



Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в зависимости от истинной жесткости артерий

А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации,
614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Аннотация

Цель: определить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от истинной жесткости артерий.

Материал и методы. В исследование были включены 175 пациентов с ГБ без верифицированного диагноза ХСН. Средний возраст составил $48,5 \pm 6,8$ лет. Пациентам проводились общеклинические обследования, объемная сфигмоплетизмография с оценкой сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI, Cardio-ankle vascular index), эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), диастолической функции ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, индексированного объема левого предсердия, определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натриуретического пептида (NT-проБНР) в крови. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от индекса CAVI. Первую группу составил 141 (80,6%) пациент с индексом CAVI < 9, 2-ю группу – 34 (19,4%) пациента с индексом CAVI > 9.

Результаты. У пациентов 1-й группы уровень NT-проБНР составил 0,008 [0,006; 5,770], что было статистически значимо ниже, чем во 2-й группе, где уровень NT-проБНР составил 13,08 [0,01; 350,65] нг/мл ($p = 0,041$). Показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) также были статистически значимыми. Шанс развития ХСН при индексе CAVI > 9 увеличивался почти в 7 раз (ОШ = 6,9; 95% ДИ = 2,8–16,8), а ОР ее развития составлял 4,1 (95% ДИ = 2,2–7,6). Чувствительность и специфичность составили 55,9 и 84,4% соответственно. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, средней степени взаимосвязь между уровнем NT-проБНР и индексом CAVI ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных ГБ риск развития ХСН, определяемый по повышению концентрации NT-проБНР в сыворотке крови, зависит от истинной жесткости артерий. Пациенты с индексом CAVI > 9, отражающим увеличение истинной артериальной жесткости, имеют больший риск развития ХСН, оцениваемый по концентрации NT-проБНР в крови. Оценка влияния артериальной жесткости, регистрируемой в пределах промежуточных значений индекса CAVI, на риск возникновения ХСН требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова:	риск сердечной недостаточности, гипертоническая болезнь, сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование финансировалось из собственных средств авторов.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн (протокол № 94 от 16.06.2015 г.).
Для цитирования:	Чернявина А.И., Козиолова Н.А. Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в зависимости от истинной жесткости артерий. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):98–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-98-105 .

✉ Чернявина Анна Ивановна, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

The risk of developing chronic heart failure in patients with hypertension depending on the actual arterial stiffness

Anna I. Chernyavina, Natalya A. Kozolova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Abstract

Objective. To determine the risk of developing chronic heart failure (CHF) in patients with hypertension (HTN) depending on the actual arterial stiffness.

Material and Methods. The study included 175 patients with HTN without a verified diagnosis of heart failure. The average age was 48.5 ± 6.8 years. Patients underwent general clinical examination, volume sphygmoplethysmography assessments of cardio-ankle vascular index (CAVI), echocardiography study (left ventricular (LV) ejection fraction, LV diastolic function, LV myocardial mass index, indexed LV volume by echocardiography), and tests for serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Patients were divided into two groups depending on CAVI. Group 1 included 141 (80.6%) patients with CAVI < 9 ; group 2 included 34 (19.4%) patients with CAVI > 9 .

Results. In patients of group 1, the level of NT-proBNP was 0.008 [0.006; 5.770], which was significantly lower than the corresponding value in group 2, where the level of NT-proBNP was 13.08 [0.01; 350.65] ng/mL ($p = 0.041$). Indicators of odds ratio (OR) and relative risk (RR) were also significant. The chance of developing CHF with CAVI > 9 increased by almost 7 times (OR = 6.9; 95% CI = 2.8–16.8), and OR of CHF onset was 4.1 (95% CI = 2.2–7.6). Sensitivity and specificity rates were 55.9% and 84.4%, respectively. Correlation analysis revealed a medium degree of dependence and direct relationships between NT-proBNP level and CAVI values ($r = 0.35$; $p < 0.05$).

Conclusion. Serum level of NT-proBNP depended on the actual arterial stiffness. Patients with CAVI > 9 indicative of an increase in true arterial stiffness had a greater risk of developing heart failure assessed based on the level of NT-proBNP in the blood. Further studies are required to assess the effects of arterial stiffness, registered within the intermediate values of CAVI index, on the risk of heart failure onset.

