

Шальнова С. А.¹, Имаева А. Э.¹, Деев А. Д.¹, Метельская В. А.¹, Муромцева Г. А.¹, Конради А. О.², Масенко В. П.³, Ефанов А. Ю.⁴, Кулакова Н. В.⁵, Ротарь О. П.², Трубачева И. А.⁶, Шабунцова А. А.⁷, Шляхто Е. В.², Бойцов С. А.¹ от имени участников исследования ЭССЕ–РФ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

² ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень

⁵ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток

⁶ ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск

⁷ ФГБУН «Институт социально-экономического развития территорий» РАН, Вологда

Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов – участников ЭССЕ–РФ и его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, сердечно-сосудистые заболевания, популяция РФ.

Ссылка для цитирования: Шальнова С. А., Имаева А. Э., Деев А. Д., Метельская В. А., Муромцева Г. А., Конради А. О., Масенко В. П., Ефанов А. Ю., Кулакова Н. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Шабунцова А. А., Шляхто Е. В., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ–РФ. Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов – участников ЭССЕ–РФ и его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. Кардиология. 2017;57(12):43–52.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение ассоциаций между повышенной концентрацией N-концевого мозгового натрийуретического пептида В (NT-proBNP) в плазме крови, факторами риска (ФР) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в популяции взрослого населения РФ 25–64 лет. **Материалы и методы.** В анализ были включены результаты обследования представительных выборок 5 регионов РФ, проведенного в рамках многоцентрового исследования ЭССЕ–РФ в 2012–2013 гг. Всего обследованы 8077 человек, в том числе 3176 мужчин. Все участники были опрошены по стандартной анкете, проводилось измерение роста, массы тела, артериального давления (АД); в плазме крови определяли уровень NT-proBNP. В анализ включены следующие ССЗ: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), инсульт. **Результаты.** По данным проведенного анализа, более высокая концентрация NT-proBNP выявлена у женщин по сравнению с мужчинами, и увеличение этого показателя с возрастом наблюдалось у лиц обоего пола. Повышенная концентрация NT-proBNP в плазме крови выявлена в целом у 17,9% населения (14,2% у мужчин и 20,3% у женщин). У мужчин повышенный уровень NT-proBNP ассоциируется с возрастом, ИМ, стенокардией, ишемическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), гипертрофией левого желудочка, ФП, брадикардией, курением. У женщин это возраст, ИБС, ишемические изменения на ЭКГ, ФП, брадикардия, частота сердечных сокращений >80 уд/мин, АД ≥160/95 мм рт. ст. **Заключение.** В российской популяции 25–64 лет выявлены достоверные ассоциации повышенной концентрации NT-proBNP с полом, возрастом, курением и ССЗ.

Shalnova S. A.¹, Imaeva A. E.¹, Deev A. D.¹, Metelskaya V. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Konradi A. O.², Masenko V. P.³, Efanov A. Yu.⁴, Kulakova N. V.⁵, Rotar O. P.², Trubacheva I. A.⁶, Shabunova A. A.⁷, Shlyakhoto E. V.², Boytsov S. A.¹ on Behalf of the ESSE-RF Study Participants

¹ Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁵ Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia

⁶ Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

⁷ Institute for Social and Economic Development of the Territories, Vologda, Russia

ELEVATED LEVEL OF THE NATRIURETIC PEPTIDE AMONG ADULT POPULATION IN REGIONS PARTICIPATING IN THE ESSE-RF STUDY AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND RISK FACTORS

Keywords: brain natriuretic peptide; cardiovascular diseases; RF population

For citation: Shalnova S. A., Imaeva A. E., Deev A. D., Metelskaya V. A., Muromtseva G. A., Konradi A. O., Masenko V. P., Efanov A. Yu., Kulakova N. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Shabunova A. A., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A. on Behalf of the ESSE-RF Study Participants. Elevated Level of the Natriuretic Peptide Among Adult Population in Regions Participating in the ESSE-RF Study and Its Association With Cardiovascular Diseases and Risk Factors. Kardiologiia. 2017;57(12):43–52.

SUMMARY

Aim: to study associations between elevated blood plasma concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), risk factors and cardiovascular diseases (CVD) in samples of adult population of Russian Federation (RF) aged 25–64 years. **Materials and Methods.** We analyzed data of examination of representative samples of population of 5 regions of RF obtained within the framework of the multicenter ESSE-RF study (2012–2013). Number of examined subjects was 8077 (3176 men). Methods included use of standard questionnaire, measurements of height, body mass, blood pressure (BP), and plasma NT-proBNP level. The following CVD were included into analysis: arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), atrial fibrillation (AF), and stroke. **Results.** Women compared to men had higher NT-proBNP concentration was higher in women compared to men, in both genders it rose with age. Overall 17.9% of examinees had elevated NT-proBNP levels (14.2 and 20.3% among men and women, respectively). Elevated NT-proBNP level was associated in men with age, myocardial infarction, angina pectoris, ischemic ECG changes, left ventricular hypertrophy, AF, bradycardia, smoking, in women with age, IHD, ischemic ECG changes, AF, bradycardia, heart rate ≥ 80 bpm, BP $\geq 160/95$ mm Hg. **Conclusion.** In studied RF population elevated NT-proBNP level was significantly associated with gender, age, smoking, and CVD.

