



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-352-360

УДК 616.1-084:614.253/.255:001.92

EDN: JUDFQA

**В.А. Сафроненко, А.И. Чесникова**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

ОЦЕНКА УРОВНЯ NT-PROBNP У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВОЗРАСТЕ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

V.A. Safronenko, A.I. Chesnikova

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Assessment of the Level of NT-proBNP in Patients with Arterial Hypertension Aged 80 Years and Older, Depending on the Presence of Heart Failure and Senile Asthenia Syndrome

Резюме

Цель. Оценить информативность N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от наличия синдрома старческой астении (ССА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 80 лет и старше. **Материал и методы.** 320 пациентов с АГ в зависимости от наличия ХСН и ССА были распределены в группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН (n=84), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН (n=77), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА (n=84), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА (n=75). ССА выявляли по опроснику «Возраст не помеха». Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для определения порогового значения маркеров применили ROC-анализ. **Результаты.** У пациентов с АГ и ССА без ХСН концентрация NT-proBNP в крови выше в 2,3 раза ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с АГ без ССА и без ХСН, что свидетельствует о влиянии ССА на уровень NT-proBNP. У пациентов с АГ и ХСН без ССА уровень NT-proBNP в 4,3 раза выше в сравнении с пациентами с АГ без ССА и без ХСН ($p<0,001$), у которых концентрацию NT-proBNP отмечали ниже порогового уровня (106,2 пг/мл). У пациентов с АГ и ССА и ХСН регистрировали наибольшие значения концентрации NT-proBNP, которые в 2,9 раза ($p<0,001$) выше, чем у «хрупких» пациентов с АГ без ХСН и в 1,5 раза выше чем у «крепких» пациентов с АГ и ХСН ($p<0,001$). Рассчитан новый пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и ССА в возрасте 80 лет и старше — 365,9 пг/мл. **Заключение.** Для диагностики ХСН у пациентов с АГ 80 лет и старше без ССА маркер NT-proBNP является информативным, так как, согласно полученным данным, его уровень не зависел от возраста пациентов. При применении NT-proBNP для выявления ХСН у пациентов с АГ и ССА 80 лет и старше следует использовать рассчитанный пороговый уровень маркера (365,9 пг/мл), поскольку у этих пациентов концентрация NT-proBNP повышена, независимо от наличия ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, синдром старческой астении, возраст 80 лет и старше, NT-proBNP

Конфликт интересов

Соавтор статьи Чесникова А.И. является членом редакционной коллегии журнала «Архив внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Чесникова А.И. не участвовала в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Научное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/19 от 05.09.2019г). Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия.

Статья получена 09.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 08.07.2024 г.

Принята к публикации 30.07.2024 г.

Для цитирования: Сафроненко В.А., Чесникова А.И. ОЦЕНКА УРОВНЯ NT-PROBNP У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВОЗРАСТЕ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 352-360. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-352-360. EDN: JUDFQA

Abstract

Objectives. To evaluate the informativeness of the N-terminal brain-promoting natriuretic peptide (NT-proBNP) for the diagnosis of chronic heart failure (CHF), depending on the presence of senile asthenia syndrome (SSA) in patients with arterial hypertension (AH) 80 years and older. **Materials and Methods.** 320 patients with hypertension, depending on the presence of CHF and SSA, were divided into groups: group 1A — patients with hypertension, SSA and CHF (n=84), group 1B — patients with hypertension, SSA without CHF (n=77), group 2A — patients with hypertension, CHF without SSA (n=84), group 2B — patients with hypertension without CHF and without SSA (n=75). The CSA was identified by the questionnaire "Age is not a hindrance". The level of NT-proBNP was determined in blood serum by enzyme immunoassay. ROC analysis was used to determine the threshold value of markers. **Results.** In patients with hypertension and SSA without CHF, the concentration of NT-proBNP in the blood is 2.3 times higher ($p=0.003$) compared with patients with hypertension without SSA and without CHF, which indicates the effect of SSA on the level of NT-proBNP. In patients with hypertension and CHF without SSA, the level of NT-proBNP is 4.3 times higher compared with patients with hypertension without SSA and without CHF ($p<0.001$), in whom the concentration of NT-proBNP was noted below the threshold level (106.2 pg/ml). In patients with hypertension and SSA and CHF, the highest concentrations of NT-proBNP were recorded, which are 2.9 times ($p<0.001$) higher than in "fragile" patients with hypertension without CHF and 1.5 times higher than in "strong" patients with hypertension and CHF ($p<0.001$). A new threshold level of NT-proBNP has been calculated for the diagnosis of CHF in patients with hypertension and SSA aged 80 years and older — 365.9 pg/ml. **Conclusion.** For the diagnosis of CHF in patients with hypertension 80 years and older without CSA, the NT-proBNP marker is informative, since, according to the data obtained, its level did not depend on the age of the patients. When using NT-proBNP to detect CHF in patients with hypertension and SSA 80 years and older, the calculated threshold marker level (365.9 pg/ml) should be used, since in these patients the concentration of NT-proBNP is increased, regardless of the presence of CHF.