Keywords:	heart failure risk, hypertension, cardio-ankle vascular index.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest. The study was funded from the authors own funds.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. Financial support of the study was provided by the authors alone.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Perm Regional Clinical Hospital for War Veterans (protocol No. 94 from 16.06.2015).
For citation:	Chernyavina A.I., Kozolova N.A. The risk of developing chronic heart failure in patients with hypertension depending on the actual arterial stiffness. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):98–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-98-105 .

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) рассматривается как многофакторное заболевание, которое занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой смертности в мире. Распространенность ХСН в Российской Федерации (РФ), по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, варьирует от 7 до 10%, при этом ее распространенность существенно зависит от критериев постановки диагноза [1]. Одной из основных причин развития ХСН в РФ является гипертоническая болезнь (ГБ). Основными принципами постановки диагноза ХСН являются наличие клинических симптомов и признаков, дисфункции сердца и/или его структурной перестройки, сопровождающиеся увеличением натрийуретических пептидов (НУП) в крови. В тех случаях, когда

структурно-функциональная перестройка сердца не сопровождается клиническими проявлениями, речь идет о бессимптомной ХСН. Согласно международным и российским рекомендациям, для скрининга пациентов с целью выявления ХСН необходимо определение, в первую очередь, НУП в крови, увеличение которых выше диагностических значений рассматривается как один из критериев постановки диагноза ХСН [1, 2].

Системе НУП отводят важную роль в патогенезе формирования ХСН и, соответственно, ремоделировании сердечно-сосудистой системы в целом. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник – N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) – являются маркерами миокардиального стресса, нарастание которого даже в диапазоне нормаль-

ных значений может свидетельствовать о риске развития ХСН.

Известно также, что NT-proBNP является не только диагностическим критерием ХСН и маркером ее тяжести, но и ассоциируется с субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у бессимптомных лиц [3] и рассматривается как самостоятельный прогностический предиктор [4].

По некоторым данным, на ранних стадиях ГБ у бессимптомных пациентов наблюдается дефицит или снижение уровня BNP, что способствует прогрессированию ГБ и увеличению цифр АД при клиническом измерении [5]. С другой стороны, в последнее время несколько проспективных наблюдательных исследований показали, что незначительное повышение НУП в крови может наблюдаться и в общей популяции. При этом механизмы, лежащие в основе повышения НУП у здоровых субъектов, которые могут быть связаны с риском развития ХСН, изучены недостаточно и носят противоречивый характер [6]. Поэтому проблема влияния НУП на прогрессирование ГБ и формирование ХСН у данной категории является дискуссионной и продолжает активно обсуждаться в научных сообществах.

Таким образом, поиск и определение универсальных и легкодоступных для скрининга предикторов развития ХСН у пациентов с ГБ без клинических признаков и симптомов ХСН являются актуальной задачей для кардиологии.

Артериальная жесткость как критерий поражения артерий при ГБ регламентирован во всех рекомендательных документах на основании больших эпидемиологических и рандомизированных исследований, а также их метаанализов. Кроме того, артериальная жесткость является и доказанным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Для оценки артериальной жесткости в качестве критерия рекомендован сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), который не зависит от уровня артериального давления (АД) во время измерений и отражает истинную жесткость артериального русла от аорты до лодыжки [7]. Кроме того, имеются данные о том, что индекс CAVI является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых событий [8]. Поэтому можно предположить, что артериальная жесткость может быть также рассмотрена в качестве предполагаемого фактора риска развития ХСН.

В последнее время в литературе появляются данные о взаимосвязи артериальной жесткости и уровня NT-proBNP [9–13]. Однако большинство исследований касаются либо пациентов с ГБ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом 2-го типа, либо здоровых лиц. Кроме того, для оценки артериальной жесткости в данных работах чаще используются скорость пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте или индекс аугментации [10, 11, 13]. Следовательно, определение значимости истинной артериальной жесткости, определяемой с помощью индекса CAVI у больных ГБ для оценки риска развития ХСН, является актуальной клинической задачей, решение которой может быть использовано для выявления новых факторов риска ранней ХСН, что может обеспечить профилактику ее возникновения и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования: определение риска развития ХСН у больных ГБ в зависимости от истинной жесткости артерий.

Материал и методы

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

В исследование были включены 175 пациентов трудоспособного возраста с ГБ, работающих на одном из предприятий г. Перми, в том числе 116 (66,3%) мужчин и 59 (33,7%) женщин. Средний возраст составил $48,5 \pm 6,8$ лет. Средняя длительность ГБ – 5,00 [3; 7] лет. Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2020) и Европейскими рекомендациями по артериальной гипертонии (2018).