В последние годы в качестве потенциального биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) активно изучается мозговой натрийуретический пептид В в виде как собственно мозгового натрийуретического пептида (BNP), так и его неактивного фрагмента – N-концевого пропептида (NT-proBNP). Пептид – предшественник BNP – вырабатывается в ответ на чрезмерное растяжение стенок желудочков в связи с повышением давления в них, затем расщепляется на мозговой натрийуретический нейrogормон, принимающий участие в регуляции артериального давления (АД), объема циркулирующей крови, а также водного и солевого баланса, и NT-proBNP [1]. Благодаря отсутствию биологической активности NT-proBNP длительно циркулирует в плазме крови и содержится в ней в более высоких концентрациях, чем BNP, поэтому его чаще используют в исследованиях.

Изменения в концентрации NT-proBNP чаще всего связывают с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В нашей стране среди основных причин ХСН можно выделить артериальную гипертензию (АГ) (88% случаев) и ишемическую болезнь сердца – ИБС (59% случаев) [2]. Комбинация ИБС и АГ выявляется более чем у 50% лиц, страдающих ХСН. Среди причин ХСН выделяют также инсульт и фибрилляцию предсердий (ФП) [3]. Таким образом, в большинстве случаев NT-proBNP измеряется преимущественно у лиц с предполагаемым диагнозом ХСН и, соответственно, большинство исследований были посвящены изучению природы увеличения концентрации данного маркера в крови у таких больных.

Более того, в результате многочисленных исследований была показана взаимосвязь уровня NT-proBNP с развитием не только систолической, но и диастолической дисфункции левого желудочка [4].

В последние годы опубликованы работы, в которых NT-proBNP рассматривается в качестве маркера, а также возможного фактора риска (ФР) развития ССЗ, наравне с другими общеизвестными показателями [5]. Авторы считают, что уровни натрийуретического пептида (НУП) позволяют прогнозировать риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) даже после коррекции на традиционные ФР и в популяциях без симптомов ССЗ.

Энтузиазм относительно возможности использования уровня НУП для оценки риска развития ССЗ базируется на результатах ряда популяционных исследований, показавших возможности прогнозирования заболеваемости и смертности от ССЗ среди практически здоровых физических лиц. Например, в Фрамингемском исследовании потомков при обследовании более 3 тыс. участников среднего возраста, не имеющих симптомов ССЗ, был выявлен независимый вклад повышенных уровней NT-proBNP в развитие сердечной недостаточности (СН), инсульта и ФП, а также смерти, который сохранялся даже после коррекции на традиционные ФР [6]. Аналогичные результаты получены в других исследованиях [7, 8]. Так, по данным Западно-Шотландского исследования (WOSCOPS), высокий уровень NT-proBNP связан с повышенным риском развития всех ССЗ даже после коррекции на классические и клинические ФР развития

ССЗ и уровень С-реактивного белка (СРБ) [9]. При этом оказалось, что концентрация NT-proBNP была более тесно связана с риском развития фатальных, чем нефатальных, ССО. Более того, добавление NT-proBNP в качестве маркера к традиционным ФР позволило сделать более точной реклассификацию риска. Таким образом, авторы полагают, что повышение концентрации NT-proBNP может служить ранним предупреждением увеличения риска развития ССЗ, даже у лиц без симптомов ССЗ.

В нашей стране НУП чаще определялись для диагностики прогрессирования ХСН и оценки эффективности лечения [3, 9–12]. До последнего времени в популяционных исследованиях данный биомаркер не определялся. Целью настоящего исследования стала оценка ассоциаций повышенной концентрации NT-proBNP с ФР и ССЗ в популяции населения регионов РФ в возрасте 25–64 лет.

Материал и методы

В анализ включены данные обследования представительных выборок из 5 регионов Российской Федерации (Владивосток, Вологда, Санкт-Петербург, Томск, Тюмень), обследованных по углубленной программе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг., подробная методология которого описана ранее [13].

Всех участников исследования опрашивали по стандартной анкете, состоящей из 12 модулей. В настоящий анализ включены возраст, пол, образование, поведенческие привычки (курение, алкоголь), а также сведения о наличии различных заболеваний в анамнезе, в частности, инсульта, сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда (ИМ). Регистрировали рост и массу тела по стандартным методикам, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). В анализ включали три категории ИМТ – низкий (1-й квинтиль распределения), высокий (5-й квинтиль распределения), референсные значения составили 2–4-й квинтили распределения. АГ характеризовалась уровнем систолического АД не ниже 140 мм рт. ст. или диастолического АД не ниже 90 мм рт. ст. либо приемом гипотензивных препаратов. Выделяли также группу с высоким АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) и очень высоким АД ($\geq 160/95$ мм рт. ст.). Эпидемиологический диагноз ИБС устанавливали с помощью стандартной анкеты ВОЗ (Rose), также по результатам электрокардиографии, выполненной по стандартной методике в 12 отведениях, с последующим кодированием по Миннесотскому коду (МК) – категории 111–127, 41,2 и 51,2. Кроме того, на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – категории МК 31, 33 и фибрилляция предсердий – категория МК 83. В нашем исследовании ХСН подробно не изучалась, и мы не анализировали хроническую ХСН в числе ССЗ, включенных в анализ.