Key words: chronic heart failure, senile asthenia syndrome, age 80 years and older, NT-proBNP

Conflict of interests

Co-author of the article Chesnikova A.I. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Chesnikova A.I. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The scientific study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 13/19 of 09/05/2019). Patients were included in the study after signing written informed voluntary consent.

Article received on 09.04.2024

Reviewer approved 08.07.2024

Accepted for publication on 30.07.2024

For citation: Safronenko V.A., Chesnikova A.I. Assessment of the Level of NT-proBNP in Patients with Arterial Hypertension Aged 80 Years and Older, Depending on the Presence of Heart Failure and Senile Asthenia Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 352-360. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-352-360. EDN: JUDFQA

АГ — артериальная гипертензия, НУП — натрийуретические пептиды, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Следует отметить, что с возрастом частота встречаемости ХСН увеличивается. Так, пожилые люди (65 лет и старше) составляют более 80 % популяции пациентов с СН [1]. Наличие ХСН у пожилых пациентов значительно ухудшает прогноз, увеличивая смертность в возрасте 80 лет и старше на 19,5 % за 1 год и на 24,4 % за 5 лет [2]. Важным является раннее выявление неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ, в том числе развития и декомпенсации ХСН. Однако, сложность диагностики сердечной недостаточности у пожилых пациентов обусловлена низкой специфичностью симптомов, в связи с чем, особое внимание уделяется результатам эхокардиографического исследования и оценке концентрации в крови

кардиомаркеров [3]. В настоящее время определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) входит в алгоритмы диагностики ХСН и является необходимым методом исследования для постановки диагноза, а их высокая ценность в определении прогноза и стратификации риска больных СН неоднократно доказана в многочисленных клинических исследованиях [4,5]. Следует отметить, что наряду с рядом преимуществ (простота и доступность исследования, высокая прогностическая значимость) НУП имеют и недостатки, такие как широкая вариабельность значений, обусловленная зависимостью от пола, возраста и сопутствующей патологии [6]. Кроме того, проблемой применения НУП у лиц старшего возраста с ХСН является повышение уровня биомаркеров, обусловленное сопутствующей патологией и процессом старения, сопровождающимся рядом гериатрических синдромов. Кроме того,

у пациентов с ХСН значительно чаще, чем в общей популяции, встречается старческая астения (СА), которая является независимым предиктором повторных госпитализаций и смертности у этой категории больных. Примерно 20% больных ХСН имеют синдром старческой астении и около 50% имеют преастению [7]. Диагностика СА должна стать неотъемлемой составляющей плана ведения пациента с ХСН пожилого и старческого возраста. В настоящее время остаются недостаточно изученными подходы к диагностике и прогнозированию ХСН, особенности клинических симптомов и структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с АГ в зависимости от наличия ССА.

Целью настоящего исследования явилось оценить информативность N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) для диагностики ХСН в зависимости от наличия синдрома старческой астении (ССА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 80 лет и старше.

Материал и методы

Дизайн работы построен в виде наблюдательного кросс-секционного исследования. Выполненное исследование соответствует стандартам и принципам Хельсинкской декларации. Научное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/19 от 05.09.2019 г.). Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия. Набор пациентов осуществлялся в условиях амбулаторного приема в городских поликлиниках города Ростова-на-Дону. Всего включено 320 пациента с АГ в возрасте 80 лет и старше (56,9% женщин и 43,1% мужчин), средний возраст составил $85,8 \pm 4,5$ лет.

Критерии включения: возраст пациентов 80 лет и старше; наличие АГ, ХСН IIА–IIБ стадии и II–IV ФК. Критерии исключения: наличие гемодинамически значимых пороков сердца, имплантированного электрокардиостимулятора, ишемической болезни сердца в анамнезе (отсутствие характерной клинической картины, данных анамнеза заболевания, депрессии или элевации сегмента ST на ЭКГ и при холтеровском ЭКГ — мониторингировании, зон гипо- и акинеза на ЭхоКГ), острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 месяцев, злокачественных новообразований, тяжелая патология печени (повышение уровня трансаминаз в 3 раза и более нормы) или почек (СКФ ≤ 30 мл/мин).

В зависимости от наличия ХСН и ССА все больные были распределены в четыре клинические группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН ($n=84$), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН ($n=77$), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА ($n=84$), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА ($n=75$).

