МОЗГОВОЙ НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванова С. В., Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Крикунов П. В., Садулаева И. А.

Цель. Оценка структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца в зависимости от уровня NT-proBNP и наличия клинических проявлений ХСН у больных АГ.

Материал и методы. Обследовано 137 больных АГ (45 мужчин, 92 женщины) с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$. Всем больным проводилось физикальное обследование, теста 6-минутной ходьбы, двумерная ЭхоКГ, трансклапанная и тканевая доплерография, тредмил-тест, определялась концентрация NT-proBNP в плазме крови. Изучение структурно-функционального состояния сердца проводилось в трех сформированных группах в зависимости от уровня NT-proBNP (норма, "серая" зона, повышенный уровень NT-proBNP).

Результаты. Уровень NT-proBNP связан с возрастом, полом, регулярностью приема терапии и не зависит от индекса массы тела, уровня АД, частоты сердечных сокращений. Выявлена зависимость между уровнем NT-proBNP и нарушением диастолической функции ЛЖ как по данным трансмитральной, так и тканевой доплерографии. Модифицированный Tei индекс, полученный в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии оказался наиболее информативным маркером дисфункции миокарда ЛЖ, зависящем от уровня NT-proBNP. Увеличение уровня NT-proBNP сопровождалось достоверным увеличением толщины стенки ПЖ. Определение уровня NT-proBNP наряду с ЭхоКГ позволило выявить бессимптомную дисфункцию ЛЖ у 13,1% пациентов.

Заключение. Интерпретация уровня NT-proBNP у больных АГ должна быть комплексной с учетом клинических проявлений, факторов риска, возраста и пола. Определение уровня NT-proBNP, наряду с ЭхоКГ, помогает идентифицировать группы пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и оптимизировать дальнейшее лечение.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 56–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-56-62>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой натрий-уретический пептид, диастолическая функция, тканевая доплерография, правый желудочек.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Иванова С. В.* — к. м. н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Шупенина Е. Ю. — к. м. н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Крикунов П. В. — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, Садулаева И. А. — к. м. н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

svivanova@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС — индекс относительной толщины стенок, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, А — скорость позднего диастолического наполнения, Е — скорость раннего диастолического наполнения, Em — ранняя диастолическая скорость движения миокарда, IVRT — времени изоволюметрического расслабления, NT-proBNP — NT-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, Sm — систолическая скорость движения миокарда, Teim-индекс — индекс производительности миокарда.

Рукопись получена 15.11.2015

Рецензия получена 17.11.2015

Принята к публикации 24.11.2015

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS BIOCHEMICAL MARKER FOR STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Ivanova S. V., Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Krikunov P. V., Sadulaeva I. A.

Aim. Assessment of structural and functional condition of the left and right heart chambers related to the level of NT-proBNP and clinical signs of CHD in AH patients.

Material and methods. Totally, 137 AH patients studied (45 men, 92 women) with sinus rhythm and EF LV $\geq 50\%$. All patients underwent standard investigations, 6-minute walking test, two-dimension EchoCG, transvalvular and tissue Doppler-graphy, treadmill-test, NT-proBNP concentration in plasma. Assessment of structural and functional heart condition was done in three defined groups according to NT-proBNP level (norm, "grey" zone, elevated NT-proBNP).

Results. The level of NT-proBNP is related to the age, sex, therapy intake regularity and does not relate to body mass, BP level, heart rate. The relation revealed for NT-proBNP level and diastolic dysfunction of the LV by the data of transmittal and tissue Doppler-graphy. Modified Tei index, obtained during impulse-wave tissue Doppler-graphy, was the most informative marker of LV dysfunction, relevant of NT-proBNP levels. The increase of NT-proBNP followed by significant increase of RV wall

thickness. Evaluation of NT-proBNP together with EchoCG led to revelation of asymptomatic LV dysfunction in 13,1% of patients.