В исследование включались пациенты с ГБ любой стадии и степени повышения АД без верифицированного диагноза ХСН. Из исследования исключались пациенты со вторичной артериальной гипертензией (АГ); пациенты, имеющие онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения; пациенты с острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; пациенты с психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и адекватному контакту с больным в период обследования. У всех больных ГБ определялись факторы сердечно-сосудистого риска, структура поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [14].

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ, на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона, оценки диастолической функции ЛЖ с определением скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индексированного объема левого предсердия. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, промежуточной – от 40 до 49%, сниженной – менее 40%. Критериями гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² – у женщин, либо >50 г/м у мужчин и >47 г/м у женщин. Индексированный объем левого предсердия, превышающий 34 мл/м², рассматривали как структурное изменение сердца. Для определения истинной жесткости артерий проводили объемную сфигмоплетизмографию на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с допплеровской методикой измерения; плеизограммы на четырех конечностях (с помощью манжет); электрокардиографию и фонокардиографию.

Индекс CAVI, отражающий истинную жесткость артериальной стенки, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном сердца и голенью, вычисляли автоматически по формуле [15]:

$$\text{CAVI} = a[(2\rho/\Delta P) \cdot \ln(Ps/Pd) \cdot PWV^2] + b.$$

где a и b – константы, PWV – скорость пульсовой волны от клапана аорты до лодыжки, Ps – систолическое артериальное давление, Pd – диастолическое артериальное давление, ΔP – пульсовое давление, ρ – плотность крови.

CAVI ниже 8,0 считается нормальным; значение меньше 9,0, но большее (или равное) 8,0 – «пограничным», а значение CAVI больше или равное 9,0 – выше нормы, что свидетельствует о поражении артерий [15].

Для оценки риска развития ХСН всем пациентам определяли концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактива фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Expert Plus Microplate Reader (Biochrom, Великобритания). Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови выше 125 пг/мл рассматривалась как показатель, соответствующий одному из диагностических критериев ХСН.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли концентрацию сывороточного креатинина методом ИФА, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-based). Превышение концентрации цистатина С в сыворотке крови выше 1000 нг/мл расценивали как нарушение фильтрационной функции почек.

Для оценки состояния канальцевого аппарата почек определяли концентрацию NGAL в сыворотке крови методом ИФА с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Концентрация NGAL в сыворотке крови, превышающая 2,6 нг/мл, расценивалась как показатель канальцевой дисфункции. Приверженность к лечению оценивали с помощью опросника Мориски – Грина и по дневникам больных [16].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднестатистическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем ($Me [LQ; UQ]$), для качественных признаков абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки статистических гипотез о виде распределе-

ния применяли критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения: для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна – Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между CAVI и концентрацией NT-proBNP были составлены таблицы сопряженности 2 × 2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и 95% ДИ для ОШ и ОР. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

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

Результаты

С целью оценки риска развития ХСН в зависимости от истинной жесткости артерий все пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю группу составил 141 (80,6%) пациент, у которых индекс CAVI был в диапазоне нормальных значений менее 9, 2-ю группу – 34 (19,4%) пациента, у которых индекс CAVI превышал нормальные значения и был более 9. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, структуре и частоте встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, частоте и тяжести поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, сопутствующей патологии и медикаментозной терапии (табл. 1). Также пациенты не отличались в группах по уровню систолического и диастолического АД, частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от индекса CAVI ($n = 175$) по группам обследуемых

Table 1. The CAVI-dependent clinical and medical history characterization of patients in groups 1 and 2 ($n = 175$)

Показатели Characteristics	1-я группа – индекс CAVI < 9 ($n = 141$) Group 1 with CAVI < 9 ($n = 141$)	2-я группа – индекс CAVI > 9 ($n = 34$) Group 2 with CAVI > 9 ($n = 34$)	p
Пол, абсолют. м/ж Gender, abs. male/female	90/51	26/8	0,162
Возраст, лет Age, years	48,4 ± 6,6	49,7 ± 8,3	0,362
Курение, абсолют.-% Smoking, abs.-%	30/21,3	12/35,3	0,086
Избыточное употребление соли, абсолют.-% High salt intake, abs.-%	69/48,9	15/44,1	0,614
Низкая физическая активность, абсолют.-% Low physical activity, abs.-%	122/86,5	28/82,4%	0,533
Стаж ГБ, лет Hypertension duration, years	5,0 [3,0; 7,0]	6,5 [4,0; 7,5]	0,240
ИБС, абсолют.-% CAD, abs.-%	34/24,1	8/23,5	0,916