Наличие АГ определяли, учитывая анамнез заболевания пациента, данные амбулаторной карты, а также результаты офисного измерения артериального давления (АД) методом С.Н. Короткова.

Диагноз ХСН был установлен на основании симптомов и клинических признаков, уровня маркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP — N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа) и данных эхокардиографии в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2020 г. [4]

Для выявления ССА использовали опросник «Возраст не помеха», по результатам которого пациентам, набравшим ≥ 3 баллов, выполняли краткую батарею тестов физического функционирования [8].

Уровень NTproBNP в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование, измеряли методом иммуноферментного анализа.

На каждого пациента заполняли анкету, в которой указывали факторы риска, сопутствующую патологию, проводимую терапию, данные общеклинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, а также шкал и опросников.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0).

Объем репрезентативной выборки, характеризующей генеральную совокупность по распространенности ССА определяли при помощи формулы:

$$n = (z_{\alpha}^2 p \cdot q) / D^2, \text{ где}$$

n — количество наблюдений в выборке; z_{α} — ошибка 1-го рода (при $\alpha = 0,05$); p — распространенность признака в популяции; q — частота обратного события; D — предельная ошибка выборки

Распределение всех изучаемых показателей проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение изучаемых показателей в выборке было как нормальное, так и отличалось от нормального, то для представления данных были использованы как средняя выборочная величина, ошибка средней выборочной ($M \pm \sigma$), так и медиана и межквартильный диапазон ($Me [Q1; Q3]$). Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Сравнение групп проводили для качественных признаков с помощью критерия Хи квадрат с поправкой Йетса, а для количественных признаков с помощью критерия Манна — Уитни для двух независимых групп. Для сравнения четырех групп пациентов использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{\text{мг}} < 0,05$. Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения (cut-off) использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности теста, отношения шансов, а также построением ROC-кривых и оценкой площади под ROC-кривой.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. У всех пациентов клинических групп отмечали очень высокий сердечно-сосудистый риск, длительность АГ превышала 20 лет.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель/ Indicator	Группа/ Group	1А группа (АГ+ХСН+ССА, n=84) / 1A group (AH + CHF + SAS, n=84)	1Б группа (АГ + ССА без ХСН, n=84) / 1B group (AH + SAS without CHF, n=84)	2А группа (АГ+ХСН без ССА, n=77) / 2A group (AH + CHF without SAS, n=77)	2Б группа (АГ без ССА и без ХСН, n=75) / 2B group (AH without SAS and without CHF, n=75)	Попарное сравнение групп/ Pairwise comparison of groups	P _{mt} / P _{mg}
Возраст, лет / Age, years		84,9±4,8	84,2±4,1	85,7±5,9	86,4±5,7	P ₁ =0,937 P ₂ =0,848 P ₃ =0,839 P ₄ =0,962	0,852
Пол (ж/м) / Gender (f/m), n (%)		44/40 (52,4/47,6)	41/43 (48,8/51,2)	38/39 (49,4/50,6)	38/37 (50,7/49,3)	p ₁ =0,953 P ₂ =0,871 p ₃ =0,639 P ₄ =0,597	0,872
II стадия ГБ / HTN stage II, n (%)		-	6 (7,1)	-	4 (5,3)	P ₄ =0,861	-
III стадия ГБ / HTN stage III, n (%)		84 (100)	78 (92,9)	77 (100)	71 (94,7)	p ₁ =0,634 P ₂ =0,739 P ₄ =0,906	0,945
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, %		44,0 [42,4;47,3]	52,8 [50,6;55,4]	59,2 [57,8;60,5]	62,2 [60,6;63,9]	p ₁ <0,001 P ₂ =0,813 P ₃ =0,002 P ₄ =0,009 P ₅ =0,092	0,004
ХСН IА стадия / CHF stage IА, n (%)		73 (86,9)	-	71 (92,2)	-	P ₃ =0,314	-
ХСН IБ стадия / CHF stage IБ, n (%)		11 (13,1)	-	6 (7,8)	-	P ₃ =0,428	-
ХСН II ФК / CHF II FC, n (%)		24 (28,6)	-	32 (41,6)	-	P ₃ =0,041	-
ХСН III ФК / CHF III FC, n (%)		52 (61,9)	-	35 (45,5)	-	P ₃ =0,036	-
ХСН IV ФК CHF IV FC, n (%)		8 (9,5)	-	10 (12,9)	-	P ₃ =0,382	-
Анемия / Anemia, n (%)		20 (23,8)	9 (10,7)	12 (15,6)	10 (13,3)	p ₁ =0,033 P ₂ =0,172 P ₃ =0,237 P ₄ =0,341	0,193
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)		42 (50,0)	25 (29,8)	19 (24,7)	13 (17,3)	p ₁ =0,003 P ₂ =0,313 P ₃ <0,001 P ₄ =0,082	<0,001
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, n (%)		56 (66,67)	48 (57,14)	31 (40,26)	24 (32)	p ₁ =0,203 P ₂ =0,293 P ₃ <0,001 P ₄ =0,001	<0,001
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)		26 (31)	15 (17,9)	19 (24,7)	12 (16)	p ₁ =0,042 P ₂ =0,199 P ₃ =0,386 P ₄ =0,778	0,089
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²		23,4 ± 2,1	28,2±0,4	32,1 ± 2,0	30,3±0,4	p ₁ =0,062 P ₂ =0,319 P ₃ =0,029 P ₄ =0,823	0,481
Ожирение / Obesity, n (%)		8 (9,88)	14 (16,67)	18 (23,37)	11 (14,66)	p ₁ =0,236 P ₂ =0,563 P ₃ =0,032 P ₄ =0,206	0,582
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)		47 (55,95)	58 (69,05)	46 (59,74)	55 (73,33)	p ₁ =0,076 P ₂ =0,079 P ₃ =0,614 P ₄ =0,571	0,080
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L		110±14*•	123±6	122±9	125±8	p ₁ =0,020 P ₂ =0,452 P ₃ =0,034 P ₄ =0,547	0,013