Образцы крови из локтевой вены брали утром натощак после 12–14-часового голодания. В анализ включали СРБ и креатинин. СД констатировали в случае, если пациент отвечал «Да» на вопрос «Говорил ли Вам врач, что у Вас имеется СД?» или уровень глюкозы превышал 7 ммоль/л. В плазме крови уровень NT-proBNP определяли различными методами в зависимости от лаборатории, в которой проводилось исследование, согласно протоколу многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [13]. При выполнении статистического анализа проведена поправка на методику, используемую в центрах, в логарифмической шкале. Все участники были стратифицированы по квинтилям уровня NT-proBNP в крови. За повышенный уровень NT-proBNP в плазме принимали значения показателя, соответствующего 5-му квинтилю, что составило примерно 100 пг/мл.

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом трех федеральных центров: НМИЦ ПМ, НМИЦК и СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова и центров-соисполнителей. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистического анализа SAS, определяли средние, стандартные ошибки, квинтили, а также способность факторов ассоциироваться с повышенным уровнем NT-proBNP с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты

В исследование были включены 8077 участников, в том числе 3176 мужчин. В табл. 1 представлены исходные характеристики исследуемой популяции в зависимости от пола. В среднем выборка регионов содержит 40% мужчин, варьируя от 30% в Тюмени до 47% в Вологде. Отмечается преобладание женщин старше 45 лет. Следует отметить весьма небольшой процент лиц с низким образовательным цензом – 8,6% мужчин и 4,8% женщин. Курящих и отказавшихся от курения было больше среди мужчин: 67,8% против 29,3%. О чрезмерном употреблении алкоголя сообщили 5% мужчин и 2% женщин. Эти цифры трудно комментировать, поскольку известно, что население склонно замалчивать информацию о данной поведенческой привычке. Примерно 10% мужчин и 5% женщин имели брадикардию и около 1/3 – ожирение. ИМ в анамнезе, АГ, повышенное и высокое АД, а также ФП чаще выявляются у мужчин, тогда как стенокардия, ишемия на ЭКГ и повышенный уровень NT-proBNP – у женщин.

Зависимость повышенного уровня NT-proBNP от возраста и пола представлена на рис. 1. Среди лиц в возрасте 25–34 лет повышенный уровень NT-proBNP обнаружен

Таблица 1. Исходная характеристика обследованной выборки

Показатель	Мужчины	Женщины
Регион		
• Владивосток	857 (41)	1231 (57)
• Вологда	754 (46,9)	855 (52,1)
• Санкт-Петербург	561 (35,7)	1009 (64,3)
• Томск	601 (40,9)	869 (59,1)
• Тюмень	402 (30)	938 (70)
• Всего	3 176 (39,3)	4 902 (60,7)
Возрастные группы		
• 25–34	790 (25,3)	873 (18)
• 35–44	681 (21,8)	941 (19,5)
• 45–54	817 (26)	1404 (29,1)
• 55–64	834 (26,9)	1604 (33,6)
Образование		
• ниже среднего	177 (8,6)	234 (4,8)
• среднее	1388 (43,7)	2450 (50)
• выше среднего	1610 (50,7)	2 218 (45,3)
Место жительства		
• город	2 616 (40,7)	559 (33,6)
• село	3 798 (59,3)	1104 (66,4)
Курение		
• никогда не курил	1022 (22,2)	3 460 (70,6)
• отказался	1041 (32,8)	707 (14,4)
• курит сейчас	1109 (35)	731 (14,9)
Употребление алкоголя		
• никогда в течение года	504 (15,9)	969 (19,8)
• чрезмерно	177 (5,5)	95 (1,9)
ЧСС <60 уд./мин	333 (10,5)	228 (4,7)
ИМТ, кг/м ²	27,8±4,7	28,0±6,2
СРБ, мг/л	2,07±4,84	2,35±5,56
ИМ в анамнезе	99 (3,1)	54 (1,1)
Инсульт в анамнезе	64 (2)	94 (1,9)
Стенокардия	156 (4,9)	428 (8,7)
Ишемия на ЭКГ	80 (2,6)	181 (4,3)
ФП	26 (0,83)	19 (0,45)
ИБС	393 (12,4)	785 (16,2)
ГЛЖ	81 (2,9)	47 (1,1)
СД	223 (7)	359 (7,3)
АГ	1598 (50,4)	2 319 (47,3)
АД ≥140/90 мм рт. ст.	1381 (43,5)	1762 (36)
АД ≥160/95 мм рт. ст.	646 (20,4)	723 (14,8)
NT-proBNP, пг/мл в логарифмической шкале	3,5±0,01	3,5±0,02
NT-proBNP>100 пг/мл	451 (14,2)	994 (20,3)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего ± стандартное отклонение. Здесь и в табл. 2, 3: ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ЭКГ – электрокардиограмма; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид В.