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Characteristics	1-я группа – индекс CAVI < 9 (n = 141) Group 1 with CAVI < 9 (n = 141)	2-я группа – индекс CAVI > 9 (n = 34) Group 2 with CAVI > 9 (n = 34)	p
ИМ, абс./% MI, abs./%	5/3,6	2/5,9	0,533
ЧКВ, абс./% PCI, abs./%	3/2,1	2/5,9	0,239
АКШ, абс./% CABG, abs./%	1/0,8	0/0%	0,623
ЖНРС, абс./% Ventricular arrhythmias, abs./%	19/13,5	7/20,6	0,296
ОНМК, абс./% Stroke, abs./%	0/0	1/2,9	0,381
СД, абс./% DM, abs./%	20/14,2	9/26,5	0,084
ХОБЛ, абс./% COPD, abs./%	3/2,1	2/5,9	0,239
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,7 ± 4,3	29,9 ± 2,1	0,058
ОТ, см WC, cm	95,6 ± 11,4	98,4 ± 3,9	0,257
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	138,3 ± 12,1	144,6 ± 7,6	0,103
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	91,9 ± 10,4	96,9 ± 9,6	0,142
ЧСС, уд./мин HR, bpm	64,1 ± 10,1	73,1 ± 10,8	0,097

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЖНРС – желудочковое нарушение ритма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Abbreviations: CAD – coronary arterial disease, MI – myocardial infarction, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting, DM – diabetes mellitus, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, BMI – body mass index, WC – waist circumference, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate.

Целевой уровень систолического АД достигался у 134 (92,4%) больных, диастолического АД – у 126 (86,9%) пациентов без статистических различий между группами.

При оценке структуры лекарственной терапии ГБ было выявлено, что 49,1% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),

50,9% – антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), 43,4% – β-адреноблокаторы (БАБ), 53,1% – антагонисты кальция, 30,9% – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, 66,3% – статины, 24,0% – антиагреганты. При этом статистически значимых различий между группами по структуре лекарственной терапии ГБ и дислипидемии выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от индекса CAVI по группам обследуемых (n = 175)

Table 2. The CAVI-dependent characterization of drug therapy in patient groups (n = 175)

Показатели Characteristics	1-я группа – индекс CAVI < 9 (n = 141) Group 1 – CAVI < 9 (n = 141)	2-я группа – индекс CAVI > 9 (n = 34) Group 2 – CAVI > 9 (n = 34)	p
ИАПФ, абс./% ACEI, abs./%	70/49,7	16/47,1	0,787
АРА, абс./% ARB, abs./%	71/50,4	18/52,9	0,787
БАБ, абс./% Beta blockers, abs./%	61/43,3	15/44,1	0,929
Антагонисты кальция, абс./% CCB, abs./%	72/51,1	21/61,8	0,262
Диуретики, абс./% Diuretics, abs./%	47/33,3	7/20,6	0,149
Статины, абс./% Statins, abs./%	91/64,5	25/73,5	0,320
Антиагреганты, абс./% Antiplatelets, abs./%	34/24,1	8/23,5	0,916

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

Abbreviations: ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin receptor blockers, CCB – calcium channel blockers.

За счет высокой мотивации сохранения рабочего места на предприятии приверженность к лечению в обеих группах была высокой. При сравнении баллов по опроснику Мориски – Грина в 1-й группе показатель составил 4,08 [4,0; 4,2], во 2-й группе – 3,9 [3,7; 4,0], статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,701$).

У всех пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была сохранена; 39,4% пациентов имели ГЛЖ, оцененную по ИММЛЖ; у 30,3% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ). При этом в группах частота встречаемости структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ статистически значимо не отличались (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика структурно-функционального состояния сердца по данным эхокардиографии в зависимости от индекса CAVI ($n = 175$)

Показатели Parameters	1-я группа – индекс CAVI < 9 ($n = 141$)	2-я группа – индекс CAVI > 9 ($n = 34$)	p
	Group 1 – CAVI < 9 ($n = 141$)	Group 2 – CAVI > 9 ($n = 34$)	
ФВ ЛЖ, %	63,8 ± 8,2	61,1 ± 8,9	0,824
LV EF, %			
ГЛЖ, абс./% LVH, abs./%	51/36,2%	18/52,9%	0,073
ДДЛЖ, абс./% LV DD, abs./%	39/27,7%	14/41,2%	0,124

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография, ФВ – фракция выброса, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка.

