

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе

Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Яралиева Э. К., Мягкова М. А., Новиков В. Е., Выгодин В. А., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить связь сывороточного уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) с состоянием сосудистой стенки и минеральной плотностью кости (МПК) у женщин в постменопаузе.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 107 пациенток в возрасте 45-82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом. МПК исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек оценивали с помощью дуплексного сканирования сонных артерий. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса аугментации проводилась методом аппланационной тонометрии. Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE для стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. С помощью российской модели калькулятора FRAX® проведена оценка 10-летней вероятности перелома.

Результаты. Уровень NT-proBNP у женщин с длительностью постменопаузы >10 лет был достоверно выше, чем у пациенток с ранней постменопаузой <5 лет — 98,7 vs. 56,3 пг/мл ($p<0,001$), но независимая связь не была доказана в регрессионном анализе. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на ряд факторов (возраст, длительность менопаузы, систолическое артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, повышенный уровень С-реактивного белка и интерлейкина-6) был доказан независимый характер связи между следующими параметрами: NT-proBNP и толщина КИМ ($\beta=2,38$, $p<0,03$), NT-proBNP и СРПВ ($\beta=1,76$, $p<0,001$). Уровень NT-proBNP у пациенток с остеопорозом был достоверно выше, чем у женщин с нормальной костной массой ($p<0,01$). Отмечена отрицательная корреляционная связь между

NT-proBNP и МПК проксимального отдела бедра ($r=-0,26$, $p<0,05$), в то время как связь между МПК в поясничных позвонках L1-L4 и NT-proBNP не достигла достоверности. В многофакторном регрессионном анализе эта связь не была подтверждена. Отмечалась положительная корреляционная связь между сердечно-сосудистым риском (SCORE) и NT-proBNP ($r=0,28$, $p<0,001$). Уровни NT-proBNP не различались у женщин с высокой и низкой 10-летней вероятностью как основных остеопоротических переломов, так и переломов бедра.

Заключение. Продемонстрирована независимая связь NT-proBNP с показателями сосудистой жесткости и доклинического атеросклероза: толщиной КИМ и СРПВ, что свидетельствует о возможном участии данного маркера в развитии атеросклероза. Ассоциация повышенного NT-proBNP с остеопорозом достоверна, но не носит независимого характера и, по-видимому, связана с другими факторами.

Ключевые слова: N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа, доклинический атеросклероз, сосудистая жесткость, минеральная плотность кости, женщины в постменопаузе.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2020

Рецензия получена 09/04-2020

Принята к публикации 22/04-2020



Для цитирования: Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Яралиева Э. К., Мягкова М. А., Новиков В. Е., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2542. doi:10.15829/1728-8800-2020-2542

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (499) 553-67-51, +7 (916) 672-40-23

[Скрипникова И. А.* — д. м. н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Алиханова Н. А. — к. м. н., м. н. с. отдела, ORCID: 0000-0001-7426-7179, Яралиева Э. К. — аспирант отдела, ORCID: 0000-0003-0700-9967, Мягкова М. А. — н. с. отдела, ORCID: 0000-0003-0897-3811, Новиков В. Е. — к. м. н., н. с. отдела, ORCID: 0000-0003-0364-0831, Выгодин В. А. — с. н. с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

The level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular wall condition and bone mass in postmenopausal women

Skripnikova I. A., Alikhanova N. A., Yarialieva E. K., Myagkova M. A., Novikov V. E., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the relationship of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with vascular wall condition and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

Material and methods. The cross-sectional study included 107 outpatients aged 45-82 years who signed informed consent. The inclusion criterion was a menopause during ≥ 1 year. The level of serum NT-proBNP was determined by electrochemiluminescence. BMD was assessed by dual energy x-ray absorptiometry. Intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques were evaluated using carotid duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index were estimated by applanation tonometry. To assess 10-year cardiovascular risk, the SCORE high-risk charts were used. Using the Russian model of FRAX[®] score, 10-year fracture risk was assessed.