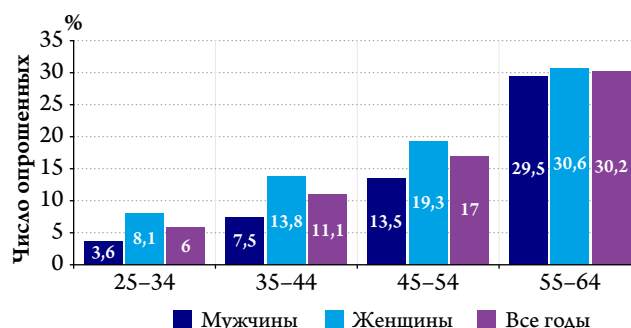


Рис. 1. Зависимость повышенного уровня NT-proBNP от пола и возраста среди населения некоторых регионов РФ.

у 3,6% мужчин и 8,1% женщин, а в возрасте 55–64 лет – у 29,5 и 30,6% соответственно. Достоверные различия между полами обнаружены среди лиц моложе 55 лет.

Все показатели были проверены на достоверность взаимосвязи с повышенным уровнем NT-proBNP, для чего использовался однофакторный анализ при коррекции на возраст, пол и регион (табл. 2). Большинство факторов достоверно ассоциируются с повышенным уровнем NT-proBNP у мужчин и женщин. Исключением являются у мужчин СД, инсульт в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, ЧСС <60 уд./мин и ИМТ, а у женщин – СД, инсульт в анамнезе; чрезмерное потребление алкоголя, ИМТ, ГЛЖ, СРБ, а также АГ и курение (см. табл. 2).

Примечательно, что большинство достоверно связанных с повышенным уровнем NT-proBNP факторов, отобранных при однофакторном анализе, вошли в многофакторную прогностическую модель (табл. 3). У мужчин с повышенным уровнем NT-proBNP в ряду отобранных показателей не ассоциируются лишь повышенный ИМТ (ОШ 1,24 при 95% ДИ от 0,93 до 1,67; $p=0,142$); чрезмерное употребление алкоголя (ОШ 1,54 при 95% ДИ от 0,94 до 2,53; $p=0,087$); повышенный уровень СРБ (ОШ 1,31 при 95% ДИ от 0,98 до 1,75; $p=0,065$); последние два показателя почти достигают статистической значимости. Остальные параметры достоверно независимо ассоциируются с повышенным уровнем NT-proBNP. Обращает внимание высокий критерий достоверности модели Вальда: 457,6. У женщин выявляется положительная зависимость с возрастом, ИБС, ишемическими изменениями на ЭКГ, ФП, брадикардией, высоким АД и низкой массой тела. Высокая масса тела у женщин не ассоциируется с повышенным уровнем NT-proBNP. Критерий достоверности Вальда (300,0) достаточно высок, что свидетельствует о высокой значимости отобранных показателей для прогнозирования повышенного уровня NT-proBNP. ROC-анализ подтверждает высокий уровень надежности этой модели, AUC для мужчин и женщин составляет 0,960 и 0,994 соответственно (рис. 2).

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27–29 марта 2018 г.
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы.

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США.

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца.

Публикация сборника научных трудов.

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте
www.cardioproggress.ru



Таблица 2. Однофакторные ассоциации между NT-proBNP и ФР у мужчин и женщин

Параметр	Мужчины		Женщины	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
СД 2-го типа	1,08 (0,76; 1,52)	0,6684	0,92 (0,69; 1,66)	0,4290
Инсульт в анамнезе	1,06 (0,57; 1,95)	0,8969	1,34 (0,74; 2,08)	0,1937
ИМ в анамнезе	3,55 (2,24; 5,27)	0,0002	2,01 (1,16; 3,50)	0,0003
Стенокардия	3,43 (1,39; 2,99)	0,0002	1,33 (1,06; 1,68)	0,015
Ишемия на ЭКГ	4,46 (2,73; 7,29)	0,0001	1,85 (1,32; 2,52)	0,0003
ФП	27,66 (7,9; 97,0)	0,0001	2,93 (1,16; 7,40)	0,0232
ИБС	1,83 (1,41; 2,38)	0,0001	1,36 (1,14; 1,63)	0,0008
АГ	1,50 (1,19; 2,38)	0,0007	1,14 (0,97; 1,34)	0,1232
АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	1,45 (1,16; 1,99)	0,001	1,31 (1,12; 1,53)	0,001
АД $\geq 160/95$ мм рт. ст.	1,43 (1,13; 1,80)	0,0029	1,53 (1,28; 1,84)	0,0001
ГЛЖ	3,30 (1,93; 5,64)	0,0001	1,52 (0,81; 2,86)	0,1864
ЧСС < 60 уд/мин	1,27 (0,91; 1,78)	0,1649	1,82 (1,34; 2,48)	0,0001
Курение	1,53 (1,17; 1,99)	0,002	0,95 (0,76; 1,19)	0,1141
Чрезмерное употребление алкоголя	1,28 (0,76; 2,14)	0,3513	0,94 (0,52; 0,66)	0,35
ИМТ, 4-й квинтиль	1,23 (0,90; 1,78)	0,1964	0,83 (0,66; 1,04)	0,1073
СРБ, 5-й квинтиль	1,78 (1,28; 2,48)	0,0006	0,90 (0,71; 1,12)	0,8444