Conclusion. Interpretation of NT-proBNP level in hypertensive must complex, taking into consideration clinical factors as risk factors, gender and age. Evaluation of NT-proBNP with echocardiography helps to identify groups of patients of higher cardiovascular risk and to optimize further treatment.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 56–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-56-62>

Key words: arterial hypertension, brain natriuretic peptide, diastolic dysfunction, tissue Doppler-graphy, right ventricle.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Определение уровня мозгового натрий-уретического пептида (BNP) и его NT-концевого предшественника (NT-proBNP) на сегодняшний день имеет высокий класс рекомендаций и уровень доказатель-

ности для их применения при постановке диагноза и стратификации риска больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Клинические проявления ХСН, такие как одышка, сердцебиение,

утомляемость, ограничение физической активности и повышенная задержка жидкости в организме неспецифичны и не всегда позволяют правильно поставить диагноз. Вышеперечисленные симптомы имеют разную степень выраженности и могут зависеть как от стадии ХСН, так и быть следствием других заболеваний. Раннее выявление факторов риска и структурных предпосылок для развития ХСН позволит оптимизировать дальнейшую тактику ведения больных, замедлить или остановить прогрессирование заболевания. В связи с этим в последнее время большое значение уделяется выявлению бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Несмотря на значительное количество исследований, вопрос диагностической значимости дополнительного определения уровня NT-proBNP наряду с проведением ЭхоКГ у больных с факторами риска ХСН пока окончательно не решен. Одним из основных факторов риска развития ХСН в российской популяции является артериальная гипертензия (АГ) [3]. В этой связи целью нашего исследования явилась оценка структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца в зависимости от уровня NT-proBNP и наличия клинических проявлений ХСН у больных АГ.

Материал и методы

Обследовано 137 больных АГ (45 мужчин, 92 женщины). Диагностика АГ проводилась в соответствии с критериями РМОАГ/ВНОК, 2010г [4]. В исследование включались пациенты с эссенциальной АГ, синусовым ритмом сердца и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 55\%$. Критериями исключения были: наличие ИБС, заболеваний миокарда, приобретенных или врожденных пороков сердца, относительной митральной регургитации 2-й степени и выше, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 12 месяцев, хронических обструктивных заболеваний органов дыхания, хронических сопутствующих заболеваний с доказанным нарушением метаболизма BNP.

Всем больным был проведен осмотр, физикальное обследование, двумерная ЭхоКГ, трансклапанная и тканевая доплерография. Диагностика скрытых проявлений коронарной недостаточности (ИБС) осуществлялась с помощью тредмил-теста, толерантность больных к физической нагрузке определяли при помощи теста 6-минутной ходьбы, определялась концентрация высокомолекулярного предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови. Количественное определение NT-pro-BNP проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа биологических жидкостей фирмы Biomedica (Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы

“STATISTIKA” 7,0 (“StatSoft Inc”, USA). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали непарные критерии Стьюдента (t-критерий) или непараметрический критерий Mann-Whitney. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли χ^2 по Пирсону. Достоверность подсчитывалась с точностью до 0,0001. Вероятность того, что статистические выборки отличаются друг от друга существовала при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных АГ составил $50,9 \pm 6,9$ лет. Длительность АГ составила $7,1 \pm 5,2$ лет. Средние значения офисного САД составили $146,4 \pm 22,0$ мм рт.ст., ДАД — $93,0 \pm 13,0$ мм рт.ст. Среднее значение NT-proBNP составило $294,0$ [193,0;369,7] фмоль/мл. Для оценки распределения уровня NT-proBNP у больных АГ весь вариационный ряд был поделен на терцили (0,33 и 0,66 процентиль). Изучение зависимости структурно-функционального состояния сердца от уровня NT-proBNP проводилось в трех сформированных группах. Границы градаций — норма, “серая” зона, повышенный уровень NT-proBNP (нижний, средний и верхний терциль) соответствовали значениям NT-proBNP для 33,3 и 66,6 процентиль. Нижний терциль соответствовал уровню NT-proBNP < 221 фмоль/мл, средний терциль — от 221 до 348 фмоль/мл, верхний — более 348 фмоль/мл. В нижнем терциле среднее значение NT-proBNP находилось в пределах нормы и составило $149,0$ [94,0;192,0] фмоль/мл. В “серой” зоне (средний терциль) значение NT-proBNP составило $293,0$ [271,0;327,0] фмоль/мл. Повышенный уровень NT-proBNP (верхний терциль) соответствовал его концентрации в плазме — $392,0$ [369,7;427,8] фмоль/мл.