(1Б подгруппа) и статистически значимо более низкий уровень СКФ и гемоглобина при сравнении не только с «хрупкими» пациентами без ХСН ($p=0,027$, $p=0,020$), но и с «крепкими» пациентами с ХСН (2А подгруппа) ($p=0,034$, $p=0,041$) соответственно (табл. 1), что можно объяснить наличием коморбидной патологии, в частности, АГ и ХСН, а также влиянием ССА, которая сопровождается уменьшением активно функционирующей мышечной массы тела и снижением напряженности метаболических процессов. По остальным биохимическим показателям межгрупповых различий установлено не было ($p>0,05$). Средние величины биохимических показателей находились в пределах референтных диапазонов, что указывало на компенсацию соматических функций.

При межгрупповом сравнении концентрации NT-proBNP в исследуемых группах получены статистически значимые различия ($p_{\text{мг}} < 0,001$) (табл. 2).

Следует отметить, что у «крепких» пациентов с АГ без ХСН регистрировали наименьшее значение сывороточной концентрации NT-proBNP, среднее значение — менее порогового уровня 125 пг/мл (рис. 1).

При наличии ХСН у «крепких» пациентов с АГ (2А группа) отмечался прогнозируемо более высокий уровень NT-proBNP (в 4,3 раза, $p<0,001$) в сравнении с «крепкими» пациентами с АГ без ХСН (2Б группа).

При оценке влияния ССА на уровень NT-proBNP выполнили межгрупповое сравнение показателей у пациентов с АГ 1Б и 2Б групп, то есть с учетом наличия или отсутствия ССА соответственно. Установили, что

у пациентов с АГ без ХСН на фоне ССА (1Б группа) концентрация NT-proBNP в крови была выше в 2,3 раза ($p=0,003$) по сравнению с показателем у пациентов с АГ без ХСН и без ССА (2Б группа), что позволяет судить о влиянии ССА на уровень данного маркера.

В свою очередь, результаты межгруппового анализа концентрации NT-proBNP между пациентами с АГ и ХСН без ССА (2А группа) и АГ и ССА без ХСН (1Б группа) свидетельствуют о статистически более значимом влиянии ХСН на уровень NT-proBNP (460,2 пг/мл против 244,5 пг/мл, $p < 0,001$), по сравнению с влиянием ССА.

Следует отметить, что при сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ (1А группа) отмечались наибольшие значения концентрации NT-proBNP, которые в 2,9 раза ($p < 0,001$) превышали аналогичный показатель в группе пациентов с АГ и ССА без ХСН (1Б группа) и в 1,5 раза были выше уровня маркера у пациентов с АГ и ХСН без ССА (2А группа) ($p < 0,001$).

Гендерный анализ концентрации NT-proBNP в сывотке крови продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между мужчинами и женщинами в каждой из изучаемых групп ($p > 0,05$) (табл. 3).

Однако и «хрупкие» женщины с ХСН, и «хрупкие» мужчины с ХСН имели наибольшие значения NT-proBNP в сравнении как с «хрупкими» женщинами и «хрупкими» мужчинами без ХСН, так и с «крепкими» женщинами и «крепкими» мужчинами с ХСН ($p_{\text{мг жен}} < 0,001$, $p_{\text{мг муж}} < 0,001$).