Results. NT-proBNP level in women with postmenopause >10 years was significantly higher than in those with postmenopause <5 years — 98,7 vs 56,3 pg/ml ($p < 0,001$), but there was no independent relationship according to the regression analysis. According to multivariate regression analysis adjusted for age, menopause duration, systolic blood pressure, hypercholesterolemia, smoking, elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels, there were independent relationship between the following parameters: NT-proBNP and IMT ($\beta = 2,38$, $p < 0,03$), NT-proBNP and PWV ($\beta = 1,76$, $p < 0,001$). NT-proBNP level in patients with osteoporosis was significantly higher than in women with normal bone mass ($p < 0,01$). A negative correlation was observed between NT-proBNP and BMD of the proximal femur ($r = -0,26$, $p < 0,05$), while the relationship between BMD of the lumbar vertebrae (L1-L4) and NT-proBNP did not reach significance. In multivariate regression analysis, this relationship has not been confirmed. A positive correlation was obtained between cardiovascular risk (SCORE) and NT-proBNP levels ($r = 0,28$, $p < 0,001$). NT-proBNP levels did not differ in

women with a high and low 10-year risk of both major osteoporotic fractures and femoral fractures.

Conclusion. An independent relationship of NT-proBNP with vascular stiffness and preclinical atherosclerosis was demonstrated: IMT and PWV. This indicates the participation of NT-proBNP in the atherosclerosis development. The association of elevated NT-proBNP levels with osteoporosis is significant, but not independent, and is apparently related to other factors.

Key words: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, preclinical atherosclerosis, vascular stiffness, bone mineral density, postmenopausal women.

Relationships and Activities: not.

Skripnikova I. A. * ORCID: 0000-0002-1763-0725, Alikhanova N. A. ORCID: 0000-0001-7426-7179, Yarialieva E. K. ORCID: 0000-0003-0700-9967, Myagkova M. A. ORCID: 0000-0003-0364-0831, Novikov V. E. ORCID: 0000-0003-0364-0831, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ISkripnikova@gnicpm.ru

Received: 07/04-2020

Revision Received: 09/04-2020

Accepted: 22/04-2020

For citation: Skripnikova I. A., Alikhanova N. A., Yarialieva E. K., Myagkova M. A., Novikov V. E., Vygodin V. A., Drapkina O. M. The level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular wall condition and bone mass in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2542. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2542.

АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, КИМ — комплекс интима-медиа, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОШ — отношение шансов, ПОБ — проксимальный отдел бедра, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ-АС — сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШБ — шейка бедра, NT-proBNP — N-terminal pro b-type natriuretic peptide (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа), FRAX[®] — fracture risk assessment tool (калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов), SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation (калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий).

Остеопороз (ОП) относится к хроническим неинфекционным заболеваниям, характеризующимся высокой коморбидностью. В настоящее время обнаружены общие звенья патогенеза между сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (ССЗ-АС), и ОП. Изучались ассоциации низкой костной массы с ишемической болезнью сердца, геморрагическим и ишемическим инсультами, заболеваниями периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. В недавних работах была показана независимая связь между суррогатными доклиническими маркерами ССЗ-АС и ОП: сосудистой кальцификацией или жесткостью сосудистой стенки и низкой минеральной плотностью кости (МПК) [3-5]. Причем, нарушения костного обмена чаще выявлялись у пациентов с тяжелыми и длительно

текущими заболеваниями [6]. Высокая и постоянно растущая распространенность ССЗ-АС и ОП, а также анализ современных тенденций старения населения обуславливают возрастающую потребность в разработке мер раннего выявления сочетанных заболеваний, основанных на использовании простых и доступных инструментов оценки риска и субклинических маркеров. Однако последние исследования свидетельствуют о недостаточной значимости уровня традиционных факторов риска, таких как артериальное давление и уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности для прогноза ишемической болезни сердца и инсульта, а также МПК для оценки риска переломов, поэтому продолжается поиск новых маркеров и мишеней, воздействие на которые даст возможность снизить риски развития этих заболеваний.

Современная стратегия профилактики как сердечно-сосудистых осложнений, так и переломов основывается на раннем выявлении лиц с высокой вероятностью их развития, а также на своевременной коррекции факторов риска [7, 8]. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation — калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий) и алгоритм FRAX® (fracture risk assessment tool — калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов) на сегодняшний день представляют собой важные инструменты оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) и риска переломов, однако чувствительность этих методов тоже невысока. К тому же алгоритм FRAX® в отличие от SCORE не входит в систематический скрининг населения РФ и в настоящее время не так активно применяется в первичном звене здравоохранения, т.к. в России проблема ОП не признана социально значимой, и профилактика переломов не является приоритетной задачей. Вместе с тем, в ряде исследований показана связь между рисками осложнений атеросклероза (АС) и ОП (SCORE и FRAX®) как у мужчин, так и у женщин [9–11]. В то же время продолжается поиск новых общих предикторов развития ССЗ-АС и ОП.

