

**Особенности взаимосвязи
между N-терминальным
промозговым натрийуретическим
пептидом и показателями суточного
мониторирования артериального давления
у мужчин среднего возраста
с артериальной гипертензией
и хронической сердечной недостаточностью**

Н. Н. Крюков, И. В. Губарева

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Самара, Россия

Контактная информация:

Губарева Ирина Валерьевна,
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава
России, ул. Аксакова, д. 13, Самара,
Россия, 443030.
Тел.: +7(846)276-35-14.
Факс: +7(846)276-35-14.
E-mail: irigub@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
03.02.16 и принята к печати 17.06.16.*

Резюме

Цель исследования — определить взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) и показателями суточного мониторинга артериального давления (АД) у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **Материалы и методы.** Обследованы 550 мужчин от 40 до 50 лет, из них 420 пациентов были включены в исследование и распределены на группы: 1 группа — пациенты с АГ без ХСН ($n = 180$); 2 группа — пациенты с АГ и ХСН ($n = 86$); 3 группа — пациенты с ХСН без АГ ($n = 74$). Группа контроля — здоровые мужчины с нормальным АД, без ХСН ($n = 80$). Определяли NT-proBNP (фмоль/мл), проводили суточное мониторирование АД. **Результаты.** NT-proBNP был статистически значимо ниже у пациентов со АГ 2-й и 3-й степени в сравнении с лицами с АГ 1-й степени в группе пациентов без ХСН (1 группа). В группе пациентов с АГ и ХСН (2 группа) такой закономерности не наблюдалось. NT-proBNP выше у пациентов с АГ 1-й степени в первой группе по сравнению с пациентами с АГ той же степени во второй группе и статистически значимо ниже у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени в первой группе по сравнению с пациентами с АГ той же степени во второй группе. Корреляционный анализ данных в группе 1 показал статистически значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и степени АГ ($r = -0,624$; $p = 0,023$). **Заключение.** Снижение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с АГ ассоциировано с повышением ее степени. Натрийуретические пептиды участвуют в формировании суточного ритма АД, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и от «нагрузки давлением». NT-proBNP был наиболее высок в группах «non-dipper», «night-peaker» и статистически значимо отличался от показателей у пациентов с неизменным суточным профилем АД и профилем «over-dipper».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, натрийуретические пептиды, суточное мониторирование артериального давления

Для цитирования: Крюков Н. Н., Губарева И. В. Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(3):263–273. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.

The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure

N. N. Kryukov, I. V. Gubareva

Samara State Medical University, Samara Russia

Corresponding author:

Irina V. Gubareva,
Samara State Medical University,
13 Aksakov street, Samara, 443030
Russia.
Phone: +7(846)276–35–14.
Fax: +7(846)276–35–14.
E-mail: irigub@rambler.ru

Received 3 February 2016;
accepted 17 June 2016.

Abstract

Objective. To study the association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and diurnal blood pressure (BP) profile in middle-aged men with arterial hypertension (HTN) and chronic heart failure (CHF). **Design and methods.** We surveyed 550 men from 40 to 50 years, 420 subjects were included in the study and were divided into groups: 1st group — patients with HTN without CHF (n = 180); 2nd group — patients with HTN and CHF (n = 86); 3rd group — patients with CHF without HTN (n = 74). The control group consisted of healthy men with normal BP without CHF (n = 80). NT-proBNP (fmol/ml) and 24-hour BP monitoring were performed in all patients. **Results.** NT-proBNP was lower in patients with HTN 2 and 3 degree in comparison with patients with HTN 1 degree without CHF (group 1). It was not found in hypertensive patients with CHF (group 2). NT-proBNP was higher in patients with HTN 1 degree in the 1st group in comparison with patients with HTN 1 degree in the second group and lower in patients with HTN 2 and 3 degree in the first group, in comparison with patients with HTN 2 and 3 degree in the 2nd group. There was an inverse correlation between NT-proBNP and HTN degree in the 1st group ($r = -0,624$; $p = 0,023$). **Conclusions.** The decrease in plasma level of NT-proBNP in hypertensive patients is associated with the increase in BP. Natriuretic peptides are involved in the circadian rhythm of BP, and their level is associated with the HTN degree and «load pressure». NT-proBNP was the highest in «non-dippers» and «night-peakers» and differed significantly from «over-dippers» and patients with unchanged circadian BP profile.

Key words: arterial hypertension, natriuretic peptides, 24-hour blood pressure monitoring

For citation: Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;22(3):263–273. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из значимых медико-социальных проблем. Важность раннего выявления АГ и эффективного контроля артериального давления (АД) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировали многочисленные клиничко-эпидемиологические исследования [1, 2]. Известно, что АГ ассоциирована с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев [3]. Распространенность ХСН растет в среднем на 1,2 случая на 1000 в год. Заболеваемость ХСН у мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин от 70 до 89 лет выше в сравнении с другими возрастными группами [4].

