа выявлены прямые взаимосвязи уровня NT-proBNP с количеством ПОМ ($r = 0,56$; $p < 0,005$), с гипертрофией левого желудочка ($r = 0,33$; $p < 0,005$), с уровнем цистатина С ($r = 0,31$; $p < 0,005$), с индексом CAVI1 и PWVcf ($r = 0,23$; $p < 0,005$ и $r = 0,26$; $p < 0,005$, соответственно).

Заключение. Риск развития ХСН у больных ГБ зависит от наличия и структуры субклинического ПОМ. При поражении одного органа-мишени ОШ и RR развития ХСН составляли 4,23 и 3,74, соответственно (95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ = 1,09-19,19; для RR = 1,08-16,03), при поражении двух органов-мишеней — 5,57 (95% ДИ 1,23-28,51) и 4,70 (95% ДИ 1,21-21,84), соответственно, при полиорганном поражении — 6,31 (95% ДИ 1,04-40,83) и 5,19 (95% ДИ 1,04-27,95), соответственно.

Ключевые слова: риск хронической сердечной недостаточности, гипертоническая болезнь, органы-мишени.

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

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

ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ОШ — отношение шансов, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпат-адреналовая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, PWVcf — скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, RR — относительный риск.

Рукопись получена 25.12.2020

Рецензия получена 11.01.2021

Принята к публикации 16.01.2021



Для цитирования: Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4257. doi:10.15829/1560-4071-2021-4257

Risk of heart failure depending on the structure and subclinical target organ damage in patients with hypertension

Koziołova N. A., Chernyavina A. I.

Aim. To determine the risk of heart failure (HF) in patients with hypertension (HTN) depending on the structure of subclinical target organ damage (TOD).

Material and methods. The study included 234 patients with HTN without signs of HF. The mean age was $45,96 \pm 8,54$ years. The patients underwent echocardiography with an assessment of myocardial mass index, ejection fraction, left ventricular diastolic function. Volumetric sphygmoplethysmography with determination of cardio-ankle vascular index (CAVI1) and carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf). Cystatin C blood concentration with the calculation of the glomerular filtration rate (GFR) was performed. NT-proBNP blood levels was also determined. Patients were divided into 4 groups depending on the presence and

structure of subclinical TOD. The first group consisted of 74 (31,6%) patients without documented subclinical TOD; the second group — 99 (42,3%) patients with one subclinical TOD; the third group — 42 (18,0%) patients with two TOD; the fourth group — 19 (8,1%) patients with three TOD.

Results. Patients in the groups differed significantly in blood NT-proBNP concentration ($p < 0,001$). As the amount of TOD increased, NT-proBNP increased above the reference value 125 pg/ml ($p = 0,010$). The odds ratio (OR) and relative risk (RR) of HF, determined by NT-proBNP concentration > 125 pg/ml, were significantly associated with the TOD structure compared to the group without confirmed TOD ($p = 0,035$, $p = 0,21$, $p = 0,044$, respectively). Correlation analysis

revealed direct relationships between the NT-proBNP level and TOD amount ($r=0,56$; $p<0,005$), LVH ($r=0,33$; $p<0,005$), cystatin C level ($r=0,31$; $p<0,005$), CAVI1 and PWVcf ($r=0,23$; $p<0,005$ and $r=0,26$; $p<0,005$, respectively).

Conclusion. The risk of HF in patients with hypertension depends on the presence and structure of subclinical TOD. With the involvement of one target organ, OR and RR for HF were 4,23 and 3,74, respectively (95% CI for OR, 1,09-19,19; for RR, 1,08-16,03); with the involvement of two target organs — 5,57 (95% CI, 1,23-28,51) and 4,70 (95% CI, 1,21-21,84), respectively; with the multiple TOD — 6,31 (95% CI, 1,4-40,83) and 5,19 (95% CI, 1,04-27,95), respectively.

Relationships and Activities: none.

Key words: heart failure risk, hypertension, target organs.

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

Koziołova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694.