N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) представляет собой пептид, максимальное количество которого образуется в предсердиях и желудочках сердца и в эндотелиальных клетках сосудов [12]. Повышенный уровень NT-proBNP является характерным признаком ХСН, поскольку регулируется механическим растяжением кардиомиоцитов вследствие повышения давления и растяжения полостей сердца. Однако гиперсекреция пептида также может повышаться с возрастом, на фоне ишемии миокарда, и ассоциироваться с некоторыми маркерами: провоспалительными цитокинами, эндотелином-1, норэпинефрином [13, 14]. Показана ассоциация NT-proBNP с развитием и прогрессированием АС [15, 16]. В сравнительно недавних исследованиях описан подавляющий эффект NT-proBNP на ренин-ангиотензиновую систему и потенциальное липолитическое действие на жировую ткань [17, 18]. Предполагают, что опосредовано через эти механизмы NT-proBNP может влиять на ремоделирование костной ткани и стимулировать процесс резорбции.

Учитывая, что АС и ОП в дебюте протекают бессимптомно и зачастую диагностируются только при появлении серьезных осложнений, определяющих высокий риск фатальных событий, можно предположить, что своевременная оценка рисков и обнаружение дополнительных общих маркеров осложнений АС и ОП позволят разработать стратегии, направленные на раннее выявление сочетанной патологии, и адаптировать профилактические мероприятия для коморбидных состояний.

Цель исследования — оценить связь сывороточного уровня NT-proBNP с состоянием сосудистой стенки и МПК у женщин в постменопаузе.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В одномоментное исследование включено 107 пациенток в возрасте 45–82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие.

Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями АС, злокачественными заболеваниями, заболеваниями, вызывающими вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, глюкокортикоиды, гиполлипидемические средства, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные и петлевые диуретики. Критерием не включения также была ХСН, диагностируемая на основании рекомендаций Российского кардиологического общества 2018г [19]. Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и биохимическое обследование в амбулаторных условиях. У всех пациенток оценивались факторы ССР.

Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Roche Diagnostic, Германия). Единицы измерения пг/мл.

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W, США) в поясничных позвонках (L1–L4), шейки бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях ($\text{г}/\text{см}^2$), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, за остеопению принимался уровень Т-критерия от -1 до $-2,5\text{SD}$, за ОП — Т-критерий $-2,5\text{SD}$ и ниже.

Толщину комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АСБ) определяли с помощью дуплексного сканирования сонных артерий. Значения $>0,9$ мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ $>1,5$ мм или локальное утолщение на $0,5$ мм по сравнению с таковой в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АСБ.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса аугментации (ИА) проводилась методом аппланационной тонометрии на приборе Sphygmo Cor (AtCorMedical, Австралия). СРПВ ≥ 10 м/с считали патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости.

Для оценки суммарного ССР в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ-АС. Риск $<1\%$ считался низким, в пределах $>1\%$ и $<5\%$ — умеренным, в пределах $>5\%$ и $<10\%$ — высоким, $>10\%$ — очень высоким.

С помощью российской модели калькулятора FRAX® проведена оценка 10-летней вероятности перелома (в свободном доступе на сайте Шеффилдского Университета (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Количественные показатели представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t -критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Для оценки отношения шансов (ОШ) клинично-инструментальных и лабораторных показателей в изменении костной массы и эластичности сосудов было использовано регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $58,9 \pm 8,9$ лет, средняя продолжительность постменопаузального периода — $9,3 \pm 0,8$ лет. Избыточная масса тела отмечалась у 61 (57%) пациентки, ожирение — у 24 (22%). Артериальная гипертония 1 степени была выявлена у 30 (28%) женщин, не принимавших регулярно гипотензивные препараты. Курили в настоящее время 18 (16%) пациенток. Повышенные уровни общего ХС обнаружены у 76 (71%) лиц, ХС липопротеинов низкой плотности — у 80 (74%), триглицеридов — у 14 (13%) пациенток, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности — у 33 (30%) лиц. Умеренная гипергликемия натощак отмечена у 12 (11%) пациенток. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина отмечалось у 3 (2,5%) женщин. Характеристика клинично-инструментальных показателей представлена в таблице 1.