Основная задача исследователей последнего десятилетия — поиск универсальных и доступных для скрининга лабораторных и инструментальных предикторов ХСН у пациентов с АГ без клинических признаков сердечной недостаточности. Важную роль в регуляции структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и определении сердечно-сосудистого риска отводят системе натрийуретических пептидов (НУП). Мозговой НУП (BNP) и его предшественник (NT-proBNP), являясь маркерами миокардиального стресса, рекомендованы Европейским обществом кардиологов (ESC) и Российским кардиологическим обществом (РКО) [5, 6] для скрининга пациентов с ХСН, однако их патофизиологическая роль в становлении АГ и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до конца не изучена и продолжает активно дискутироваться в научных исследованиях [7–9].

Цель исследования — определить взаимосвязи между NT-proBNP и показателями суточного мониторинга АД у мужчин среднего возраста с АГ и ХСН.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Основа работы — анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных АГ, проходящих стационарное обследование и/или лечение. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с Национальными рекомендациями РКО и Общества сердечно-сосудистой недостаточности ОССН по диагностике и лечению АГ и ХСН [6, 10, 11] обследованы 550 мужчин от 40 до 50 лет, поступивших в Центр артериальной гипертензии и кардиологическое отделение негосударственного учреждения здравоохранения «До-

рожная клиническая больница на станции Самара открытого акционерного общества «Российские железные дороги» в период с октября 2007 года по декабрь 2013 года.

В исследование включены 420 пациентов, которые были распределены на группы: 1-я группа — пациенты с АГ без ХСН ($n = 180$); 2-я группа — пациенты с АГ с ХСН ($n = 86$); 3-я группа — пациенты с ХСН без АГ ($n = 74$). В группу контроля включили репрезентативных по возрасту практически здоровых мужчин с нормальным АД без ХСН ($n = 80$).

Клиническая характеристика групп пациентов и результаты эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) представлены в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту. У больных 2-й группы длительность АГ дольше, чем у лиц 1-й группы. Пациенты 1-й и 2-й групп получали сопоставимое лечение.

Критериями включения в исследование являлись: наличие АГ, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($ФВ > 50\%$), ХСН I стадии I–II функционального класса (ФК), согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 35 лет и старше 60 лет; вторичная АГ; перенесенный Q-инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиоваскулярные вмешательства в предшествующие обследованию 3 месяца; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные); ФВ ЛЖ менее 50%; ХСН II–III стадии, ХСН III и IV ФК; заболевания щитовидной железы; цирроз печени; хроническая болезнь почек 3–5 стадии; индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$; сахарный диабет.

Причины ХСН у пациентов 2-й группы: АГ — 86 человек (100%) — гипертоническая болезнь. Причины ХСН у пациентов 3-й группы: ИБС — 74 человека (100%): перенесенный (без зубца Q) инфаркт миокарда, стабильная стенокардия (верифицированная коронароангиографией).

NT-proBNP определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов NT-proBNP «Biomedica» (Австрия). Содержание NT-proBNP выражали в фмоль/мл, диагностические значения, рекомендуемые производителем, составили $> 4,8$ фмоль/мл.

ЭхоКГ исследование проводили в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), в положении лежа, после 10-минутного пребывания в покое. Дополнительно рассчитывали следующие показатели [12]: 1) *мио-*

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество пациентов, n	80	180	86	74
Возраст, годы	44,23 ± 1,85	40,93 ± 1,08	48,02 ± 0,50	45,10 ± 2,11
ИМТ, кг/м ²	24,72 ± 2,03	23,22 ± 4,02 [#]	31,06 ± 3,02 ^{*#}	25,22 ± 4,05 ^{*#}
САД мм рт. ст.	116,93 ± 1,88	156,15 ± 1,61 [*]	160,08 ± 1,88 [*]	115,55 ± 1,94
ДАД, мм рт. ст.	73,89 ± 1,40	97,99 ± 0,99 [*]	97,55 ± 0,97 [*]	74,70 ± 1,62
ПАД, мм рт. ст.	43,04 ± 1,26	56,94 ± 1,65 [*]	62,99 ± 1,39 ^{*#}	41,95 ± 1,92
ЧСС, мин	66,20 ± 9,68	67,01 ± 8,75	66,85 ± 8,11	69,32 ± 9,79
ХС, ммоль/л	3,31 ± 1,13	4,73 ± 1,35	4,67 ± 1,25	4,56 ± 1,16
β-ЛП, ммоль/л	3,73 ± 1,35	4,63 ± 1,53 [*]	4,47 ± 1,39 [*]	3,84 ± 1,07
ТГ, ммоль/л	1,34 ± 0,68	1,49 ± 0,79	1,54 ± 0,67	1,43 ± 0,46
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	129,33 ± 12,88	103,8 ± 23,47 [#]	87,62 ± 17,31 ^{*#}	93,17 ± 16,15 [*]
Стаж АГ, годы	—	3,04 ± 0,46	6,33 ± 0,41	—
Степень АГ, %				
1	—	34 %	25 %	—
2	—	36 %	40 %	—
3	—	30 %	35 %	—
Тест 6-МХ, м	675,17 ± 8,08	613,14 ± 6,33	468,17 ± 6,15	422,13 ± 9,15
Стаж ХСН, годы	—	—	4,79 ± 0,34	3,27 ± 0,82
ФК ХСН, %				
I	—	—	69 %	53 %
II	—	—	31 %	47 %
ФВ, %	66,67 ± 5,05	63,11 ± 5,17	55,38 ± 5,03	56,52 ± 6,04
иКДР, см/м ²	2,70 ± 0,04	2,67 ± 0,03	2,73 ± 0,03	2,76 ± 0,09
ИММЛЖ, г/м ²	93,38 ± 2,42	106,59 ± 2,64 [*]	143,58 ± 3,65 [*]	111,71 ± 4,49 [*]
ММЛЖ, г	180,03 ± 6,56	212,68 ± 5,61 ^{*#}	293,54 ± 8,05 ^{*#}	212,97 ± 10,35 [*]
ИОТ	0,33 ± 0,00	0,34 ± 0,01 [#]	0,38 ± 0,01 [#]	0,34 ± 0,01
макс Е, м/с	75,20 ± 3,19	65,11 ± 1,77 ^{**}	46,66 ± 0,98 ^{*#}	57,55 ± 3,71 ^{**}
макс А, м/с	44,67 ± 1,51	45,33 ± 0,71 ^{&}	55,25 ± 1,34 ^{**}	54,45 ± 3,26 ^{**}
Е/А	1,68 ± 0,08	1,45 ± 0,04 [*]	0,96 ± 0,05 [*]	1,08 ± 0,08 [*]
DT, мс	205,12 ± 3,08	210,11 ± 2,12	235,19 ± 4,15 ^{**}	228,32 ± 3,08 ^{**}