Abbreviations: EF – ejection fraction, LV – left ventricular, LVH – left ventricular hypertrophy, DD – diastolic dysfunction.

При оценке функции почек у пациентов не было отмечено отклонений от нормальных значений по уровню сывороточного креатинина и СКФ по формуле CKD-EPIcre. 45 (25,7%) пациентов имели повышение уровня цистатина C, 10 (5,7%) пациентов – снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys меньше 60 мл/мин/1,73 м², у 28(16,0%) пациентов был повышен уровень NGAL. Однако группы статистически значимо не отличались как по средним значениям этих показателей, так и по количеству пациентов, имеющих значения выше или ниже референсных (табл. 4). Следовательно, отсутствие различий между группами по представленным параметрам позволяет исключить влияние показателей, отражающих состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек, на уровень NT-проБНР у больных, включенных в исследование.

У 41 (23,4%) больного концентрация NT-проБНР была выше 125 пг/мл. При сравнительной оценке концентрации NT-проБНР были выявлены следующие различия между группами обследуемых: у пациентов 1-й группы концентрация NT-проБНР составила 0,008 [0,006; 5,770] пг/мл, и была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе, в которой концентрация NT-проБНР была 13,08 [0,01; 350,65] нг/мл ($p = 0,041$), рис. 1.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, средней степени взаимосвязь между уровнем NT-проБНР и индексом CAVI ($r = 0,35$; $p < 0,005$).

Таблица 4. Показатели состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов в зависимости от индекса CAVI по группам обследуемых ($n = 175$)

Показатели Parameters	1-я группа – индекс CAVI < 9 ($n = 141$)	2-я группа – индекс CAVI > 9 ($n = 34$)	p
	Group 1 – CAVI < 9 ($n = 141$)	Group 2 – CAVI > 9 ($n = 34$)	
Цистатин С, нг/мл Cystatin C, ng/mL	962,8 [851,9; 1012,0]	1077,0 [911,0; 1145,0]	0,099
СКФпо формуле CKD-EPIcys, мл/мин/1,73 м ² GFR calculated using CKD-EPIcys formula, mL/min/1.73 m ²	82,0 [77,0; 106,0]	71,5 [66,5; 91,0]	0,090
Креатинин сыворотки, мкмоль/л Serum creatinine, μ mol/L	73,9 [67,2; 80,6]	89,7 [47,0; 101,3]	0,400
СКФ по формуле CKD-EPIcre, мл/мин/1,73 м ² GFR calculated using CKD-EPIcre formula, mL/min/1.73 m ²	99,3 [85,7; 107,9]	90,8 [78,4; 118,1]	0,744
NGAL, нг/мл NGAL, ng/mL	1,5 [1,0; 2,7]	1,6 [0,2; 2,3]	0,573

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой человека.

Abbreviations: GFR – glomerular filtration rate, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

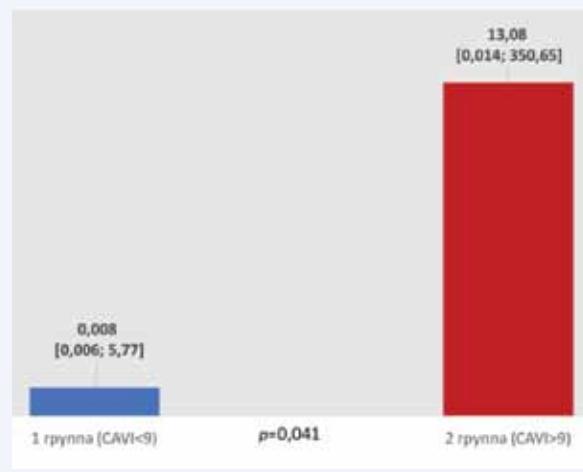


Рис. 1. Концентрация NT-проБНР у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от индекса CAVI по группам обследуемых, пг/мл

Fig. 1. Concentrations of NT-proBNP in hypertensive patients depending on CAVI in group 1 and 2, ng/mL

Показатели ОШ и ОР развития ХСН, оцененной по концентрации NT-проБНР в зависимости от истинной жесткости артерий, были статистически значимо высокими. Шанс развития ХСН при индексе CAVI > 9 увеличивался почти в 7 раз (ОШ = 6,9; 95% ДИ = 2,8–16,8), ОР ее развития составлял 4,1 (95% ДИ = 2,2–7,6). Чувствительность и специфичность составили 55,9 и 84,4% соответственно.