С увеличением уровня NT-proBNP отмечалось увеличение возраста пациентов, достигшего достоверных различий в верхнем терциле (табл. 1). Нормальный уровень NT-proBNP чаще выявлялся у мужчин, тогда как у женщин чаще выявлялось повышение уровня данного нейрого гормона. Длительность АГ, индекс массы тела, частота сердечных сокращений, скорость клубочковой фильтрации в зависимости от уровня NT-proBNP достоверно не различались. Больные АГ, регулярно получавшие антигипертензивную терапию, чаще имели нормальный уровень NT-proBNP независимо от класса принимаемого препарата. У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP одинаково часто выявлялись все три степени АГ, тогда как у пациентов с нормальным уровнем NT-proBNP и уровнем NT-proBNP находившимся в “серой” зоне чаще определялась 2 степень АГ. Учитывая, что значения САД и ДАД практически не изменились в зависимости от уровня NT-proBNP, можно

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ в зависимости от уровня NT-pro BNP

Показатель		Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
Возраст		48,3±6,3	50,4±7,2	53,9±6,1*#
Пол	Мужской	17 (37,8 %)	15 (32,6 %)	13 (28,3 %)
	Женский	28 (62,2 %)	31 (67,4 %)	33 (71,7 %)
Длительность АГ		5,0 [3,0;10,0]	5,0 [3,0;10,0]	6,0 [4,0;10,0]
Степень АГ	1 степень	10 (22,2 %)	14 (30,4 %)	17 (37,0 %)
	2 степень	25 (55,6 %)	22 (47,8 %)	15 (32,6 %)
	3 степень	10 (22,2 %)	10 (21,8 %)	14 (30,4 %)
ИМТ кг/м ²		30,5 [26,0;34,0]	30,3 [27,7;32,7]	31,4 [28,3;33,7]
Регулярная антигипертензивная терапия		14 (31,3 %)	10 (21,7 %)	11 (23,9 %)
Симптомы ХСН	Одышка	15 (33,3 %)	16 (34,8 %)	23 (50,0 %)
	Утомляемость	19 (42,2 %)	23 (50,0 %)	27 (58,7 %)
	Сердцебиение	10 (22,2 %)	12 (26,1 %)	15 (32,6 %)
	Отеки	9 (20,0 %)	6 (13,0 %)	10 (21,7 %)
6-минутный тест		537,7±60,5	521,5±50,7	493,8±73,2*#
СКФ		88,9 [76,2;112,0]	93,2 [77,4;112,4]	94,7 [79,3;110,4]
ЧСС		67,6±8,2	68,5±10,6	66,5±10,0
САД		140,0 [130,0;160,0]	140 [130,0;150,0]	140,0 [130,0;160,0]
ДАД		90,0 [84,0;100,0]	90 [80,0;100,0]	90,0 [80,0;100,0]

Примечание: данные представлены в виде абс. (%), M±SD и Median [Q25%;Q75%]. Различия достоверны: * — p<0,0001 между группами, # — p<0,03, по сравнению с 2-й группой (средний терциль).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у больных АГ в зависимости от уровня NT-pro BNP