В зависимости от продолжительности постменопаузального периода распределение женщин было следующим: <5 лет — 43 (40%), от 5 до 10 лет — 29 (27%), >10 лет — 35 (33%). С увеличением продолжительности менопаузы независимо от возраста отмечалось постепенное повышение показателей

Таблица 1

Клинично-инструментальная характеристика пациентов

Параметры (n=107)	$M \pm SD$
Возраст (лет)	$58,9 \pm 8,9$
Длительность менопаузы (лет)	$9,3 \pm 0,8$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$27,3 \pm 4,6$
ОТ (см)	$86,2 \pm 11,4$
ОБ (см)	$104,8 \pm 8,3$
САД (мм рт.ст.)	$127,4 \pm 17,4$
ДАД (мм рт.ст.)	$78,8 \pm 9,8$
СРПВ (м/с)	$11,5 \pm 2,4$
ИА (%)	$27,8 \pm 9,8$
КИМ (мм)	$0,78 \pm 0,2$
МПК L1-L4 ($\text{г}/\text{см}^2$)	$0,910 \pm 0,2$
МПК ШБ ($\text{г}/\text{см}^2$)	$0,743 \pm 0,1$
МПК ПОБ ($\text{г}/\text{см}^2$)	$0,893 \pm 0,1$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ, увеличение количества АСБ и снижение МПК во всех измеренных отделах скелета. Уровень NT-proBNP у женщин с длительностью постменопаузы >10 лет был достоверно выше, чем у пациенток с ранней постменопаузой до 5 лет — $98,7$ vs $56,3$ пг/мл ($p < 0,001$), но независимая связь не была доказана в регрессионном анализе.

В общей группе ОП был диагностирован у 27 пациенток (25%), остеопения — у 38 (36%), нормальный уровень МПК — у 42 (39%).

Анализ показателей сосудистой жесткости у женщин с разной МПК показал, что пациентки с ОП имели более высокие показатели СРПВ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,01$), толщины КИМ ($p < 0,05$), чем женщины с нормальной костной массой. АСБ встречались в два раза чаще у пациенток с низкой костной массой, чем при нормальной МПК (94% vs 46%, $p < 0,05$). Уровень NT-proBNP у пациенток с ОП был достоверно выше, чем у женщин с нормальной костной массой ($p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы

Показатели	Норма (I) (n=42)	Остеопения (II) (n=38)	Остеопороз (III) (n=27)	p
NT-proBNP	$64,3 \pm 38,4$	$71,5 \pm 48,2$	$93,7 \pm 38,9$	(I-II) — нд; (I-III) <0,01
ИА (%)	$23,5 \pm 10,5$	$30,3 \pm 8,6$	$31,5 \pm 7,9$	(I-II) <0,05; (I-III) <0,01
СРПВ (м/с)	$10,52 \pm 0,3$	$11,8 \pm 0,5$	$11,9 \pm 0,4$	(I-II) — нд; (I-III) <0,05
КИМ (мм)	$0,72 \pm 0,15$	$0,78 \pm 0,17$	$0,83 \pm 0,17$	(I-II) — нд; (I-III) <0,05
Наличие АСБ (% пациентов)	$0,82 \pm 1,12$ 46	$1,76 \pm 1,50$ 64	$2,26 \pm 1,40$ 94	(I-II) — нд; (I-III) <0,05 (I-II) — нд; (I-III) <0,05

Примечание: p — статистическая достоверность различий, нд — недостоверно.