ФР – факторы риска; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Факторы, прогнозирующие повышенные уровни NT-proBNP, у мужчин и женщин (результаты многофакторного анализа)

Предиктор	ОШ	95% ДИ	р
Мужчины			
Вальда χ^2	457,613	–	0,0001
Возраст	1,08	1,07; 1,09	0,0001
ИМ в анамнезе	2,01	1,21; 3,32	0,0067
Стенокардия	1,62	1,05; 2,50	0,0290
Большие зубцы QQS	2,08	1,18; 3,66	0,0115
Ишемия на ЭКГ	3,90	2,31; 6,59	0,0001
ГЛЖ	3,66	2,12; 6,29	0,0001
ФП	30,16	8,16; 111,5	0,0001
Высокое АД $\geq 160/90$ мм рт. ст.	1,38	1,08; 1,78	0,0103
Брадикардия < 60 уд/мин	1,51	1,05; 2,16	0,0259
Курение в настоящее время	1,38	1,08; 1,75	0,0088
Низкий ИМТ (1-й квинтиль)	1,39	1,04; 1,87	0,0277
Высокий ИМТ (5-й квинтиль)	1,24	0,93; 1,68	0,1425
Чрезмерное употребление алкоголя	1,54	0,94; 2,53	0,0867
Повышенный СРБ	1,31	0,98; 1,75	0,0649
Женщины			
Вальда χ^2	320,299	–	0,0001
Возраст	1,06	1,04; 1,06	0,0001
ИБС	1,31	1,06; 1,61	0,0121
Ишемия на ЭКГ	1,72	1,23; 2,40	0,0016
ФП	2,81	1,08; 7,33	0,0340
Брадикардия < 60 уд/мин	2,46	1,68; 3,61	0,0001
АД $> 160/95$ мм рт. ст.	1,48	1,20; 1,83	0,0002
Низкий ИМТ	1,31	1,07; 1,60	0,0085
Высокий ИМТ	1,03	0,84; 1,26	0,7853

Обсуждение

В данной работе впервые в рамках эпидемиологического исследования населения 5 российских регионов изучались возможные ассоциации повышенных концентраций NT-proBNP с возрастными-половыми характери-

стиками, ФР и ССЗ. В качестве «повышенной концентрации» мы использовали 5-й квинтиль распределения NT-proBNP в крови, который соответствует 100 пг/мл. В настоящее время нет единого мнения о референсном уровне NT-proBNP. G. Galasko и соавт. рекоменду-

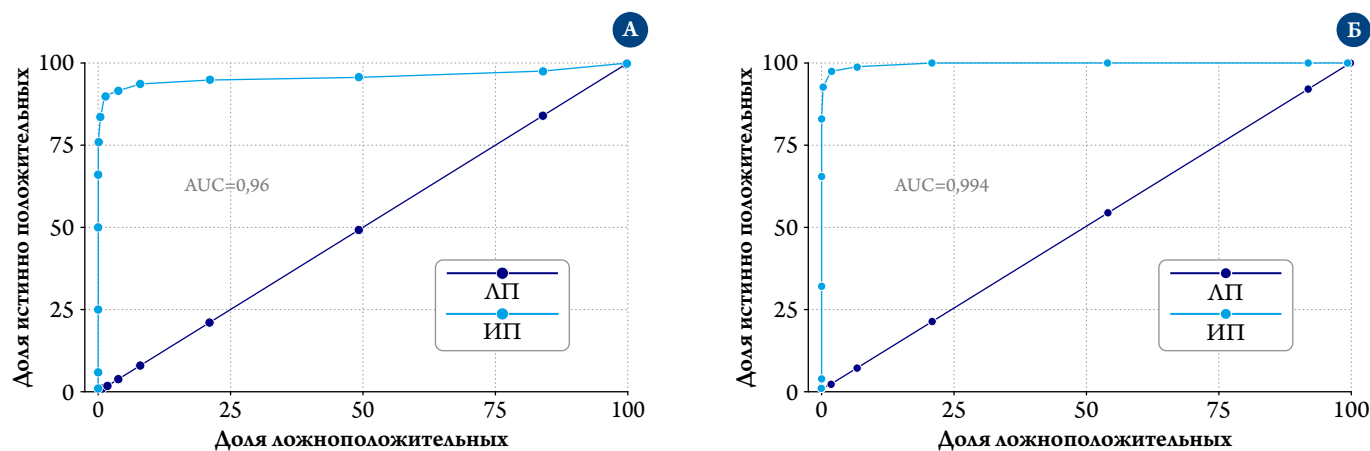


Рис. 2. ROC-кривая прогностической оценки модели для повышенного уровня NT-proBNP.

А – мужчины в возрасте 25–64 лет; Б – женщины в возрасте 25–64 лет.

ROC – receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника; AUC – area under ROC curve, площадь под ROC-кривой.

