

## 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](mailto: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 transmitral 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 asympthomatic 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  $\chi^2$  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 перцентиль). 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 перцентиль. 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 нейрогормона. 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 <sup>2</sup>		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 <sup>2</sup> )		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 <sup>2</sup> )		56,9 [52,9;65,7]	61,2 [54,0;67,1]	59,6 [50,4;68,3]
КСИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )		21,5 [16,5;19,8]	22,5 [20,0;25,7]*	21,3 [19,4;24,9]
УИ (мл/м <sup>2</sup> )		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 <sup>2</sup> )		107,4 [87,8;126,2]	104,7 [82,5;125,7]	105,9 [89,1;117,9]
МС (г/м <sup>2</sup> )	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] <sup>#</sup>
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), <sup>#</sup> — 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* <sup>#</sup>
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]* <sup>#</sup>
	Передняя	0,50±0,17	0,49±0,13	0,57±0,18 <sup>#</sup>
	Нижняя	0,47±0,14	0,46±0,14	0,52±0,12 <sup>#</sup>

**Примечание:** данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: \* — p<0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), <sup>#</sup> — 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, включившее 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.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), а также сайтах партнеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru).

*Продолжение информации на стр. 79*