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС — холестерин; ЛП — левое предсердие; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АГ — артериальная гипертензия; тест 6-МХ — тест шестиминутной ходьбы; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; иКДР — индексированный конечно-диастолический размер; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИОТ — индекс относительной толщины; Е/А — соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой контроля и группами больных; # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами пациентов; & — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с 3-й группой.

кардиальный стресс ЛЖ (МС, г/см²): $МС = 0,334 \times Д(КР)/ТЗСЛЖ(1 + ТЗСЛЖ/КР)$, где МС — миокардиальный стресс в систолу (МС_{сист}) или диастолу (МС_{диаст}), Д — систолическое или диастолическое давление соответственно, КР — внутренний размер ЛЖ в систолу или в конце диастолы соответственно, ТЗСЛЖ — толщина миокарда задней стенки ЛЖ (независимо от нарушений локальной сократимости); 2) фракцию укорочения средних волокон миокарда (ФУСВ %): $ФУСВ = ([КДР +$

$ТМЖПд/2 + ТЗСЛЖд/2] - [КСР + внутренняя оболочка]) / (КДР + ТМЖПд/2 + ТЗСЛЖд/2) \times 100\%$, где КДР — конечно-диастолический размер, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд — толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу, внутренняя «оболочка» = $[(КДР + ТМЖПд/2 + ТЗСЛЖд/2)^3 - КДР^3 + КСР^3]^{1/3} - КСР$.

Для оценки стадии ХСН использовали Национальные рекомендации РКО и ОССН по диагности-

ке и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), комментарии к классификации ХСН [6].

Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии ХСН):

- симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют (см. соответствующее определение I стадии);

- систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ $> 5,5$ см (индексированный КДР ЛЖ $> 3,3$ см/м²);

- диастолическая дисфункция: ТМЖП + ТЗСЛЖ/2 $> 1,3$ см и/или ТЗСЖ $> 1,2$ см, и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока ($E/A < 1,0$), где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТЗСЖ — толщина задней стенки желудочка.

При этом индекс относительной толщины (ИОТ) $\geq 0,42$ и индекс сферичности $< 0,70$.

Адаптивное ремоделирование (соответствует IIА стадии ХСН):

- симптомы ХСН (см. соответствующее определение IIА стадии);

- систолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии);

- диастолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии и/или псевдонормальный тип спектра трансмитрального доплеровского потока — $E/A \geq 1,1$ и $\leq 2,0$);

- ИОТ $\geq 0,30$ и $< 0,42$ и индекс сферичности $> 0,70$.

Деадаптивное ремоделирование (соответствует IIБ стадии ХСН):

- симптомы ХСН (см. соответствующее определение IIБ стадии);

- систолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии);

- диастолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии и рестриктивный тип спектра трансмитрального доплеровского потока — $E/A > 2,0$);

- ИОТ $< 0,30$ и индекс сферичности $> 0,80$.

Для оценки ФК ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы (тест 6-MX, м) [6]:

- от 426 до 550 м — соответствовал 1 ФК ХСН;

- от 300 до 425 м — 2 ФК ХСН;

- от 150 до 300 м — 3 ФК ХСН;

- менее 150 м — 4 ФК ХСН.