Обсуждение

В нашей работе показано, что риск развития ХСН, оцененный по концентрации NT-proBNP, у пациентов с ГБ зависит не столько от частоты достижения целевого уровня АД, сколько обусловлен наличием у этих пациентов структурных и функциональных изменений артериальной стенки, приводящих к увеличению истинной артериальной жесткости. При этом изменения артериальной стенки связаны с повышением истинной жесткости артерий.

Полученные данные можно обосновать и с физиологической точки зрения. Известно, что повышение артериальной жесткости приводит к уменьшению эластичности периферических артерий и изменению отраженной волны. В норме отраженная волна возвращается в аорту во время диастолы. При повышении артериальной жесткости отраженная волна возвращается в аорту во время поздней систолы [17]. Это смещение отраженной волны от диастолы к систоле может привести к увеличению постнагрузки на сердце и снижению коронарной перфузии. Этот процесс может быть триггером развития диастолической дисфункции сердца и гипертрофии ЛЖ. Растижение кардиомиоцитов является наиболее важным стимулом для продукции НУП, поэтому увеличение постнагрузки на сердце может приводить к миокардиальному стрессу, а значит, стимулировать продукцию NT-proBNP [6].

H. Tomiyama и соавт. также подтвердили, что именно отраженная волна, которая накладывается на позднюю систолу, приводит к миокардиальному стрессу и увеличению концентрации NT-proBNP, поэтому может быть более значимым фактором, определяющим развитие сердечной гемодинамической нагрузки у лиц с сохраненной ФВ ЛЖ [13].

E.-H. Nah и соавт. выдвинули предположение, что более высокий уровень NT-proBNP может быть связан не столько с ДДЛЖ, сколько с начальными доклиническими структурными изменениями сердца. Следовательно, можно предположить, что увеличение NT-proBNP даже в диапазоне нормальных значений может быть фактором риска развития ХСН [18].

С другой стороны, имеются исследования, в которых NT-proBNP, наряду с гомоцистеином и микроальбумином мочи, рассматривается как самостоятельный биомаркер сосудистых заболеваний, в том числе и таких, как поражение артерий при ГБ [9], поэтому в нашей работе в ка-

честве предиктора риска ХСН у больных ГБ был выбран именно этот показатель. Были получены данные о статистически значимой взаимосвязи уровня NT-proBNP и индекса CAVI у больных ГБ без верифицированной ХСН. Аналогичные данные описаны и в литературе. J. Liu и соавт. также показали связь индекса CAVI и NT-proBNP у больных без диагностических критериев ХСН [9]. Однако в это исследование были включены больные очень высокого сердечно-сосудистого риска при сочетании ГБ с ИБС или пациенты с сахарным диабетом 2-го типа. В нашем исследовании таких больных было менее 30%, статистическая разница между группами отсутствовала, что позволило продемонстрировать именно влияние истинной артериальной жесткости на концентрацию NT-proBNP и риск развития ХСН.

В литературе описаны исследования, которые также подтверждают связь артериальной жесткости, оцененной другими методами, и NT-proBNP [10, 11, 13]. Во многих из них для оценки жесткости артерий использовали СПВ в плече-лодыжечном сегменте, индекс аугментации, СПВ в аорте или центральное давление в аорте, которые также показали влияние отраженной волны на развитие ГЛЖ и диастолической функции, а также уровень NT-proBNP. Данные параметры не были оценены в нашей работе, это направление требует дальнейшего изучения.

Ограничением нашей работы можно считать отсутствие выделения группы пациентов с промежуточной артериальной жесткостью по уровню CAVI. Ее вклад в формирование и возрастание миокардиального стресса при ГБ без верифицированной ХСН еще предстоит изучить.