Таблица 2. Анализ уровня NT-proBNP в сывотке крови у пациентов, включенных в исследование
Table 2. Analysis of NT-proBNP serum levels in patients included in the study

Группа/ Group	1А группа (АГ+ХСН+ССА, n=84) / 1А group (AH + CHF + SAS, n=84)	1Б группа (АГ + ССА без ХСН, n=84) / 1B group (AH + SAS without CHF, n=84)	2А группа (АГ+ХСН без ССА, n=77) / 2A group (AH + CHF without SAS, n=77)	2Б группа (АГ без ССА и без ХСН, n=75) / 2B group (AH without SAS and without CHF, n=75)	Попарное сравнение групп/ Pairwise comparison of groups	$P_{\text{мг}}/ P_{\text{мг}}$
Маркер / Marker						
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	697,9 [606,2 — 837,3]	244,5 [187,2– 300,2]	460,2 [341,2–531,7]	106,2 [55,7–173,8]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,003$ $p_5 < 0,001$	<0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; p_1 — различия между 1А и 1Б группами; p_2 — различия между 2А и 2Б группами; p_3 — различия между 1А и 2А группами; p_4 — различия между 1Б и 2Б группами; p_5 — различия между 1Б и 2А группами; $p_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; различия статистически значимы при $p < 0,05$.
Note: AH — arterial hypertension, SAS — senile asthenia syndrome, CHF — chronic heart failure; NT-proBNP N-terminal propeptide of B-type natriuretic hormone; p_1 — differences between groups 1A and 1B; p_2 — differences between groups 2A and 2B; p_3 — differences between groups 1A and 2A; p_4 — differences between groups 1B and 2B; p_5 — differences between groups 1B and 2A; $p_{\text{мг}}$ — multi-group comparison; the differences are statistically significant when $p < 0,05$.

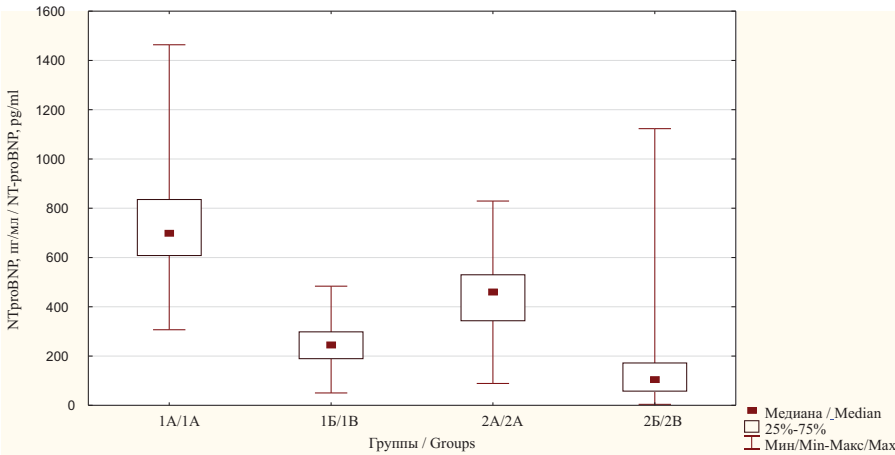


Рисунок 1. Медиана, межквартильный диапазон и размах концентрации NT-proBNP в сывотке крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа

Figure 1. Median, interquartile range and range of NT-proBNP concentration in blood serum in patients of the studied groups

Note: NT-proBNP — N-terminal propeptide of the B-type natriuretic hormone

Таблица 3. Анализ уровня NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от пола

Table 3. Analysis of NT-proBNP serum levels in patients included in the study, depending on gender