Суточное мониторирование АД проводили на мониторе носимого суточного наблюдения автоматического измерения АД и частоты пульса «МнСДП», выпускаемого под торговой маркой «BPLab» (Нижний Новгород), позволяющего использовать осциллометрический метод измерения

АД. Данный прибор прошел тестирование по протоколу Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) 2001 и рекомендован европейскими экспертами. Процедура суточного мониторирования АД начиналась в период между 9 и 11 часами утра, продолжительность мониторирования АД составила не менее 24 часов ($24,3 \pm 0,7$ часа). За дневной и ночной периоды принимались интервалы с 6:00 до 22:00 и с 22:00 до 6:00 соответственно. Интервал между измерениями в дневное время (с 7 до 23 часов) — 30 минут, в ночное время (с 23 до 7 часов) — 60 минут. Анализировали суточный индекс (СИ) — степень ночного снижения АД в процентном отношении к соответствующему дневному показателю. СИ рассчитывали по формуле: $СИ = (АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}) \times 100\% / АД_{\text{день}}$. По степени ночного снижения АД больные составили следующие группы: «dipper» (нормальное физиологическое снижение АД в пределах 10–20%), «non-dipper» (снижение АД 0–10%), «night-peaker» (ночное повышение АД), «over-dipper» (снижение АД более 20%).

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц «MS Excel 7.0». Анализ данных выполняли с помощью статистических пакетов «Statistica 7.0» и «SPSS 11.5». Статистическая обработка результатов проводилась с применением методов параметрической и непараметрической статистики [13]. Перед проведением статистического анализа данных оценивали форму распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения. Закон распределения большинства исследованных показателей соответствовал нормальному закону. При выявлении отклонений от нормального закона распределения применялись ранговые методы анализа. Сравнения количественных показателей в нескольких группах больных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела-Уоллиса. Сравнения двух групп проводили по U-критерию Манна-Уитни-Уилкоксона. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. За критический показатель уровня значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что плазменный уровень NT-proBNP был наибольший у пациентов 3-й группы (рис. 1) в сравнении с контрольной группой ($p = 0,046$), группой 1 ($p = 0,037$) и группой 2 ($p = 0,046$).

Межгрупповое сравнение плазменного уровня NT-proBNP пациентов 1 и 2 групп ($p = 0,615$)

Рисунок 1. NT-proBNP у пациентов изучаемых групп

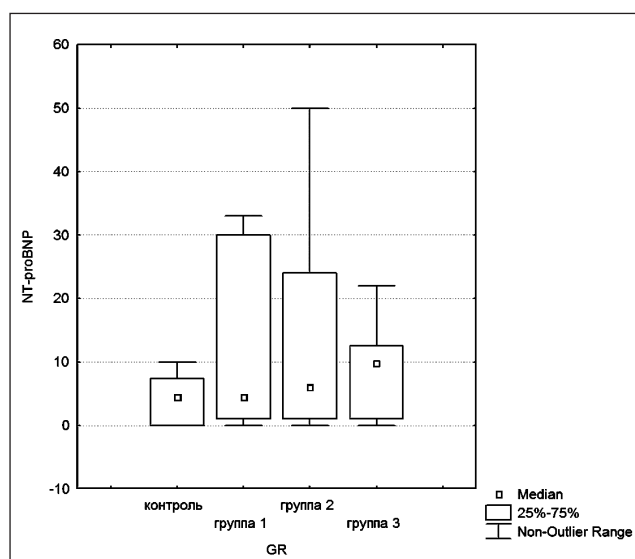
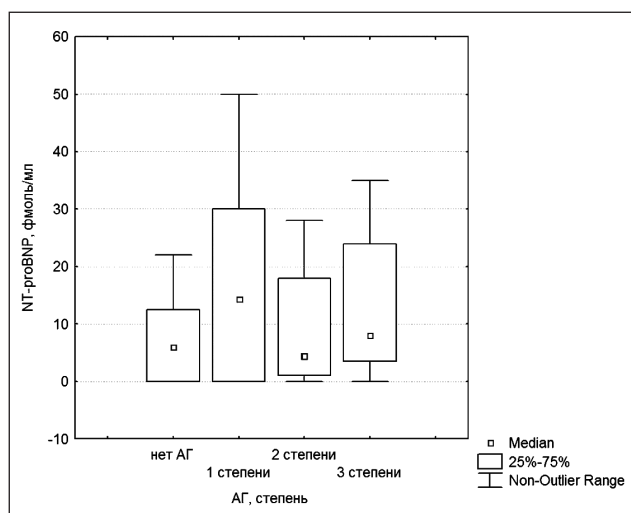


Рисунок 2. Особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени артериальной гипертензии



Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

и с контрольной группой ($p = 0,351$) не выявило различий.

Длительность АГ не влияла на плазменный уровень NT-proBNP ($r = 0,186$; $p = 0,537$). Корреляционный анализ данных выявил взаимосвязь NT-proBNP с длительностью ХСН ($r = 0,287$; $p = 0,037$), ФК ХСН ($r = 0,304$; $p = 0,027$).