Показатель		Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
КСР ЛП (см)		3,8±0,4	3,7±0,5	3,8±0,4
ИОЛП (мл/м ²)		31,3±6,6	30,5±7,5	32,0±6,1
МЖП диаст		1,2 [1,2;1,4]	1,2 [1,1;1,3]	1,2 [1,1;1,4]
ЗС диаст		1,1 [1,0;1,2]	1,0 [0,9;1,1]*	1,0 [0,9;1,1]*
КСР ЛЖ		2,9±0,5	3,1±0,5	3,1±0,6
КДР ЛЖ		4,6±0,4	4,8±0,5	4,8±0,6
КДИ ЛЖ (мл/м ²)		56,9 [52,9;65,7]	61,2 [54,0;67,1]	59,6 [50,4;68,3]
КСИ ЛЖ (мл/м ²)		21,5 [16,5;19,8]	22,5 [20,0;25,7]*	21,3 [19,4;24,9]
УИ (мл/м ²)		38,0±6,8	38,8±6,8	39,0±7,0
ФВ (%)		63,2 [60,0;68,9]	64,1 [57,2;66,5]	62,8 [59,0;67,6]
ИОТС		0,48±0,1	0,44±0,1*	0,44±0,1*
ИММЛЖ (г/м ²)		107,4 [87,8;126,2]	104,7 [82,5;125,7]	105,9 [89,1;117,9]
МС (г/м ²)	Систола	66,9±24,9	76,4±26,3	70,6±21,6
	Диастола	111,1±27,1	124,6±31,9*	117,4±23,3

Примечание: данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: * — p≤0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), * — p<0,0001 между группами.

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ИОТС — индекс относительной толщины стенок, МС — миокардиальный стресс, КДИ — конечно-диастолический объем индексированный, КСИ — конечно-систолический объем индексированный, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса.

сделать заключение об отсутствии взаимосвязи концентрации NT-proBNP в плазме и тяжестью АГ. Повышение уровня NT-proBNP сопровождалось снижением теста 6-минутной ходьбы, при этом достоверно более низкие значения отмечены в группе

с повышенным NT-proBNP (верхний терциль). При распределении пациентов по терцилям оказалось, что клинические проявления ХСН (одышка, утомляемость, сердцебиение, отеки) чаще выявлялись в группе с повышенным значением уровня NT-

Таблица 3

Показатели диастолической функции ЛЖ по данным трансмитральной доплерографии у больных АГ в зависимости от уровня NT-proBNP

Показатель	Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
E (см/с)	78,8±17,7	71,7±14,0*	73,0±16,2
A (см/с)	70,7±14,7	70,2±15,3	77,0±15,6
E/A	1,2±0,3	1,1±0,3	0,9±0,2*
DTE (мс)	184,9±26,7	196,2±41,0	195,4±32,8
dA (мс)	140,0 [130,0;150,0]	130,0 [120,0;140,0]*	130,0 [120,0;150,0]
IVRT (мс)	100,0 [90,0;110,0]	90,0 [80,0;110,0]	105,0 [90,0;120,0] [#]
IVCT (мс)	60,0 [60,0;70,0]	60,0 [50,0;70,0]	70,0 [60,0;80,0]
Tei-индекс	0,41±0,14	0,43±0,15	0,45±0,14

Примечание: данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: * — p<0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), [#] — p<0,03 по сравнению с 2-й группой (средний терциль).

Сокращения: E — скорость раннего диастолического наполнения, A — скорость позднего диастолического наполнения, DTE — время замедления раннего диастолического наполнения, dA — время позднего диастолического наполнения, IVRT — время изоволюметрического расслабления, IVCT — время изоволюметрического напряжения, Tei-индекс — индекс производительности миокарда.

ргоBNP. Анализ корреляционных связей выявил прямую умеренную высоко достоверную корреляционную связь между возрастом и уровнем NT-proBNP ($r=0,3$; $p<0,0001$). Отсутствие более высокого уровня корреляции, возможно, объясняется ограничением возраста при включении в исследование. Слабая отрицательная корреляционная связь дистанции 6-минутной ходьбы и уровня NT-proBNP ($r=-0,25$; $p=0,003$) свидетельствовала об обратной зависимости между толерантностью к физическим нагрузкам и уровнем нейрого르몬а в плазме.

Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей левых отделов сердца по терцилям приведен в таблице 2. Линейный и объемный размеры левого предсердия (ЛП), линейные размеры ЛЖ между группам достоверно не отличались. Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу была достоверно меньшей у больных с повышенным уровнем и уровнем NT-proBNP в “серой” зоне в сравнении с пациентами с нормальным уровнем NT-proBNP (нижний терциль). Отсутствие достоверных различий конечно-диастолического размера ЛЖ в анализируемых группах привело к достоверному снижению индекса относительной толщины стенок (ИОТС) с распределением NT-proBNP в среднем и верхнем терцилях. При сопоставимых уровнях АД данные структурные изменения ЛЖ сопровождалось повышением миокардиального стресса в диастолу у больных АГ с уровнем NT-proBNP, находившемся в среднем и верхнем терцилях. Достижение достоверных различий по сравнению с группой больных с нормальным значением натрий-уретического пептида отмечено только у больных АГ, находившихся в “серой” зоне распределения NT-proBNP, что свидетельствовало о более значимой нагрузке на стенку ЛЖ в данной группе больных. Кроме того, достоверное увеличение КСИ в “серой” зоне распределения NT-proBNP (средний

терциль) по сравнению с нормальным значением данного пептида (нижний терциль) свидетельствовало о гиперфункциональном состоянии миокарда ЛЖ и включении адаптационно-приспособительных механизмов, что, согласно патогенетической модели развития сердечной недостаточности, может рассматриваться как ранняя стадия ХСН.

С увеличением уровня NT-proBNP индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) достоверно не менялся, при этом ИОТС был достоверно выше в группе больных с нормальным уровнем NT-proBNP, что сопровождалось более частым выявлением концентрического ремоделирования ЛЖ в нижнем терциле распределения нейрого르몬а.

Нормальная геометрия ЛЖ чаще выявлялась у пациентов с уровнем NT-proBNP, находившимся в “серой” зоне (средний терциль), что, вероятно, было обусловлено антимитогенной активностью натрий-уретических пептидов, ограничивающей пролиферативную и гипертрофическую реакцию миокарда в ответ на повышение гемодинамической нагрузки. Частота выявления концентрической гипертрофии ЛЖ была сопоставима в анализируемых группах, тогда как эксцентрическая гипертрофия чаще выявлялась у пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP (верхний терциль). Следовательно, повышение NT-proBNP на начальных этапах в пределах “серой” зоны (средний терциль) носит адаптивный характер, способствуя подавлению секреции ренина и альдостерона, воздействует на звенья нейрого르몬альной цепи развития АГ, тормозит рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток, обладая антимитогенной активностью в сердечно-сосудистой и других системах организма, потенциально ограничивает пролиферативную и гипертрофическую реакцию миокарда. Сохраняющаяся прессорная и гемодинамическая нагрузка при АГ приводит к последую-

Таблица 4

Показатели тканевой доплерографии ЛЖ у больных АГ в зависимости от уровня NT-proBNP

Показатель	Стенка ЛЖ	Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
Sm (см/с)	Боковая	9,8 [8,3;11,7]	9,0 [7,7;10,6]	9,3 [7,7;11,6]
	МЖП	7,7 [6,6;9,4]	7,0 [6,4;8,1]	7,5 [6,6;8,4]
	Передняя	7,1 [6,2;8,6]	7,2 [6,2;7,9]	7,2 [6,1;8,6]
	Нижняя	8,8 [7,7;9,7]	8,5 [7,7;9,9]	8,4 [7,0;10,0]
Em (см/с)	Боковая	10,9±2,6	10,0±2,7	10,7±3,3
	МЖП	8,1±1,9	7,3±1,8*	7,3±2,5*
	Передняя	8,6±2,0	7,9±1,9	7,9±2,3
	Нижняя	9,4±2,2	9,1±2,8	8,5±2,6
Am (см/с)	Боковая	11,4±2,9	11,3±3,0	11,4±2,3
	МЖП	10,2±2,3	9,4±2,3	10,0±2,3
	Передняя	9,0 [7,3;10,4]	8,3 [6,6;11,2]	8,6 [7,8;9,4]
	Нижняя	10,7±2,3	10,9±2,6	11,6±2,4
Em/Am	Боковая	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [0,7;1,2]	0,9 [0,7;1,1]
	МЖП	0,8 [0,7;0,9]	0,8 [0,7;0,9]	0,7 [0,6;0,8]*
	Передняя	1,0±0,3	0,9±0,4	0,9±0,3
	Нижняя	0,9±0,3	0,9±0,3	0,7±0,2* [#]
Teim-индекс	Боковая	0,41 [0,34;0,51]	0,43 [0,31;0,52]	0,48 [0,36;0,58]*
	МЖП	0,48 [0,42;0,54]	0,47 [0,41;0,56]	0,55 [0,47;0,6]* [#]
	Передняя	0,50±0,17	0,49±0,13	0,57±0,18 [#]
	Нижняя	0,47±0,14	0,46±0,14	0,52±0,12 [#]