1А группа / 1A group (n=84)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=44)	Мужчины/Men (n=40)	$P_{1A \text{ жен} - 1A \text{ муж}} / P_{1A \text{ wom} - 1A \text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	793,0 [643,0 — 988,2]	658,3 [539,4 — 792,1]	0,92
1Б группа / 1B group (n=84)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=43)	Мужчины/Men (n=41)	$P_{1B \text{ жен} - 1B \text{ муж}} / P_{1B \text{ wom} - 1B \text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	281,4 [216,1 — 320,2]	215,7 [161,5 — 267,3]	0,90
2А группа / 2A group (n=77)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=38)	Мужчины/Men (n=39)	$P_{2A \text{ жен} - 2A \text{ муж}} / P_{2A \text{ wom} - 2A \text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	474,1 [416,2 — 554,5]	428,6 [264,1 — 511,4]	0,91
2Б группа / 2B group (n=75)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=37)	Мужчины/Men (n=38)	$P_{2B \text{ жен} - 2B \text{ муж}} / P_{2B \text{ wom} - 2B \text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	71,2 [51,4 — 191,3]	126,4 [83,9 — 163,3]	0,89
	$P_{1A \text{ жен} - 1B \text{ жен}} / P_{1A \text{ wom} - 1B \text{ wom}} < 0,001$ $P_{1A \text{ жен} - 2A \text{ жен}} / P_{1A \text{ wom} - 2A \text{ wom}} < 0,001$ $P_{1B \text{ жен} - 2B \text{ жен}} / P_{1B \text{ wom} - 2B \text{ wom}} < 0,001$ $P_{2A \text{ жен} - 2B \text{ жен}} / P_{2A \text{ wom} - 2B \text{ wom}} < 0,001$ $P_{1A \text{ жен} - 2B \text{ жен}} / P_{1A \text{ wom} - 2B \text{ wom}} < 0,001$	$P_{1A \text{ муж} - 1B \text{ муж}} / P_{1A \text{ men} - 1B \text{ men}} < 0,001$ $P_{1A \text{ муж} - 2A \text{ муж}} / P_{1A \text{ men} - 2A \text{ men}} < 0,001$ $P_{1B \text{ муж} - 2B \text{ муж}} / P_{1B \text{ men} - 2B \text{ men}} = 0,004$ $P_{2A \text{ муж} - 2B \text{ муж}} / P_{2A \text{ men} - 2B \text{ men}} = 0,002$ $P_{1A \text{ муж} - 2B \text{ муж}} / P_{1A \text{ men} - 2B \text{ men}} < 0,001$	
$P_{\text{мг}} / P_{\text{мг}}$	$P_{\text{мг жен}} / P_{\text{мг wom}} < 0,001$	$P_{\text{мг муж}} / P_{\text{мг men}} < 0,001$	

Примечание: NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; р — различия между женщинами и мужчинами 1А, 1Б, 2А, 2Б групп; $P_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; $P_{\text{мг жен}}$, $P_{\text{мг муж}}$ — доверительная вероятность множественного сравнения групп 1А, 1Б, 2А, 2Б среди женщин и мужчин, соответственно, с помощью дисперсионного анализа и критерия Краскелла-Уолиса
Note: NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone B-type; p — differences between women and men of groups 1A, 1B, 2A, 2B; $p_{\text{мг}}$ — multi-group comparison; $P_{\text{мг}}$ of women, $P_{\text{мг}}$ of men — confidence probability of multiple comparison of groups 1A, 1B, 2A, 2B among women and men, accordingly, using the analysis of variance and the Kraskell-Walis criterion

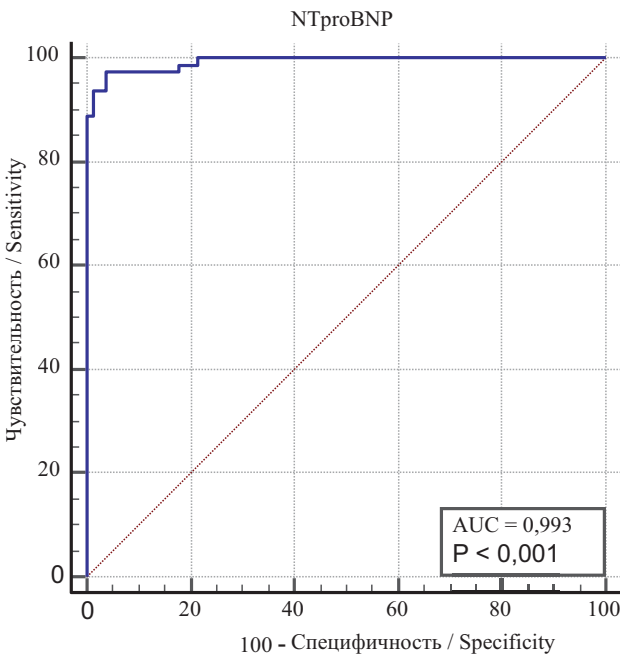


Рисунок 2. ROC-кривая соответствия диагностической чувствительности и специфичности концентрации NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и САА

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, САА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа

Figure 2. ROC-curve of compliance of diagnostic sensitivity and specificity of NT-proBNP concentration for the diagnosis of CHF in patients with hypertension and senile asthenia syndrome

Note: AH — arterial hypertension, SAS — senile asthenia syndrome, CHF — chronic heart failure; NT-proBNP N-terminal propeptide of B-type natriuretic hormone

С целью определения порогового значения применили ROC-анализ. На основании значений диагностической чувствительности и диагностической специфичности была построена характеристическая кривая (ROC-кривая). Важным моментом ROC-анализа явилось нахождение точки разделения, или порога отсечения (cut-off). Кроме визуальной оценки расположения ROC-кривой на графике, для объективного определения диагностической эффективности метода выполнили расчет площади под ROC-кривой — Area Under Curve (AUC). Чем ближе к единице значение AUC, тем качественнее способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие того или иного заболевания [9].