Мы изучили особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени АГ (рис. 2). Статистически значимые межгрупповые различия не выявлены.

Мы сравнили лабораторные показатели NT-proBNP пациентов с одноименной степенью АГ в группах 1 и 2. Полученные результаты (табл. 2) представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25%; 75%). Плазменный уровень NT-proBNP был статистически значимо ниже

у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени в сравнении с лицами с АГ 1-й степени в группе пациентов без ХСН (1-я группа). В группе пациентов с АГ и ХСН (2-я группа) такой закономерности не наблюдалось. NT-proBNP был выше у пациентов с АГ 1-й степени в первой группе в сравнении с пациентами с АГ той же степени во второй группе и значимо ниже у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени в первой группе в сравнении с пациентами с АГ той же степени во второй группе. Корреляционный анализ данных в группе 1 показал значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и степени АГ ($r = -0,624$; $p = 0,023$). В группе 2 такая взаимосвязь не выявлена ($r = 0,151$; $p = 0,294$). NT-proBNP в группе 2 слабо взаимосвязан с ФК ХСН ($r = 0,215$; $p = 0,049$).

Анализ диагностической ценности изменения уровня NT-proBNP в диагностике АГ 1-й степени

Таблица 2

ПЛАЗМЕННЫЙ УРОВЕНЬ NT-proBNP
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Степень АГ	Группа 1 (n = 180)	Группа 2 (n = 86)	p1–2
1	30,00* (4,50; 35,60) n = 61	2,75 (0,00; 27,75) n = 22	0,003
2	1,75* (0,50; 5,50) n = 65	4,50 (1,00; 21,00) n = 34	0,034
3	3,20* (0,00; 5,00) n = 54	9,20 (4,7; 34,02) n = 30	0,044

Примечание: * — статистически значимые различия с группой лиц с артериальной гипертензией 1-й степени.

относительно АГ 2–3-й степени у пациентов без ХСН представлен на рисунках 3 и 4. При точке разделения 3,85 (cut off) чувствительность — 83 %, специфичность — 71 %. Площадь под кривой (ROC — area under curve) составила 0,81; качество модели — очень хорошее.

При обсуждении результатов проведенного нами исследования необходимо отметить, что гиперактивация тканевых и циркулирующих нейрогормональных систем на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума является важнейшим механизмом компенсации. Роль нейрогормонов

Рисунок 3. ROC-кривая прогностической модели для предсказания артериальной гипертензии 1 степени относительно артериальной гипертензии 2–3 степени у пациентов без хронической сердечной недостаточности по NT-proBNP

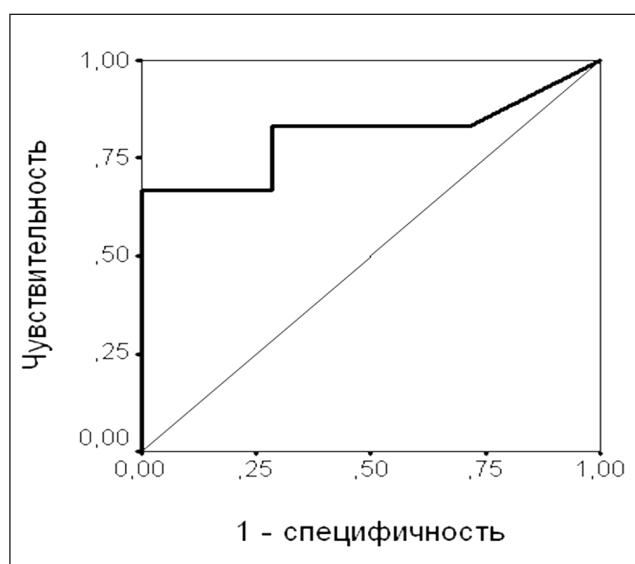
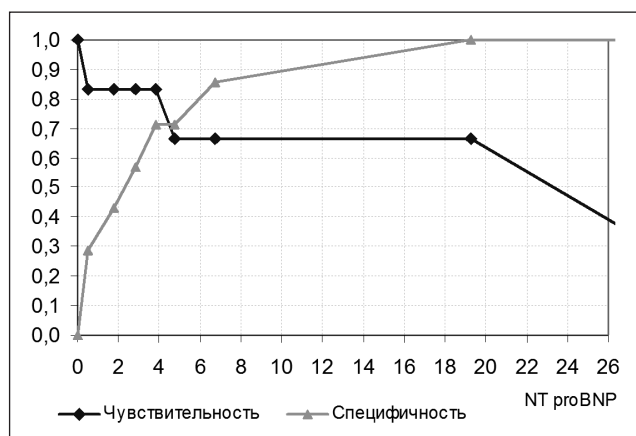


Рисунок 4. График чувствительности и специфичности изменения уровня NT-proBNP в диагностике артериальной гипертензии 1 степени относительно артериальной гипертензии 2–3 степени у пациентов без хронической сердечной недостаточности