*Corresponding author: nakoziołova@mail.ru

Received: 25.12.2020 **Revision Received:** 11.01.2021 **Accepted:** 16.01.2021

For citation: Koziołova N. A., Chernyavina A. I. Risk of heart failure depending on the structure and subclinical target organ damage in patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4257. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4257

По данным международных и российских эпидемиологических исследований, гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая занимает ведущее место, наряду с ишемической болезнью сердца, в структуре сердечно-сосудистой смертности как в мировой практике, так и в Российской Федерации [1].

Основными диагностическими критериями наличия ХСН являются типичные клинические симптомы и признаки, эхокардиографические показатели, отражающие структурно-функциональные изменения левых отделов сердца, увеличение концентрации натрийуретических пептидов (НУП) [1, 2].

Одним из дискуссионных вопросов, активно обсуждаемых в последнее время, является асимптомная ХСН, ее критерии и факторы риска трансформации в клинически значимую форму [3, 4]. Ряд исследователей считают, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца не могут быть объективными критериями доклинической стадии ХСН в силу того, что в рутинной практике используются различные протоколы и методы для их диагностики.

Поэтому для верификации доклинических стадий ХСН и риска ее развития решающее значение приобретают НУП. Так, по данным Gaborit FS, et al. (2020), у больных 60 лет и старше с 1 и более факторов риска ХСН (ГБ, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов) при бессимптомной дисфункции ЛЖ возрастание концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) было связано с увеличением риска развития ХСН на 49%, срединного фрагмента НУП А — на 77% [5].

Имеются данные о том, что уровень NT-proBNP ассоциирован также с субклинической дисфункцией ЛЖ, в т.ч. и у бессимптомных лиц [6], и рассматривается как самостоятельный прогностический предиктор [7]. Поэтому его определение было рекомендовано не только для диагностики ХСН, но и для оценки риска ее развития.

В литературе описаны исследования, которые показали, что у некоторых пациентов изменения концентрации НУП в диапазоне нормальных значений могут рассматриваться как фактор риска развития самой ГБ. Считается, что мозговой НУП (BNP) высвобождается кардиомиоцитами желудочков в результате “спонтанного” и “индуцируемого” образования, причем первое в значительной степени находится под генетическим контролем, а второе стимулируется механическим растяжением, а также прямыми или косвенными эффектами [8]. Однако по некоторым данным незначительное повышение НУП в крови может наблюдаться и в общей популяции. При этом механизмы, лежащие в основе повышения НУП у здоровых субъектов, изучены недостаточно и носят противоречивый характер [9]. Следовательно, патофизиологическая роль НУП в развитии ХСН на фоне ГБ и возможные механизмы ее формирования также до конца не изучены и продолжают активно обсуждаться в научных сообществах [8].

Известно, что активация нейрогуморальных систем у больных ГБ приводит к поражению органов-мишеней (ПОМ). В связи с более широким использованием различных визуализирующих методов исследования выявление ПОМ становится все более очевидным как у больных ГБ, так и при доклинических стадиях ХСН [10]. Однако такой подход хоть и эффективен, но часто достаточно трудоемкий и дорогой. Поэтому поиск универсального маркера ПОМ и связанного с ним риска развития ХСН представляет большой клинический интерес. В этом отношении показатель NT-proBNP может иметь важное диагностическое значение, т.к. он коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ассоциируется с жесткостью аорты, его уровень повышается у пациентов с нетерминальной хронической болезнью почек [11, 12].

Таким образом, поиск универсальных и легко доступных маркеров для оценки риска развития бессимптомной ХСН у больных ГБ с ПОМ является актуальной кардиологической задачей.

Целью исследования явилось определение риска развития бессимптомной ХСН, оцененной по кон-

центрации NT-proBNP, у больных ГБ в зависимости от наличия и структуры субклинического ПОМ.

Материал и методы

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

В исследование было включено 234 пациента трудоспособного возраста, страдающих ГБ, работающих на одном из предприятий г. Перми. Средний возраст составил $45,96 \pm 8,54$ лет. Средняя длительность ГБ $4,11 [2;6]$ лет. Среди обследованных 139 (59,4%) мужчин и 95 (40,6%) женщин.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2020) и Европейскими рекомендациями по артериальной гипертензии (2018).

Критериями включения в исследование были ГБ I-II стадии, любой степени повышения артериального давления без клинических симптомов и признаков ХСН.