Примечание: данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: * — p<0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), [#] — p<0,03 по сравнению с 2-й группой (средний терциль).

Сокращения: Sm — пиковая скорость систолической волны, Em и Am — пиковые скорости ранней и поздней диастолической волны, Teim-индекс — индекс производительности миокарда.

щему ремоделированию сердечно-сосудистой системы и формированию гипертрофии ЛЖ.

Анализ диастолической функции ЛЖ по данным трансмитральной доплерографии в зависимости от распределения уровня NT-proBNP по терцилям представлен в таблице 3. Увеличение уровня NT-proBNP в плазме сопровождалось снижением соотношения скоростей трансмитрального кровотока (E/A), достигая достоверной значимости у пациентов с повышенным уровнем пептида (верхний терциль) по сравнению с его нормальным значением у больных АГ. Достоверное снижение скорости раннего диастолического наполнения (E) ЛЖ, свидетельствующие о нарушении его релаксации, определялось уже у пациентов со значением NT-proBNP в “серой” зоне (2-й терциль) по сравнению с 1-м терцилем. Однако отсутствие достоверного изменения в скорости позднего диастолического наполнения (A) не привело к достоверному изменению E/A между данными группами. Удлинение времени изоволюметрического расслабления (IVRT) было достоверно большим у больных АГ с повышенным уровнем NT-proBNP по сравнению с его уровнем, находящимся в “серой” зоне.

По результатам тканевой доплерографии с увеличением уровня NT-proBNP отмечалось снижение систолической (Sm) и ранней диастолической (Em) скорости движения левого атриовентрикулярного

кольца по всем стенкам ЛЖ (табл. 4). Однако статистически значимое снижение отмечено только для Em, что привело к достоверному снижению Em/Am по МЖП и нижней стенке левого атриовентрикулярного кольца в верхнем терциле распределения NT-proBNP. Повышение уровня NT-proBNP (верхний терциль) сопровождалось достоверным увеличением индекса производительности миокарда (Teim-индекс) по всем стенкам ЛЖ в области его атриовентрикулярного кольца, что свидетельствовало о более выраженных регионарных нарушениях как систолической, так и диастолической функции ЛЖ у пациентов этой группы.

С увеличением уровня NT-proBNP отмечалось увеличение толщины свободной стенки правого желудочка (ПЖ), достигшее достоверных различий в группе больных АГ с повышенным уровнем нейрого르몬а (верхний терциль) по сравнению с нормальным значением NT-proBNP (нижний терциль). С повышением уровня NT-proBNP также отмечалось увеличение объема правого предсердия, которое не достигало достоверных различий в анализируемых группах. По данным транстрикуспидальной доплерографии повышение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением времени замедления раннего диастолического наполнения, времени и скорости позднего диастолического наполнения ПЖ, снижением E и E/A, что свидетельствовало о несколько

худшей релаксации миокарда ПЖ у больных АГ с повышенным уровнем NT-proBNP, однако эти изменения не достигали статистической значимости. По данным тканевой доплерографии правого атрио-вентрикулярного кольца, повышение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением Sm и Am, снижением Tei-индекса, не достигшего при этом достоверных различий. Увеличение скорости движения миокарда ПЖ в систолу в сочетании с увеличением уровня NT-proBNP свидетельствовало о повышении функции миокарда ПЖ и носило разнонаправленный характер по сравнению с изменением аналогичных показателей ЛЖ.