принято представлять в виде весов, отражающих баланс нейрогормональных систем, вызывающих «позитивные» (оксид азота, НУП, простаглицлин, брадакинин и другие) и «негативные» (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатoadреналовая система, эндотелин, вазопрессин) эффекты, «чаши» которых в норме уравновешены. Известные научные публикации по изучению НУП у больных АГ противоречивы. Не получены достоверные данные о различии концентрации BNP в группах больных АГ и пациентов с нормальным АД. Уровень BNP был выше, если отмечалась гипертрофия ЛЖ: выявлена прямая корреляция BNP с индексом массы миокарда ЛЖ, относительной толщиной стенки миокарда ЛЖ, ТМЖП и задней стенки ЛЖ. Кроме того, при нарушении диастолического расслабления у пациентов с АГ уровень BNP повышался: отмечена корреляция уровня НУП с ЭхоКГ показателями диастолической функции ЛЖ [14–17].

Belluardo P. в 2006 году оспорил общее мнение, что при АГ НУП повышены при наличии гипертрофии ЛЖ. В исследовании он показал, что выработка НУП уменьшается на ранних стадиях АГ [18].

Кроме того, важность ANP и BNP в регуляции АД и в повышении риска развития гипертензии была недавно подтверждена в исследовании Newton-Cheh C. (2009). В этом популяционном исследовании изучали генетические варианты гена ANP и BNP, которые приводили к повышению концентрации в плазме ANP и/или BNP и были связаны с более низким АД и снижением риска АГ. Эти данные согласуются с более ранними экспериментальными исследованиями, в которых удаление ANP или NPR-A гена у мышей привело к развитию АГ и гипертрофии ЛЖ [19].

Интересны результаты исследования Ramachandran С. М., который в течение 4 лет наблюдал за мужчинами и женщинами с исходно нормальным давлением (1081 человек). В итоге повышение АД, выраженное в той или иной степени, было зарегистрировано у 36,2 % мужчин и 33,1 % женщин. Стадии повышения АД определялись согласно классификации Объединенного национального комитета (Joint National Committee, JNC) VI. АГ развилась у 16,4 % мужчин и 15,5 % женщин. После поправки на известные факторы риска повышения АД была выявлена слабая, но статистически значимая ассоциация между повышением плазменного уровня BNP и вероятностью подъема АД у мужчин: отношение шансов 1,15 при переходе в каждую последующую стадию по классификации JNC ($p = 0,046$). У женщин аналогичной ассоциации не отмечалось ($p = 0,82$) [20].

ЦИРКАДИАННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

СИ АД	Группа	«dipper» %	«non-dipper» %	«night-peaker» %	«over-dipper» %
САД	Группа 1 (n = 180)	80 (n = 144)	20 (n = 36)	—	—
	Группа 2 (n = 86)	33 (n = 28)	44 (n = 38)	2 (n = 2)	21 (n = 18)
ДАД	Группа 1 (n = 180)	80 (n = 144)	20 (n = 36)	—	—
	Группа 2 (n = 86)	21 (n = 18)	51 (n = 44)	14 (n = 12)	14 (n = 12)

Примечание: СИ АД — суточный индекс артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Результаты нашего исследования подтверждают данные Holditch S.J. и соавторов (2015), которые считают, что снижение НУП у пациентов с АГ ассоциировано с прогрессированием АГ и повышением сердечно-сосудистого риска у этой категории больных [9].

Многими исследовательскими группами было доказано, что степень увеличения содержания NT-проBNP в крови строго взаимосвязана с тяжестью ХСН и обусловлена не только ухудшением внутрисердечной гемодинамики, но и повышением активности РААС и симпатoadреналовой системы. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между степенью тяжести ХСН и уровнем NT-проBNP у больных 2-й группы и более высоким его содержанием по мере нарастания ФК ($r = 0,215$; $p = 0,049$).

Мы оценивали показатели суточного мониторинга АД: суточный индекс систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертензии.

У большинства больных 1-й группы, по данным суточного мониторинга АД, сохранялся двухфазный ритм («dipper») САД и ДАД (табл. 3). В 20 % случаев отмечалось недостаточное снижение САД и ДАД («non-dipper»).

В группе 2 суточный профиль АД был неоднороден по САД и ДАД. По суточной динамике САД в равной степени встречались лица с профилем «dipper» (33 %) и «non-dipper» (44 %). В 21 % случаев наблюдалось чрезмерное снижение АД в ночные часы — «over-dipper», в 2 % случаев — «night-peaker». По суточной динамике ДАД преобладали пациенты с профилем «non-dipper» (51 %) и «dipper» (21 %). В равной степени отмечалось чрезмерное снижение и повышение ДАД в ночные часы — «over-dipper» и «night-peaker» соответственно (по 14 %).

Известно, что естественный суточный ритм АД меняется под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Экзогенные факторы — курение, употребление алкоголя и высокое содержание натрия в пище. Суточные колебания АД, обусловленные эндогенными ритмами, всегда модулируются физической и психической активностью, подчиненной циклу сон-бодрствование, зависят от возраста человека (у лиц старше 70 лет ночное снижение АД исчезает или становится менее выраженным) [21].