Критериями невключения в исследование явились: ГБ III стадии, вторичная артериальная гипертензия; симптомы и признаки, позволяющие заподозрить ХСН; верифицированный диагноз ХСН; онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения; острые воспалительные и инфекционные заболевания; психические заболевания, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Для оценки риска развития ХСН проводилось определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови >125 пг/мл рассматривалась, как показатель, соответствующий одному из диагностических критериев ХСН.

Для оценки наличия гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), как органа-мишени при ГБ, проводилась эхокардиография согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США). ГЛЖ подтверждалась для пациентов с избыточной массой тела и ожирением при ИММЛЖ для мужчин >50 г/м^{2,7}, для женщин >47 г/м^{2,7}; для пациентов с нормальной массой тела при ИММЛЖ у мужчин >115 г/м², у женщин >95 г/м². Для оценки функционального состояния ЛЖ определялась систолическая функция ЛЖ по показателю фракции выброса ЛЖ, оцененной по методу

Симпсона, диастолическая функция ЛЖ на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

Для верификации поражения почек как органа-мишени при ГБ оценивали фильтрационную функцию с определением уровня сывороточного цистатина С методом иммуноферментного анализа, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-Based). Признаками поражения почек при ГБ считали повышение концентрации цистатина С в крови >1000 нг/мл и/или снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys <60 мл/мин/1,73 м².

Для оценки поражения артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1) и скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf). Признаками поражения артерий при ГБ считали увеличение CAVI1 >9 и/или PWVcf >10 м/с.

Для определения взаимосвязи ГБ с ПОМ с риском развития ХСН пациенты были разделены на 4 группы. Первую группу составили 74 (27,6%) пациента без подтвержденного ПОМ, во вторую группу вошли 99 пациентов с признаками субклинического поражения одного органа-мишени, третью группу составили 42 пациента с наличием поражения двух органов-мишеней, в четвертую группу были включены 19 пациентов с подтвержденным субклиническим поражением трех органов-мишеней.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения. При многогрупповом сравнении количественных показателей использовался критерий Крускала-Уоллиса, для качественных признаков — критерий χ^2 . Статистически значимыми при сравнении четырех независимых групп считались различия показателей при $p < 0,012$. Для изучения взаимосвязи между показателями, отражающими ПОМ, и концентрацией NT-proBNP были составлены таблицы сопряжен-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
Пол, абс. м/ж	32/42	63/36	27/15	11/8	0,050
Возраст, лет	44,65±7,65	47,95±7,39	45,10±9,85	44,25±9,41	0,047
Курение, абс./%	17/22,97	23/23,23	10/23,81	6/31,58	1,000
Стаж ГБ	3,04 [2,0;4,0]	7,78 [3,0;7,0]	4,57 [2,0;6,0]	4,5 [3,0;5,0]	<0,001
СД, абс./%	3/4,05	9/9,09	5/11,91	3/15,79	0,378
ХОБЛ, абс./%	2/2,70	3/3,03	1/2,38	1/5,26	1,000
ИМТ, кг/м ²	28,08±3,81	28,52±3,96	28,80±5,19	29,47±4,47	0,663
ОТ, см	92,22±10,61	95,58±11,09	96,17±13,38	97,81±11,96	0,116
САД, мм рт.ст.	132,76±9,93	138,83±14,27	139,38±14,31	140,09±13,59	0,020
ДАД, мм рт.ст.	86,91±8,64	91,70±10,98	91,04±12,80	93,47±9,89	0,022
ЧСС, уд./мин	68,52±10,66	67,91±9,24	67,00±11,08	68,87±9,77	0,941

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
ИАПФ, абс./%	39/52,70	57/57,58	20/47,62	9/47,37	0,918
АРА, абс./%	35/47,30	42/42,42	22/52,38	10/52,63	0,918
БАБ, абс./%	21/28,38	39/39,40	19/45,24	9/47,37	0,268
Антагонисты кальция, абс./%	19/25,68	35/35,35	12/28,57	7/36,84	0,709
Диуретики, абс./%	17/22,97	29/29,29	13/30,95	6/31,58	0,993
Статины, абс./%	45/60,81	51/51,52	22/52,38	11/57,89	0,880
Антиагреганты, абс./%	4/5,41	11/11,11	8/19,05	5/26,32	0,041

Сокращения: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β-адреноблокаторы.