Повышенный уровень NT-proBNP (≥ 125 пг/мл) отмечался у 25 (7,5%) женщин. Показатели сосудистой жесткости прямо коррелировали с NT-proBNP: толщина КИМ ($r=0,32$, $p<0,001$), ИА ($r=0,20$, $p<0,05$), СРПВ ($r=0,29$, $p<0,05$). Шансы утолщения КИМ увеличиваются в 10 раз — отношение шансов (ОШ) 10,8, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,9-54, а вероятность увеличения СРПВ — в 6 раз (ОШ 5,9, 95% ДИ: 2,1-17) при повышенном NT-proBNP. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на ряд факторов (возраст, длительность менопаузы, систолическое артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, повышенный уровень С-реактивного белка и интерлейкина-6) был доказан независимый характер связи между следующими параметрами: NT-proBNP и толщиной КИМ ($\beta=2,38$, $p<0,03$), NT-proBNP и СРПВ ($\beta=1,76$, $p<0,001$).

Отмечена отрицательная корреляционная связь между NT-proBNP и МПК ПОБ ($r=-0,26$, $p<0,05$), МПК ШБ ($r=-0,31$, $p<0,01$), в то время как связь между МПК в поясничных позвонках L1-L4 и NT-proBNP не достигла достоверности. Шанс выявления высокого уровня NT-proBNP повышался 4 раза у пациенток с ОП (ОШ 4,07; 95% ДИ: 2,58-6,41), в то время как у женщин с небольшим снижением костной массы, соответствующим остеопении, достоверного повышения NT-proBNP не выявлено. Однако при многофакторном регрессионном анализе связь между NT-proBNP и МПК не нашла своего подтверждения.

Отмечалась положительная корреляционная связь между ССР (SCORE) и NT-proBNP ($r=0,28$, $p<0,001$). Уровни NT-proBNP не различались у женщин с высокой и низкой 10-летней вероятностью как основных остеопоротических переломов, так и переломов бедра.

Обсуждение

В представленном исследовании у относительно здоровых женщин без клинических проявлений АС и ХСН повышенный уровень NT-proBNP выявлен у 7,5% женщин, что согласуется с результатами других исследований, свидетельствующих о возможности повышения этого маркера с возрастом, несмотря на высокую специфичность при ХСН [13]. Более того, обнаружено повышение NT-proBNP с увеличением продолжительности менопаузы, но независимый характер этой связи не подтвержден. По-видимому, возраст и возможно наличие хронических воспалительных и невоспалительных заболеваний, которые не исключались в данном исследовании, вносят более весомый вклад в повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови [20].

Полученные результаты свидетельствуют о положительной связи между показателями толщины КИМ, СРПВ и уровнем NT-proBNP ($r=0,32$,

$p<0,001$; $r=0,29$, $p<0,05$, соответственно), которая была подтверждена в регрессионном анализе. Корреляция между концентрацией NT-proBNP и толщиной КИМ подтверждена в исследовании Zhou W, et al [21]. В другом одномоментном исследовании сосудистой жесткости центрального и периферического артериального русла, в которое было включено >3 тыс. пожилых пациентов без клинических признаков АС, показана строгая ассоциация СРПВ центрального сегмента с NT-proBNP и отсутствие ее с тропонином. Авторы придерживались концепции, что сосудистая жесткость в большей степени ассоциирована с миокардиальным стрессом, а не с повреждением миокарда [22].

В представленной работе пациентки с ОП имели более высокие показатели СРПВ ($p<0,05$), ИА ($p<0,01$), толщины КИМ ($p<0,05$), а АСБ встречались у них в два раза чаще, чем при нормальной МПК — 94% vs 46% ($p<0,05$), что согласуется с многими предыдущими отечественными и зарубежными исследованиями [3-5]. Уровень NT-proBNP у пациенток с ОП был в 4 раза выше, чем у женщин с нормальной костной массой, и отрицательно коррелировал с МПК ПОБ и ШБ. Однако в многофакторном регрессионном анализе независимая связь МПК с сывороточным уровнем NT-proBNP не была доказана. В единичных исследованиях, одно из которых было выполнено у пациентов с ХСН после трансплантации почки, была прослежена негативная связь между МПК позвоночника, ПОБ и уровнем в сыворотке крови NT-proBNP и подтверждена в регрессионном анализе. Авторы рассматривали NT-proBNP как независимый предиктор снижения костной массы и объясняли его воздействие на МПК через уменьшение липолиза и снижение подавляющего эффекта на ренин-ангиотензиновую систему, которая оптимизирует костное ремоделирование и способствует увеличению костной массы [23]. В другом исследовании была обнаружена прямая корреляционная связь общих маркеров интрамиокардиального и костного ремоделирования — карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PIP), отражающего синтез коллагена, и карбокситерминального телопептида коллагена I типа (C1P), являющегося результатом деградации коллагена, с уровнем NT-proBNP и выраженностью ХСН, что подтверждает наличие патогенетической связи между развитием ОП и ХСН [24]. При оценке костной массы у пациентов с легочной гипертензией была показана связь с вторичным гиперпаратиреозом, но ассоциаций с NT-proBNP не выявлено [25].