Заключение

Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных контролируемой ГБ при высокой приверженности к лечению без верифицированной недостаточности кровообращения риск развития ХСН, определяемый по концентрации NT-proBNP в крови, зависит от истинной жесткости артерий. Пациенты с истинной жесткостью артерий, превышающей нормальные значения индекса CAVI > 9 , имеют высокий риск развития ХСН. Исследование влияния артериальной жесткости в пределах промежуточных значений CAVI на риск возникновения ХСН у больных ГБ требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Беграмбекова Ю.Л., Ва-сюк Ю.А., Гарганиева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(С6):8–158. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A. et al. Clinical guidelines OSSN – RSC – RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):8–158 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio. 2475.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.-G.-F., Coats A.-J.-S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Ndumele C.E., Matsushita K., Sang Y., Lazo M., Agarwal S.K., Nambi V. et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk among Individuals with and without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2016;133(7):631–638. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
4. Okamoto R., Ali Y., Hashizume R., Suzuki N., Ito M. BNP as a major player in the heart-kidney connection. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(14):3581. DOI: 10.3390/ijms20143581.
5. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейромуоральный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):83–92. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoraldisbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(149):83–92 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
6. Iwasaki Y., Tomiyama H., Shiina K., Matsumoto C., Nakano H., Fujii M. et al. Possible mechanisms underlying elevated serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy Japanese subjects. *Circulation Reports*. 2019;1:372–377. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-0057.
7. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R. et al. American Heart Association Council on Hypertension Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
8. Saiki A., Sato Y., Watanabe R., Watanabe Y., Imamura H., Yamaguchi T. et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016;23(2):155–168. DOI: 10.5551/jat.32797.

9. Liu J., Liu H., Zhao H., Shang G., Zhou Y., Li L. et al. Descriptive study of relationship between cardioankle vascular index and biomarkers in vascularrelated diseases. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017;39(5):468-472. DOI: 10.1080/10641963.2016.1273946.
10. Kimura K., Tomiyama H., Matsumoto C., Odaira M., Shiina K., Nagata M. et al. Correlations of arterial stiffness/central hemodynamics with serum cardiac troponin T and natriuretic peptide levels in a middle-aged male worksite cohort. *J. Card.* 2015;66(2):135-142. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.10.008.
11. Odaira M., Tomiyama H., Matsumoto C., Yoshida M., Shiina K., Nagata M. et al. Strength of relationships of the pulse wave velocity and central hemodynamic indices with the serum N-terminal fragment B-type natriuretic peptide levels in men. *Circulation Journal.* 2012;76(8):1928-1933. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0044.
12. Liu H., Liu J., Zhao H., Li L., Shang G., Zhou Y. et al. The design and rationale of the Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST study). *Contemp. Clin. Trials Commun.* 2017;7:18-22. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.05.004.
13. Tomiyama H., Nishikimi T., Matsumoto C., Kimura K., Odaira M., Shiina K. et al. Longitudinal changes in late systolic cardiac load and serum NT-proBNP levels in healthy middle-aged Japanese men. *American Journal of Hypertension.* 2015;28(4):452-458. DOI: 10.1093/ajh/hpu174.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Michel B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
15. Sun C.K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr. Blood Press. Control.* 2013;6:27-38. DOI: 10.2147/IBPC.S34423.
16. Ben A.J., Neumann C.R., Mengue S.S. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green Test to evaluate medication adherence. *Revista de Saude Publica.* 2012;46(2):279-289. DOI: 10.1590/S0034-89102012005000013.
17. Li J.K.-J. Arterial wall properties in men and women: Hemodynamic analysis and clinical implications. Sex-specific analysis of cardiovascular function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1065:291-306. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_19.
18. Nah E.-H., Kim S.-Y., Cho S., Kim S., Cho H.-I. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9:e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.

Информация о вкладе авторов

Чернявина А.И. и Козиолова Н.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, а также организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов, анализировали и интерпретировали данные, написали рукопись.

Козиолова Н.А. провела оценку уровня NT-proBNP и участвовала в обсуждении результатов.

Чернявина А.И. проводила исследование артериальной жесткости у пациентов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Chernyavina A.I. and Kozilova N.A. proposed research concept, developed study protocol, organized data collection, formed patient sample, analyzed and interpreted data, and wrote the manuscript.

Kozilova N.A. assessed NT-proBNP levels and participated in the discussion of results.

Chernyavina A.I. performed the study of arterial stiffness in patients.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Чернявина Анна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0051-6694.

E-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Козиолова Наталья Андреевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Чернявина Анна Ивановна, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Поступила 15.04.2020

Received April 15, 2020

Information about the authors

Anna I. Chernyavina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. ORCID 0000-0002-0051-6694.

E-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Natalya A. Kozilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Anna I. Chernyavina, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.