ности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение шансов (ОШ), относительный риск (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, сбором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-

сосудистого риска, структуре сопутствующей патологии, антигипертензивной и другой лекарственной терапии, клиническим характеристикам (табл. 1, 2). Группы различались по длительности ГБ и частоте ПОМ (табл. 1, 3).

У всех пациентов, по данным эхокардиографии, была сохраненная фракция выброса ЛЖ без статистически значимых различий между группами. 121 пациент (51,71%) имел признаки ГЛЖ (0% пациентов в 1 группе, 65,66% пациентов во 2 группе, 88,10% в 3 группе и 100,00% в 4 группе). У 5,12% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ без значимых различий между группами.

При оценке состояния артериальной стенки оказалось, что артериальная жесткость, оцененная по индексу CAVI1, была повышена у 22 пациентов (9,40%), при этом у пациентов 1 группы повышение CAVI1 отсутствовало (0%), во 2 группе наблюдалось у 6,06% пациентов, в 3 группе — у 21,43% пациентов, в 4 группе — у 36,84% пациентов.

Таблица 3

Структура поражения органов-мишеней в группах (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
ГЛЖ, абс./%	0/0	65/65,66	37/88,10	19/100,00	p<0,001
ДДЛЖ, абс./%	0/0	6/6,06	4/9,52	3/15,79	0,038
ФВ ЛЖ, %	62,13±7,28	61,12±9,21	60,19±8,65	59,99±9,43	0,606
Повышение цистатина С >1000 пг/мл, абс./%	0/0	14/14,14	12/28,57	19/100,00	p<0,001
CAVI1 >9, абс./%	0/0	6/6,06	9/21,43	7/36,84	p<0,001
КФС >10 м/с, абс./%	0/0	14/14,14	26/61,91	12/63,16	p<0,001

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, КФС — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, CAVI1 — сердечно-лодыжно-сосудистый индекс.

Таблица 4

Уровень NT-proBNP у пациентов в зависимости от ПОМ (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
Средний уровень NT-proBNP, пг/мл	0,007 [0,004;0,009]	0,009 [0,006;3,640]	31,15 [11,70;75,00]	231,65 [146,35;367,20]	<0,001
Частота встречаемости повышенного уровня NT-proBNP >125, пг/мл, абс./%	3/4,05	15/15,15	8/19,05	5/31,58	0,009

Сокращение: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

PWVcf >10 м/с была выявлена у 52 пациентов (22,22%): в 1 группе не было пациентов с повышением PWVcf, во 2 группе повышение PWVcf было найдено у 14,14% пациентов, в 3 группе — у 61,91% пациентов, в 4 группе — у 63,16% больных.

При оценке состояния почек было выявлено, что нарушение фильтрационной функции почек с уровнем цистатина С >1000 нг/мл наблюдалось у 45 пациентов (19,23%), при этом в 1 группе уровень цистатина С был нормальным, во 2 группе повышение уровня цистатина С наблюдалось у 14,14% пациентов, в 3 группе — у 28,57% пациентов, в 4 группе — у всех 100% пациентов. СКФ у всех пациентов была >60 мл/мин/1,73 м².

Пациенты в группах статистически значимо отличались по среднему значению концентрации NT-proBNP (p<0,001) (табл. 4). По мере увеличения количества ПОМ статистически значимо нарастал NT-proBNP (p<0,001). Также по мере увеличения количества ПОМ было выявлено нарастание частоты встречаемости повышения NT-proBNP >125 пг/мл (p=0,010). Среди пациентов 1 группы без ПОМ частота встречаемости повышенного уровня NT-proBNP составила 4,05%, среди пациентов 2 группы — 15,15%, среди пациентов 3 группы — 19,05%, среди пациентов 4 группы — 31,58%.

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи уровня NT-proBNP с количеством ПОМ (r=0,56; p<0,005), ГЛЖ (r=0,33; p<0,005), концентрацией цистатина С в крови (r=0,31; p<0,005), CAVI1 и PWVcf (r=0,23; p<0,005 и r=0,26; p<0,005, соответственно).