Принимая во внимание, что у «хрупких» пациентов с АГ без ХСН уровень NT-proBNP повышен, то особое внимание в работе было уделено определению порогового значения NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и САА. Так, его концентрация в крови, соответствующая максимальным значениям диагностической чувствительности и специфичности (точка cut-off), при диагностике ХСН с учетом наличия САА составила 365,9 пг/мл. При достижении этого уровня и его превышении диагностическое решение в пользу ХСН принимается с чувствительностью 97,5% и специфичностью 96,2% ($p < 0,001$).

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NT-proBNP у больных с АГ и САА для диагностики ХСН составила $0,993 \pm 0,004$ (ДИ: 0,965-1,0) ($p < 0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели (рис. 2).

Обсуждение

Известно, что повышение концентрации NTproBNP с возрастом происходит как у мужчин, так и у женщин.

При этом, уровень этого гормона у пожилых людей старше 75 лет (особенно женского пола) может быть в 4 раза выше в сравнении с пациентами более молодого возраста [10]. Это связано как с прогрессированием сопутствующей патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий), так и с ухудшением функции почек [11].

У некоторых пациентов, несмотря на повышение давления наполнения в левых отделах сердца, не происходит адекватного увеличения концентрации НУП. Так, у пациентов, страдающих ожирением, наоборот, концентрации NT-proBNP в крови значительно ниже, чем у лиц со сниженной массой тела [12].

Есть данные о том, что у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень NT-proBNP может оставаться в пределах нормальных значений, которые выявляются примерно у каждого третьего-четвертого пациента с верифицированной ХСН с сохраненной ФВ [13].

Следует отметить, что в настоящем исследовании у «крепких» пациентов с АГ старческого возраста средний уровень NT-proBNP находился в пределах нормальных значений (<125 пг/мл), независимо от пола и возраста. Более высокий уровень этого маркера у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в работах других исследователей можно объяснить тем, что не проводилась оценка наличия ССА. По результатам настоящего исследования именно ССА оказывает влияние на уровень NT-proBNP у пациентов с АГ без ХСН старше 80 лет.

Полученные данные подтверждаются и в исследовании Yao S и соавторов, где была продемонстрирована взаимосвязь повышенного уровня НУП в плазме с повышенным риском развития ССА и преастиении у пожилых людей [14].

В настоящем исследовании показано, что у «хрупких» пациентов с АГ 80 лет и старше без ХСН средняя концентрация NT-proBNP была выше значения 125 пг/мл, что и позволило судить о влиянии ССА на концентрацию маркера.

Как известно, воспаление играет важную роль в развитии не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и вовлечено в патогенез старческой астении. У пациентов со старческой астенией отмечают повышение уровней таких маркеров воспаления как лейкоциты, интерлейкин-6, С-реактивный белок, VIII фактор свертываемости крови, фибриноген, D-димер и фактор некроза опухоли- α [15]. Воспалительная природа старческой астении также подтверждена в исследовании Women's Health and Aging I и II, где отмечали увеличение риска старческой астении по мере увеличения числа сосуществующих воспалительных заболеваний [16]. В свою очередь, следует отметить, что степень повышения концентрации провоспалительных медиаторов коррелирует с концентрацией NT-proBNP [4].

Другим связующим механизмом между старческой астенией и увеличением концентрации NT-proBNP может считаться дисфункция эндотелия. Результаты Toledo Study for Healthy Aging показали, что у пациентов с ССА имеет место нарушение функции эндотелия при оценке по уровню асимметричного диметиларги-

нина [17]. Кроме того, полученные результаты согласуются и с данными исследования Y. Wang и соавт., в котором эндотелиальная дисфункция сопровождалась повышением уровня NT-proBNP, увеличением размером левого предсердия (ремоделирование миокарда) и наличием фиброза [18].

Повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл) наблюдался как у «крепких» пациентов с ХСН, так и у «хрупких» пациентов без ХСН. Однако, сравнительный анализ позволил судить о статистически более значимом влиянии ХСН на повышение уровня NT-proBNP в сравнении с влиянием ССА.

При развитии ХСН у «крепких» пациентов наблюдалось увеличение уровня NT-proBNP (>125 пг/мл) также, как у лиц более молодого возраста.

Сочетание ХСН и ССА у пациентов с АГ старческого возраста сопровождалось наибольшей концентрацией NT-proBNP среди сравниваемых подгрупп, что свидетельствует о потенцировании эффектов ХСН и ССА.