По мере прогрессирования АГ у больных уменьшается перепад давления день-ночь, появляются характерные только для АГ вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма. Патогенез недостаточного снижения АД в ночное время окончательно не установлен. Предполагается ведущая роль двух групп факторов: гиперактивация симпатической нервной системы и увеличение объема циркулирующей крови вследствие перераспределения в сосудистом русле.

Доказана линейная взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и степенью снижения АД в ночные часы: каждое увеличение соотношения ночь/день (для САД или ДАД) на 5 % ассоциировано с увеличением риска смерти на 20 % и сохраняется в тех случаях, когда средние значения АД за 24 часа не превышают норму [22]. Ряд длительных проспективных исследований подтвердили, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней: увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, выраженностью микроальбуминурии и большей частотой развития цереброваскулярных осложнений [23].

Нами проведен корреляционный анализ СИ суточного мониторинга АД и результатов ЭхоКГ; выявлена статистически значимая взаимосвязь СИ САД и левого предсердия ($r = -0,307$; $p = 0,050$), индекса массы миокарда ЛЖ ($r = -0,332$; $p = 0,039$),

МСсист/иКСО ($r = 0,349$; $p = 0,034$), ФУСВ ($r = 0,392$; $p = 0,013$), Е ($r = 0,385$; $p = 0,047$), СИ ДАД и левого предсердия ($r = -0,361$; $p = 0,022$), индекса массы миокарда ЛЖ ($r = -0,323$; $p = 0,044$), правого желудочка ($r = -0,326$; $p = 0,040$), ФУСВ ($r = 0,390$; $p = 0,014$), МСсист/иКСО ($r = 0,329$; $p = 0,047$), где МСсист — систолический миокардиальный стресс; иКСО — индекс конечного систолического объема, ФУСВ — фракция укорочения средних волокон миокарда.

В формирование суточного ритма АД вовлечено несколько нейрогуморальных систем. Выявлена корреляция между уровнем АД и активностью ренина плазмы, уровнем норадреналина и ангиотензина II. Несомненно, что уровень вазоактивных гормонов имеет значение для повышения АД в ранние утренние часы.

Роль центральных механизмов подтверждается утратой циркадианного ритма АД у больных, перенесших инсульт, а также жесткой связью суточных колебаний АД с биоритмами цикла сон-бодрствование, выявленной у рабочих со сменным графиком труда. Симпатическая нервная система, кроме прямого действия на непосредственные механизмы повышения АД — вазоконстрикцию резистивных сосудов с повышением общего периферического сопротивления и повышение сердечного выброса, проявляет опосредованное действие в том же направлении через спазм сосудов почек, активацию РААС. НУП являются физиологическими антагонистами РААС, некоторые авторы обозначают их как «факторы разгрузки» [24], учитывая их натрийуретический и вазодилатирующий механизм действия.

Нами исследован уровень НУП у пациентов 1-й и 2-й групп с разным СИ АД (табл. 4, 5).

Уровень НУП был наиболее высок в группах «non-dipper», «night-peaker» и статистически значимо отличался от пациентов с неизменным суточным профилем АД и профилем «over-dipper», как для САД, так и для циркадианного профиля ДАД. Корреляционный анализ данных выявил обратную взаимосвязь NT-proBNP и СИ САД ($r = -0,498$; $p = 0,035$).

Так как в 1-й группе не было пациентов с циркадианным профилем «night-peaker» и «over-dipper», а результаты исследования отражали уровень НУП во второй группе исследуемых, мы изучили уровень гормонов у пациентов с одноименным типом СИ группы 1 и группы 2 (табл. 6, 7).

Уровень NT-proBNP был снижен у пациентов 1-й группы «non-dipper» в сравнении с пациентами 2-й группы и группой «dipper».

Выводы

Определение НУП у пациентов с АГ и ХСН позволяет персонифицировать диагностику заболевания и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: снижение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с АГ ассоциировано с повышением степени АГ и увеличением риска поражения органов-мишеней; у пациентов с ХСН, независимо от степени АГ, повышение уровня НУП свидетельствует о степени тяжести дисфункции миокарда и выраженности ХСН.

Наличие отчетливой взаимосвязи между содержанием в плазме крови NT-proBNP и параметрами, характеризующими изменение структуры ЛЖ:

Таблица 4

NT-proBNP ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУТОЧНОГО ИНДЕКСА СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	«dipper» (n = 172)	«non-dipper» (n = 74)	«night-peaker» (n = 2)	«over-dipper» (n = 18)
NT-proBNP, фмоль/мл	10,52 ± 2,44*	30,54 ± 14,31*	45,41 ± 3,47*	4,22 ± 1,34*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных.

Таблица 5

NT-proBNP ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУТОЧНОГО ИНДЕКСА ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	«dipper» (n = 162)	«non-dipper» (n = 80)	«night-peaker» (n = 12)	«over-dipper» (n = 12)
NT-proBNP, фмоль/мл	29,50 ± 5,44*	32,71 ± 14,3*	44,35 ± 5,64*	2,47 ± 0,88*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных.