ют стратифицировать нормальные уровни NT-proBNP по возрасту и полу [14]. Кроме того, М. Clark и соавт., обследуя более 144 тыс. застрахованных лиц, показали, что уровень NT-proBNP является достоверным независимым предиктором смертности от всех причин, но его значения, связанные с повышенным риском, сильно варьируют в зависимости от пола [15]. Другое объяснение может быть связано с тем, что определение показателя зависит от методики исследования и фирм-производителей наборов для проведения исследований. Однако до настоящего времени окончательного решения не принято, несмотря на то что в рекомендациях по ХСН указан уровень NT-proBNP при различных условиях [16].

Повышенный уровень NT-proBNP в нашей популяции выявлен у 17,9% (у мужчин 14,2%, у женщин 20,3%). С возрастом этот показатель увеличивался от 3,6% у мужчин и 8,1% у женщин в молодом возрасте до 29,5 и 30,6% соответственно в старшем. Иными словами, после 55 лет частота выявления повышенного уровня NT-proBNP практически одинакова у мужчин и женщин, возможно, из-за снижения эстрогенного статуса женщин. Возрастно-половые ассоциации, полученные в нашем исследовании, совпадают с большинством результатов зарубежных авторов. Так, М. Redfield и соавт. показали, что уровень BNP в плазме крови увеличивался с возрастом и был выше у женщин, чем у мужчин, в подгруппе лиц без ССЗ в анамнезе и структурных изменений сердца по данным эхокардиографии. Авторы предположили, что более высокий уровень NT-proBNP у женщин обусловлен эстрогенами, поскольку многие женщины в исследовании получали заместительную гормональную терапию. Полученные ассоциации сохранялись при коррекции на пол, возраст, АД и функции почек [17].

Как отмечено в последних Европейских рекомендациях: «Повышенные уровни НУП не являются авто-

матическим подтверждением наличия СН, так как они также могут быть связаны с широким спектром кардиальных и некардиальных причин» [16]. Иными словами, полученные в нашем исследовании данные о частоте повышенных концентраций НУП не являются прямым аналогом распространенности СН, поэтому, на наш взгляд, было бы некорректно проводить прямое сравнение с результатами эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН – единственного крупного исследования по распространенности в нашей стране [18]. Вместе с тем в обоих исследованиях получены одинаково направленные ассоциации с полом и возрастом. Так, в исследовании ЭПОХА у женщин признаки ХСН наблюдались чаще, чем у мужчин (12,4 и 9,86% соответственно), так же как в нашем исследовании, и с возрастом увеличивалась доля лиц с признаками ХСН (от 1,5% в возрастной группе 30–39 лет до 31,6% в возрастной группе 60–69 лет).

Нами не получено ассоциаций повышенного уровня NT-proBNP с инсультом, тогда как в большинстве исследований выявлялась взаимосвязь этих показателей. Возможно, это объясняется достаточно молодым возрастом изучаемой популяции и, соответственно, невысокой распространенностью инсульта (1,4%). Отсутствие ассоциаций с СД, возможно, связано с одномоментным дизайном нашего исследования.

Весьма важными, на наш взгляд, являются полученные в исследовании положительные ассоциации между повышенным уровнем NT-proBNP и курением у мужчин (ОШ 1,38 при 95% ДИ от 1,08 до 1,75; $p < 0,009$), поскольку распространенность курения у мужчин до сих пор в нашей стране выше, чем в большинстве стран Европы. У женщин такой зависимости не наблюдалось. В литературе взаимосвязь курения и уровня NT-proBNP изучалась в основном в популяции мужчин. В частности, Т. Otsuka и соавт. показали, что уровни NT-pro-BNP значительно выше

у курильщиков, чем у никогда не куривших ($p < 0,001$). Это существенное различие сохранялось после поправки на возраст, ожирение, ЧСС, АГ, дислипидемию, уровень глюкозы в крови натощак/СД, ГЛЖ, скорость клубочковой фильтрации, уровень высокочувствительного СРБ, употребление алкоголя и регулярные физические упражнения [19]. Данные о взаимосвязи повышенного уровня NT-proBNP с риском развития ССО получены и другими исследователями [20]. Более того, S. A. Khaled и A. M. Elamir показали положительные ассоциации между уровнями NT-proBNP и пассивным курением [21].

Более детально изучена роль BNP в прогнозе ССЗ и их осложнений. В частности, показано, что ФП, как правило, развивается при наличии поражения миокарда, например, при ГЛЖ или диастолической дисфункции на фоне повышенной жесткости миокарда, что способствует повышению давления в левом предсердии, которое, в свою очередь, ассоциируется с повышенной секрецией NT-proBNP. В нашем исследовании ФП почти в 30 раз чаще ассоциируется с повышенным уровнем НУП у мужчин по сравнению с теми, кто не имеет этого нарушения ритма (ОШ 27,66 при 95% ДИ от 7,9 до 97,0). При построении многофакторной модели показано, что ФП достоверно и независимо ассоциировалась с высокой концентрацией NT-proBNP. В то же время возможное влияние ФП на уровень BNP по-прежнему является предметом споров, хотя В. Jug и соавт. также показали, что ФП является независимым фактором, определяющим повышенные уровни NT-proBNP [22]. Авторы считают, что полученные ассоциации должны приниматься во внимание, когда уровни NT-proBNP используются в диагностике СН у пациентов с мерцательной аритмией. Фрамингемское исследование также продемонстрировало независимость ассоциаций ФП и уровня NT-proBNP от других факторов, включенных в модель [6].