Обсуждение

По данным нашего исследования, уровень NT-proBNP был связан с возрастом, полом пациентов и регулярностью приема терапии, что согласуется с рядом исследований [5-7]. Повышение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением частоты выявления клинических проявлений ХСН и снижением толерантности к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы. При включении в исследование 46 (33,6%) пациентов имели жалобы и клинические проявления ХСН. После проведения ЭхоКГ и определения плазменной концентрации NT-proBNP диагноз ХСН не вызвал сомнения у 22 (16,1%) пациентов, имевших клинические проявления ХСН, повышенный уровень натрий-уретического пептида и структурно-функциональные нарушения сердца по данным ЭхоКГ. У 9 (6,6%) пациентов с жалобами на одышку и повышенную утомляемость патологические изменения сердца, по данным ЭхоКГ, не выявлены, а уровень NT-proBNP был в пределах нормальных величин, что указывало на некардиальную причину одышки и позволило исключить диагноз ХСН. В группе больных АГ с наличием клинических проявлений ХСН, гипертрофии и признаков нарушения диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ: у 7 (5,1%) пациентов определялся нормальный плазменный уровень NT-proBNP, а у 8 (5,8%) — уровень NT-proBNP в пределах “серой” зоны. Это могло свидетельствовать о несостоятельности натрий-уретического ответа и, вероятно, было связано с избыточной массой тела пациентов и наличием антигипертензивной терапии. Так в ряде исследований у лиц с избыточной массой тела и ожирением уже указывалось на более низкие значения NT-proBNP [8, 9] и снижение его уровня на фоне приема антигипертензивных препаратов [5]. Кроме того имеются сведения об отсутствии активации натрий-уретических пептидов у некоторых больных АГ, особенно на начальных стадиях заболевания [10, 11] и генетически обусловленных, исходно более низких, уровнях NT-proBNP у ряда лиц общей популяции [12].

Изучению роли NT-proBNP в диагностике бессимптомной дисфункции ЛЖ было посвящено исследование PROBE-HF, включавшее 1012 больных АГ и/или сахарным диабетом без симптомов и клинических проявлений ХСН [1]. Уровень NT-proBNP был связан с возрастом и не зависел от индекса массы тела, уровня АД, частоты сердечных сокращений, что соответствовало данным, полученным в нашем исследовании. В отличие от данных исследования PROBE-HF, нами не было обнаружено достоверной взаимосвязи уровня NT-proBNP с ИММЛЖ и индексированным объемом ЛП, что, вероятно, было связано с различными критериями включения. В исследовании PROBE-HF, по данным ЭхоКГ, распространенность бессимптомной дисфункции ЛЖ составила 37,5%. При этом в 36,4% случаев имела место изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ, а в 1,1% — комбинированная систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ. Плазменные уровни NT-proBNP были значительно выше у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ по сравнению с субъектами, не имеющими изменений по данным ЭхоКГ. Среди пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ наибольшая концентрация натрий-уретического пептида была найдена у тех, кто имел систолическую дисфункцию ЛЖ. Частота выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ в нашем исследовании была ниже и имела место у 18 (13,1%) больных, что связано с различными критериями отбора пациентов. Так мы включали в исследование пациентов как с отсутствием проявлений ХСН, так и имеющих жалобы и клинические проявления ХСН и не включали пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. В то же время, по данным трансмитральной доплерографии, нами так же, как и в исследовании PROBE-HF была выявлена зависимость между уровнем NT-proBNP и нарушением диастолической функции ЛЖ. В настоящее время наиболее чувствительным методом выявления диастолической дисфункции ЛЖ признана тканевая доплерография. Использование модифицированного Tei-индекса, полученного в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии, по данным нашего исследования, оказалось наиболее информативным маркером дисфункции миокарда ЛЖ, зависящем от уровня NT-proBNP. В большинстве исследований дисфункция миокарда при АГ отождествляется с понятием дисфункции ЛЖ, информации о состоянии ПЖ значительно меньше. Между тем, судить о состоянии ПЖ, исходя из показателей функции ЛЖ, представляется неправомерным из-за различий в их конфигурации и механизмах функционирования. Анализ полученных нами результатов показал, что увеличение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением толщины свободной стенки ПЖ, изменением