Таблица 6

**NT-proBNP У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ
С ОДНОИМЕННЫМ ТИПОМ ЦИРКАДИАННОГО ПРОФИЛЯ
СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	«dipper»		«on-dipper»		p1–2	p1'–2'
	Группа 1 (n = 144)	Группа 2 (n = 28)	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 38)		
NT-proBNP, фмоль/мл	9,45 ± 1,07	3,13 ± 1,51	3,2 ± 1,01	40,46 ± 4,39	0,038	0,001

Примечание: p1–2 — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «dipper»; p1'–2' — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «non-dipper».

Таблица 7

**NT-proBNP У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ
С ОДНОИМЕННЫМ ТИПОМ ЦИРКАДИАННОГО ПРОФИЛЯ
ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	«dipper»		«non-dipper»		p1–2	p1'–2'
	Группа 1 (n = 144)	Группа 2 (n = 18)	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 44)		
NT-proBNP, фмоль/мл	13,33 ± 3,06	18,24 ± 4,45	2,8 ± 1,01	29,24 ± 3,76	0,051	0,006

Примечание: p1–2 — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «dipper»; p1'–2' — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «non-dipper».

индекс массы миокарда ЛЖ, ИОТ, а также взаимосвязи со структурой диастолического наполнения: NT-proBNP и E ($r = 0,252$, $p = 0,050$), E/A ($r = 0,347$, $p = 0,018$) позволяет рассматривать его в качестве маркера ремоделирования ЛЖ и формирования диастолической дисфункции при АГ.

НУП участвуют в формировании суточного ритма АД, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и от «нагрузки давлением».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):5–10. [Shalnova SA, Deev AD. Mortality trends in Russia in the early XXI century (according to official statistics). Kardiovskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6):5–10. In Russian].
2. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005;366(9489):907–913.
3. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия

и профилактика. 2011;10(1):9–13. [Oganov RG, Timofeev TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YA, Kapustina AV et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010. Kardiovskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):9–13. In Russian].

4. Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. Под ред. Агеева Ф. Т. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7–77. [Fomin I. V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In the book: Congestive heart failure. Ed. by Ageev F. T. et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 7–77. In Russian].

5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787–1847.

6. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротева А. В., Ревешвили А. Ш., Беленков Ю. Н. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр): утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev VA, Revishvili ACh, Belenkov YuN et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Serdechnaya Nedostatochnost = Heart Failure. 2013;14(7):379–472. In Russian].

7. Yambe M, Tomiyama H, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z et al. B-type natriuretic peptide and arterial stiffness in healthy Japanese men. Am J Hypertens. 2006;19(5):443–447.

8. Van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498–1506.
9. Holditch SJ, Schreiber CA, Nini R, Tonne JM, Peng KW, Geurts A et al. B-type natriuretic peptide deletion leads to progressive hypertension, associated organ damage, and reduced survival: novel model for human hypertension. *Hypertension*. 2015;66(1):199–210.
10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian Society of Cardiology Guidelines. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:5–26. In Russian].
12. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества. Под ред. Ю. А. Васюка. Российский кардиологический журнал. 2012;3(95):28. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of cardiac chambers. Recommendations European Association of echocardiography and American echocardiographic societies. Under the editorship of Yu. A. Vasyuk. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;3(95):28. In Russian].
13. Реброва О. В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002. 380 с. [Rebrova OV. Statistical analysis of medical data using the software package «Statistics». Moscow: Media Sphere, 2002. 380 p. In Russian].
14. Sarasso G, Airoldi L, Frongia E, Bertona R, Occhetta E, Vassanelli C. et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertension patients are related to left ventricular remodeling patterns. *Eur Heart J*. 2000;21(Suppl.):619.
15. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y et al. Relation ship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28(1):22–30.
16. Takeda T, Kohno M. Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertens Res*. 1995;18(4):259–266.
17. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595–601.
18. Belluardo P, Cataliotti A, Bonaiuto L, Giuffrè E, Maugeri E, Noto P et al. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade I hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(14):1529–1535.
19. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Bloch KD, Surti A et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(3):348–353.
20. Ramachandran VS. Diastolic heart failure. *Br Med J*. 2003;327:1181–1182.
21. Staessen JA, O'Brien ET, Thijs L, Fagard RH. Modern approaches to blood pressure measurement. *Occup Environ Med*. 2000;57:510–520.
22. Пшеницын А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторирование артериального давления. М.: ИД «МЕДИПРАКТИКА-М», 2007. 216 с. [Pshenitsyn AI, Mazur NA Daily monitoring of blood pressure. Moscow: Publishing house «Medical practice-M», 2007. 216 p. In Russian].
23. Zanchetti A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke*. 2011;42(10):2722–2724.
24. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148–2159.

Информация об авторах

Крюков Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Губарева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Author information

Nikolay N. Kryukov, MD, PhD, Professor, Chief, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University;

Irina V. Gubareva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University.