Результаты представленного анализа показали, что частота развития ИБС, ИМ, ишемических изменений на ЭКГ достоверно ассоциируется с высоким уровнем NT-proBNP, что согласуется с ранее опубликованными данными, показавшими, что повышенный уровень NT-proBNP является предиктором неблагоприятного прогноза течения ИБС, в том числе развития ИМ [23].

Следует отметить, что в финальную модель многофакторной логистической регрессии у наших мужчин и женщин было отобрано высокое АД, тогда как АГ и повышенное АД не вошли в модель. В литературе имеются данные о том, что риск смерти больных АГ с уровнем NT-proBNP больше границы 3-го терциля распределения в 3,3 раза выше, чем у пациентов со значениями 1-го терциля [24]. Прогностическая ценность полученного результата не зависела от ЭКГ-критериев ГЛЖ. Кроме того, она сохранялась у пациентов без ГЛЖ, что позво-

лило уточнить стратификацию риска в категории пациентов с относительно низким уровнем риска. Следует отметить, что в нашем исследовании наличие ГЛЖ достоверно и независимо от других переменных ассоциировалось с повышенным уровнем NT-proBNP у мужчин. Полученные положительные ассоциации между наличием брадикардии (< 60 уд/мин) и высоким уровнем NT-pro BNP поддерживаются I. Loke и соавт., которые полагают, что уменьшение ЧСС приводит к увеличению наполнения левого желудочка в диастолу, которое приводит к растяжению стенки левого желудочка, стимулируя выход НУП в кровь [8].

Нам не удалось выявить выраженной взаимосвязи между чрезмерным употреблением алкоголя и повышенным уровнем NT-proBNP, как это было показано в работе D. Leon и соавт., зависимость не достигала порога статистической значимости [25]. Использование многофакторной модели продемонстрировало L-образную зависимость между распределением ИМТ и NT-proBNP, когда более значимые ассоциации отмечаются при низком ИМТ, тогда как при повышенном ИМТ (5-й квинтиль) ассоциации с NT-proBNP недостоверны. Возможно, полученные данные частично отражают зависимость между ИМТ и смертностью мужчин и женщин, описанную в российской популяции ранее [26]. Следует отметить, что T. Wang и соавт. на основе данных Фрамингемского исследования представили результаты отрицательной взаимосвязи между ожирением и уровнем НУП [27].

В последние годы стали появляться работы, в которых при оценке риска развития ССО предлагается использовать уровни NT-proBNP. Были показаны ассоциации высоких концентраций данного маркера с развитием неблагоприятных исходов и смерти не только у больных ССЗ, но и пациентов без признаков ССЗ. Так, T. Wang и соавт. при изучении популяции без признаков ХСН определили, что увеличение уровня NT-proBNP в плазме крови сопряжено со значительным повышением риска смерти, СН, ФП, инсульта или транзиторной ишемической атаки за 5,2 года наблюдения [28].

Вопрос о потенциальной роли определения уровней НУП для стратификации риска развития ССО у лиц из популяции без симптомов заболеваний в настоящее время активно изучается.

Заключение

Большинство данных литературы, несмотря на некоторые противоречия, позволяют рассматривать NT-proBNP в качестве потенциального маркера риска в популяции, или первичном звене здравоохранения, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты представленного нами исследования показали, что наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями брадикардия,

высокое артериальное давление, низкий индекс массы тела и курение у мужчин положительно ассоциируются с повышенным уровнем NT-proBNP, однако результаты должны быть изучены более подробно в проспективном исследовании. Вместе с тем полученная модель надежна как у женщин, так и у мужчин (AUC=0,94 и 0,98 соответственно).

Ограничения исследования:

1. В исследовании использовались 2 метода измерения NT-proBNP, что могло привести к неточностям в определении. Для коррекции погрешности измерения нами была проведена поправка на методику, используемую в различных центрах;
2. Дизайн исследования, будучи одномоментным, не позволяет оценить причинно-следственные взаимосвязи;

3. Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний осуществлялась с помощью эпидемиологических критериев.

Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:

МОСКВА: Капустина А.В., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Суворова Е.И., Литинская О.А., Гомыранова Н.С., Оганов Р.Г.;
ВЛАДИВОСТОК: Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова А.В.;
ВОЛОГДА: Касимов Р.А., Леонидова Г.В., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Россошанский А.И., Кондакова Н.А., Попов А.В., Устинова К.А.;
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: Баранова Е.И.;
ТОМСК: Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.;
ТЮМЕНЬ: Медведева И.В., Шалаев С.В.

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

Сведения об авторах:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

Бойцов С.А. – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор Центра.

Отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний

Шальнова С.А. – д.м.н., проф., руков. отдела. эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний

Имаева А.Э. – к.м.н., ст. н.с. отдела.

Муромцева Г.А. – к.биол.н., вед.н.с. отдела.