При оценке ОШ и RR развития ХСН были получены следующие данные. Показатели ОШ и RR при сравнении групп без подтвержденного ПОМ и с поражением одного органа-мишени оказались статистически значимыми (p=0,035) и составляли 4,23 и 3,74, соответственно (95% ДИ для ОШ =1,09-19,19; для RR =1,08-16,03). ОШ развития ХСН при наличии поражения двух органов-мишеней по сравнению с группой без ПОМ увеличивалось более чем в 5 раз (ОШ 5,57, 95% ДИ 1,23-28,51), а RR ее развития составлял 4,70 (95% ДИ 1,21-21,84, p=0,021). Повышение уровня NT-proBNP также статистически значимо связано с поражением трех органов-мишеней (p=0,044). При наличии полиорганного поражения шанс развития ХСН увеличивался более чем в 6 раз (ОШ 6,31, 95% ДИ 1,04-40,83), а RR ее развития составлял 5,19 (95% ДИ 1,04-27,95).

Обсуждение

В нашей работе показано, что риск развития ХСН, оцененный по увеличению концентрации

NT-proBNP, у пациентов с ГБ зависит от наличия и структуры субклинического ПОМ.

Было показано, что по мере увеличения количества ПОМ у больных ГБ увеличивается концентрация NT-proBNP как критерий доклинических стадий ХСН.

Полученные данные можно обосновать с физиологической точки зрения. В патогенезе ПОМ большую роль играют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой систем (СНС). На ранних стадиях ГБ BNP действует как компенсирующий агент, уменьшающий активность этих систем [6]. При прогрессировании заболевания активация РААС и СНС увеличивается, происходит дисбаланс системы НУП и, несмотря на высокие уровни, эндогенные НУП становятся резистентными, и больше не способны компенсировать нейрогуморальную активацию. На этой стадии увеличение высвобождения и повышение концентрации BNP и NT-proBNP рассматривается не как компенсаторный механизм, а как нарушение функции измененного органа. Кроме того, высвобождение BNP, больше связанного с положительными и компенсаторными эффектами, находится под генетическим контролем, а при увеличении активности РААС и СНС стимулируется механическим растяжением кардиомиоцитов — миокардиальным стрессом. Поэтому конечная концентрация уровня NT-proBNP и BNP в сыворотке определяется балансом между их продукцией, деградацией и почечным клиренсом. Следовательно, ПОМ может влиять на концентрацию BNP в сыворотке, повышая ее.

ПОМ, а также различные их комбинации, играют важную роль как в прогрессировании самой ХСН, так и в определении риска ее развития.

Так, в литературе хорошо известны исследования, которые показали, что концентрации в крови НУП, в частности NT-proBNP и BNP, напрямую связаны с ГЛЖ [13]. Повышенное высвобождение НУП сердечными миоцитами в кровоток может быть результатом повышенного напряжения стенки ЛЖ, развития его гипертрофии или перегрузки объемом. Есть также данные о том, что уровень NT-proBNP может быть независимым и прогностическим маркером риска ГЛЖ у пациентов без ХСН, т.к. отражает субклинический патологический процесс, включающий воспаление, фиброз миокарда и впоследствии ремоделирование сердца [14]. В нашем исследовании была получена корреляция между NT-proBNP и ГЛЖ, показан риск развития ХСН в зависимости от данного параметра. Однако вклад ГЛЖ в риск развития ХСН не был оценен в отдельности в структуре ПОМ и требует дальнейшего изучения.

Нами было показано, что частота увеличения $CAV11 >9$ и $PWVcf >10$ м/с были связаны с риском развития бессимптомной ХСН. Известно, что повы-

шение артериальной жесткости приводит к уменьшению эластичности периферических артерий и изменению отраженной волны. При повышении артериальной жесткости отраженная волна возвращается в аорту во время поздней систолы, что приводит к увеличению постнагрузки на сердце и снижению коронарной перфузии. Этот процесс может быть триггером развития диастолической дисфункции сердца и ГЛЖ [15]. При этом растяжение кардиомиоцитов является важным стимулом для продукции НУП [9]. Nah E-H, et al. (2019) было выдвинуто предположение, что более высокий уровень NT-proBNP может быть связан не столько с диастолической дисфункцией ЛЖ, сколько с начальными доклиническими структурными изменениями кардиомиоцитов [16].