Учитывая повышение концентрации НУП у пациентов с ССА, рассчитан уровень NT-proBNP, при повышении которого можно с большей уверенностью судить о наличии ХСН у больных с АГ и ССА 80 лет и старше. Так, у пациентов с АГ и ССА повышение концентрации NT-proBNP более 365,9 пг/мл позволяет подтверждать наличие ХСН.

Гендерный анализ концентрации NT-proBNP в сыроворотке крови внутри изучаемых подгрупп продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между мужчинами и женщинами.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что для диагностики ХСН у пациентов с АГ 80 лет и старше без ССА маркер NT-proBNP является информативным, так как, согласно полученным данным, его уровень не зависел от возраста пациентов. При применении NT-proBNP для выявления ХСН у пациентов с АГ и ССА 80 лет и старше следует использовать рассчитанный пороговый уровень маркера (365,9 пг/мл), поскольку у этих пациентов концентрация NT-proBNP повышена, независимо от наличия ХСН.

Вклад авторов:

Все авторы внесли значительный вклад в подготовку работы, прочитали и одобрили окончательный вариант статьи перед публикацией. **Сафроненко В.А.:** разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Чесникова А.И.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. **Safronenko V.A.:** concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

A.I. Chesnikova: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Список литературы/References:

1. Котовская Ю.В., Розанов А.В., Курашев Д.Х. и др. Сердечная недостаточность и синдром старческой астении. Медицинский Совет. 2018; 16: 72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-72-79. Kotovskaya Yu.V., Rozanov A.V., Kurashev D.Kh. and others. Heart failure and senile asthenia syndrome. Medical Advice. 2018; 16: 72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-72-79 [In Russian].
2. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018; 58(12S): 42–72. doi: 10.18087/cardio.2560. Orlova Y.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. and others. Features of diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion from the Society of Heart Failure Specialists, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the Eurasian Association of Therapists. Cardiology. 2018; 58(12S): 42–72. doi: 10.18087/cardio.2560 [In Russian].
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. Alieva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T. et al. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345 [In Russian].
4. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4083. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083 [In Russian].
5. Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 86–91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91. Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V. et al. Molecular biomarkers in diagnosis, risk stratification and prognosis of chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 86–91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91 [In Russian].
6. Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена: монография. Москва: Издательство РАМН. 2019; 168 с. Larina V.N. Chronic heart failure. To help outpatient doctors: monograph. Moscow: RAMS Publishing House. 2019; 168 p. [In Russian].
7. Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.Am. Med. Dir. Assoc. 2015; 16(11): 940–945. doi: 10.1016/j.jamda.2015.06.025.
8. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (1): 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; (1): 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [In Russian].
9. Hand D.J., Till R.J. A simple generalisation of the area under the ROC curve for multiple class classification problems. Machine Learning. 2001; 45: 171–86. doi: 10.1023/A:1010920819831.
10. Luchner A., Behrens G., Stritzke J. et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 859–867. doi: 10.1093/eurjhf/hft048.
11. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D., Baggish A. et al. Renal Function, Congestive Heart Failure and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 91–97. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.
12. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Хроническая сердечная недостаточность и «парадокс ожирения». Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 17(6): 398–404. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2263. Drapkina O.M., Shepel R.N. Chronic heart failure and the “obesity paradox.” Journal of Heart Failure. 2016; 17(6): 398–404. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2263 [In Russian].
13. Verbrugge F., Omote K., Reddy Y. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022; 43(20): 1941–1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.
14. Yao S., Guo J., Shi G. et al. Association of BNP with frailty in elderly population: rugao longevity and ageing study. J Nutr Health Aging. 2018; 22(5): 601–607. doi: 10.1007/s12603-018-1112-7.
15. Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2002; 162: 2333–2341. doi: 10.1001/archinte.162.20.2333.
16. Chang S., Weiss C., Xue Q.-L. et al. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. Arch Gerontol Geriatr. 2012; 54: 9–15. doi: 10.1016/j.archger.2011.05.020.
17. Alonso-Bouzon C., Carcaillon L., Garcia-Garcia F.J. et al. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. AGE. 2014; 36: 495–505. doi: 10.1007/s11357-013-9576-1.
18. Neubauer S., Kolm P., Ho C. et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. J Am Coll Cardiol. 2019; 74(19): 2333–2345. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.

Информация об авторах

Сафроненко Виктория Александровна  — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: v.chugunova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ростов-на-Дону, e-mail: Rostov-ossn@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

Information about the authors

Viktoriya A. Safronenko  — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: v.chugunova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department for Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: Rostov-ossn@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author