Лаборатория медицинской биостатистики

Деев А.Д. – к.физ.-мат. н., руков. лаборатории.

Отдел изучения биомаркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

Метельская В.А. – д.биол.н., проф., руков. отдела.

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Конради А.О. – д.м.н., чл.-корр. РАН, зам. директора Центра.

Ротарь О.П. – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии.

Шляхто Е.В. – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Центра.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Масенко В.П. – д.м.н., проф., руков. отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень

Ефанов А.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток

Кулакова Н.В. – к.м.н., доцент кафедры терапии ФД и УЗД ФПК и ППС.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск

Трубачева И.А. – д.м.н., руков. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей.

ФГБУН «Институт социально-экономического развития территорий» РАН, Вологда

Шабунцова А.А. – д.экон.н., проф., врио директора Института.

E-mail: Almaeva@gnicpm.ru

Information about the author:

Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Asiia E. Imaeva – PhD.

E-mail: Almaeva@gnicpm.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. *Endocrine Rev* 2006;27:47–72.
2. Fomin I.V. Arterial'naya gipertoniya v Rossijskoj Federacii – poslednie 10 let. Chto dal'she? *Serdce* 2007;6 (3):1–6. Russian (Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? *Сердце* 2007;6 (3):1–6.)
3. Fomin I.V. Epidemiologiya hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti v Rossijskoj Federacii. V kn.: *Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'* [Ageev F.T. i soavt.] M.: GEOTAR-Media, 2010, 7–77. Russian (Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: *Хроническая сердечная недостаточность* [Агеев Ф.Т. и соавт.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 7–77.)
4. Grewal J., McKelvie R., Lonn E. et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008;10 (3):252–259.
5. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N. et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009;120 (22):2177–2187.
6. Vasan R.S., Benjamin E.J., Larson M.G. et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252–1259.
7. Hobbs F.D. R., Davis R.C., Roalfe A.K. et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324:1498–1500.
8. Loke I., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003;5:599–606.
9. Welsh P., Doolin O., Willeit P. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS. *Eur Heart J* 2013;34 (6):443–450. doi: 10.1093/eurheartj/ehs239.
10. Borisov S.N., Gendlin G.E. Primenenie natrijureticheskikh peptidov v diagnostike hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. *Atmosfera. Novosti kardiologii* 2011;2:13–15 Russian (Борисов С.Н., Гендлин Г.Е. Применение натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2011;2:13–15.)
11. Fedotova I.N., Belopolsky A.A., Sturov N.V. Diagnostic value of NT-proBNP in cardiac patients. *Trudny patsient* 2013;11 (7):32–35. Russian (Федотова И.Н., Белополюский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент* 2013;11 (7):32–35.)
12. Tertichnaja S.P., Parshukova V.N. Mozgovoj natrijureticheskij peptid v diagnostike serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. *Klinicheskaya praktika* 2011;4:29–34. Russian (Тертичная С.П., Паршукова В.Н. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая практика* 2011;4:29–34.)
13. Nauchno-organizacionnyj komitet projekta ESSE-RF. Epidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v razlichnyh regionah Rossii (ESSE-RF). Obosnovanie i dizajn issledovaniya. *Profilakticheskaya medicina* 2013;6:25–34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина* 2013;6:25–34.)
14. Galasko G.I., Lahiri A., Barnes S.C. 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 (21):2269–2276.
15. Clark M., Kaufman V., Fulks M. et al. NT-proBNP as a predictor of all cause mortality in a population of insurance applicants. *J Insur Med* 2014;44 (1):7–16.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
17. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J. et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976–982.
18. Fomin I.V., Belenkov Y.N., Mareev V.Y. et al. Rasprostranennost' hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii – dannye EPOHA-HSN. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* 2006;7 (30):112–115. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2006;7 (3):112–115.)
19. Otsuka T., Kawada T., Seino Y. et al. Relation of smoking status to serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2010;106 (10):1456–1460. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.075
20. Nadruz W., Gonçalves, A., Claggett B. et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:629–637. doi:10.1002/ejhf.511
21. Khaled S.A., El-Amir A.M. Effect of exposure to second-hand smoke on serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Kasr Al Ainy Med J* 2015;21:22–26.
22. Jug B., Sebestjen M., Sabovic M. et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121 (21–22):700–706. doi: 10.1007/s00508-009-1269-5.
23. Mishra R.K., Beatty A.L., Jaganath R. et al. B-type Natriuretic Peptides for the Prediction of Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3 (4):e000907.
24. Paget V., Legedz L., Gaudebout N. et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. A Powerful Predictor of Mortality in Hypertension. *Hypertension* 2011;57:702–709.
25. Leon D.A., Shkolnikova V.M., Borinskaya S.A. et al. Hazardous alcohol consumption is associated with increased levels of B-type natriuretic peptide: evidence from two population-based studies *Eur J Epidemiol* 2013;28:393–404. DOI 10.1007/s10654-013-9808-9
26. Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V. et al. Body weight and its impact on all-cause and cardiovascular mortality in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13 (1):44–48. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13 (1):44–48.)
27. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600.
28. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350 (7):655–663.

Поступила 18.06.17 (Received 18.06.17)