В нашем исследовании в качестве поражения почек при ГБ рассматривалось наличие повышения уровня цистатина С в крови. Увеличение цистатина С наблюдалось по мере увеличения уровня NT-proBNP и, соответственно, по мере увеличения количества ПОМ. В литературе описана связь NT-proBNP с ПОМ, в частности почек, в т.ч. и у больных ГБ без симптомов и признаков ХСН [11]. Также, по данным некоторых исследований, увеличение уровня цистатина С коррелирует с концентрическим ремоделированием ЛЖ [17]. Следовательно, у пациентов ГБ при наличии структурной перестройки ЛЖ возрастает риск развития клубочковой дисфункции почек, что, в свою очередь, обуславливает высокое напряжение миокардиального стресса и увеличение риска развития ХСН. Однако механизм повышения уровня NT-proBNP у пациентов с ПОМ, в т.ч. хроническая болезнь почек, представляется более сложным, остается не до конца понятным и требует дальнейшего изучения.

Ограничениями проведенного исследования являются следующие: у больных ГБ диагностическим критерием риска развития ХСН считали концентрацию NT-proBNP >125 пг/мл, при этом не учитывалась “серая” зона данного показателя; для диагностики ПОМ у больных ГБ не использовались показатели, отражающие повышенное коллагенообразование и фиброз; в исследовании не представлен рейтинг каждого ПОМ в отдельности в оценке риска развития ХСН.

Заключение

Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных ГБ риск развития ХСН, определяемый по концентрации NT-proBNP в крови, зависит от наличия и структуры субклинического ПОМ. По мере увеличения количества ПОМ нарастает не только средний уровень NT-proBNP, но и увеличивается частота встречаемости повышения NT-proBNP вы-

ше диагностического значения 125 пг/мл. При поражении одного органа-мишени ОШ и RR развития ХСН составляли 4,23 и 3,74, соответственно (95% ДИ для ОШ =1,09-19,19; для RR =1,08-16,03), при поражении двух органов-мишеней — 5,57 (95% ДИ 1,23-28,51) и 4,70 (95% ДИ 1,21-21,84), соответственно,

при полиорганном поражении — 6,31 (95% ДИ 1,04-40,83) и 5,19 (95% ДИ 1,04-27,95), соответственно.

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

Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines OASN-RSC-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologija. 2018;58(S6):8-164. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОАСН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):215-27. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.039.
- Setti M, Benfari G, Mele D, et al. Discrepancies in Assessing Diastolic Function in Pre-Clinical Heart Failure Using Different Algorithms-A Primary Care Study. Diagnostics (Basel). 2020;10(10):850. doi:10.3390/diagnostics10100850.
- Gaborit FS, Kistorp C, Kümler T, et al. Early Stages of Obesity-related Heart Failure Are Associated with Natriuretic Peptide Deficiency and an Overall Lack of Neurohormonal Activation: The Copenhagen Heart Failure Risk Study. Global Heart. 2020;15(1):25. doi:10.5334/gh.776.
- Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2016;133(7):631-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
- 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.
- Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russ J Cardiol. 2017;9(83-92). (In Russ.) Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;9(83-92). doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
- Iwasaki Y, Tomiyama H, Shiina K, et al. Possible Mechanisms Underlying Elevated Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Healthy Japanese Subjects. Circulation Reports Circ Rep. 2019;1:372-7. doi:10.1253/circrep.CR-19-0057.
- 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.
- Courand P-Y, Harbaoui B, Bécle 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.
- Chernyavina AI. 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.) 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.
- Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. Circ J. 2015;79(8):1647-55. doi:10.1253/circj.CJ-15-0589.
- Huang L, Huang L, Yu J, et al. An association between N-terminal pro-brain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. Exp Ther Med. 2020;19(5):3259-66. doi:10.3892/etm.2020.8598.
- Li K-J. Arterial Wall Properties in Men and Women: Hemodynamic Analysis and Clinical Implications. Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:291-306. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_19.
- Nah E-H, Kim S-Y, Cho S, et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study. BMJ Open. 2019;9(4):e026030. doi:10.1136/bmjopen-2018-026030.
- 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 др. 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.