транстрикуспидальных диастолических скоростей, изменением регионарной систолической и диастолической функции ПЖ. При этом изменения, выявленные по данным тканевой доплерографии имели разнонаправленный характер по сравнению с изменением аналогичных показателей ЛЖ.

Заключение

Интерпретация уровня NT-proBNP у больных АГ должна быть комплексной с учетом клинических проявлений, факторов риска, возраста и пола пациента. У пациентов с подозрением на ХСН дополни-

тельное определение уровня NT-proBNP, наряду с ЭхоКГ, помогает идентифицировать дисфункцию миокарда. Повышенные уровни натрий-уретического пептида у больных АГ без жалоб и клинических проявлений ХСН могут помочь раннему выявлению бессимптомной дисфункции ЛЖ, что позволит более эффективно контролировать ее течение на самых ранних этапах. У больных АГ определение плазменной концентрации NT-proBNP может быть использовано в первичном медицинском звене с целью скрининга и выявления пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература

- Betti I, Castelli G, Barchielli A, et al. The Role of N-terminal PRO-Brain Natriuretic Peptide and Echocardiography for Screening Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction in a Population at High Risk for Heart Failure. The PROBE-HF Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2009; 15 (5): 377-83.
- 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. *American Journal of Hypertension*. 2015; 28(10): 1262-6.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12.
- Diagnosis and treatment of hypertension. RMOAG /GFCF Russian recommendations (fourth revision). *J System Hypertension* 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. РМОАГ/ВНОК Российские рекомендации, (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
- Hu W, Zhou PH, Zhang XB, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015; 9 (5): 1901-8. Published online 2015 Mar 11. doi: 10.3892/etm.2015.2345.
- Galasko GIM, Lahiri A, Barnes SC, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005;26:2269-76.
- Lee KH, Kim JY, Koh SB, et al. N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels in the Korean General Population. *Korean Circ J*. 2010; 40 (12): 645-50. Published online 2010 Dec 31. doi:10.4070/kcj.2010.40.12.645
- Asferg CL, Nielsen SJ, Andersen UB, et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*. 2013; 62: 147-53. doi:10.1161/Hypertens.111.00791 PMID: 23670298
- Fox ER, Musani SK, Bidulescu A, et al. Relation of obesity to circulating B-type natriuretic peptide concentrations in blacks: the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2011; 124: 1021-7. doi: 10.1161/Circulationaha.110.991943 PMID: 21824924 (5).
- Seven E, Husemoen LLN, Ibsen H, et al. Higher Serum Concentrations of N-Terminal Pro-BType Natriuretic Peptide Associate with Prevalent Hypertension whereas Lower Associate with Incident Hypertension. *PLoS ONE*. 2015; 10 (2): e0117864. doi:10.1371/journal.pone.0117864.
- Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiachormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1558-65. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.049 PMID: 23058313.
- Jeppesen JL, Nielsen SJ, Torp-Pedersen C, et al. Genetic variation in the natriuretic peptide system, circulating natriuretic peptide levels, and blood pressure: an ambulatory blood pressure study. *Am J Hypertens*. 2012; 25: 1095-1000. doi: 10.1038/ajh.2012.96 PMID: 22785411.

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук, Всемирная Федерация Сердца, Департамент здравоохранения города Москвы, Министерство здравоохранения Московской области, Российское кардиологическое общество, Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ 29-31 марта 2016г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в V Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 29-31 марта 2016г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро "Ленинский проспект".

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума (www.cardioprogres.ru) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogres.ru, а также сайтах партнеров: www.rosocardio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Продолжение информации на стр. 79