Заключение

Повышенный уровень NT-proBNP у женщин в постменопаузе без клинических проявлений АС имел место в 7,5% случаев. Отмечалось повышение

концентрации NT-proBNP с возрастом и с увеличением продолжительности менопаузы. Продемонстрирована независимая связь NT-proBNP с показателями сосудистой жесткости и доклинического АС (толщиной КИМ и СРПВ), что свидетельствует о возможном участии этого маркера в развитии АС. Ассоциация повышенного NT-proBNP с ОП достоверна, но не носит независимого характера и, по-видимому, связана с другими факторами. Гипотеза,

об NT-proBNP как возможном общем маркере развития АС и ОП, в настоящей работе не получила подтверждения, однако результаты служат основанием для проведения дальнейших, более масштабных исследований.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl Lillian HD, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R5. doi:10.1186/ar3224.
- Fohtung RB, Brown DL, Koh WJH, et al. Bone mineral density and risk of heart failure in older adults: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004344. doi:10.1161/JAHA.116.004344.
- Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:49-56. doi:10.1007/s00198-007-0438-5.
- Varri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women—the ostpre-bba study. *Maturitas.* 2014;78(4):304-9. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.017.
- Alihanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):51-6. (In Russ.) Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
- Larina VR, Raspopova TN. bone Mineral density and bone metabolism in chronic heart failure. *Kardiologia.* 2016;56(7):17-24. (In Russ.) Ларина В.Р., Располова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2016;56(7):17-24. doi:10.18565/cardio.2016.7.13-24.
- Mel'nichenko GA, Belaya ZHE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы Эндокринологии.* 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. Highosteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women. *Bone.* 2013;52:120-5. doi:10.1016/j.bone.2012.09.02.
- Myagkova MA, Skripnikova IA, Kosmatova OV, et al. Association of absolute risk of osteoporotic fractures (FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE) among the urban population of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):108-16. (In Russ.) Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Косматова О.В. и др. Ассоциации абсолютного риска остеопорозных переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) среди городского населения Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(5):108-16. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-108-116.
- Kawińska-Hamala A, Kawiński A, Stanek K, et al. Correlations between 10-year risk of death from cardiovascular diseases and 10-year osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. *Endokrynologia Polska.* 2017;68 (4):390-7. doi:10.5603/EP.a2017.0030.
- Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal ProB-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:645-54. doi:10.1210/endo.141.12.7847.
- Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-82. doi:10.1016/s0735-1097(02)02059-4.
- 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;120:2177-87. doi:10.1161/circulationaha.109.884866.
- Gan L, Feng C, Liu C, et al. Association between serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels and characteristics of coronary atherosclerotic plaque detected by coronary computed tomography angiography. *Exp Ther Med.* 2016;12(2):667-75. doi:10.3892/etm.2016.3371.
- Odden MC, Shlipak MG, Whitson HE, et al. Risk factors for cardiovascular diseases across the spectrum of older age: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2014;237(1):336-42. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.012.
- Beleigoli AM, Diniz MF, Ribeiro AL. Natriuretic peptides: linking heart and adipose tissue in obesity and related conditions: asystematic review. *Obes Rev.* 2009;10:617-626. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00624.x.
- Loncar G, Fülster S, von Haehling S, et al. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;162:77. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.079.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologia.* 2017;58:8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества 2018г. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). *Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология.* 2017;58:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Passino C, Polletti R, Fontana M, et al. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:1515-23. doi:10.1515/CCLM.2008.293.
- Zhou W, Ni Z, Yu Z, et al. Brain natriuretic peptide is related to carotid plaques and predicts atherosclerosis in predialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2012;23:539-44. doi:10.1016/j.ejim.2012.06.001.
- Liu S, Kim ED, Wu A, et al. Central and peripheral pulse wave velocity and subclinical myocardial stress and damage in older adults. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212892. doi:10.1371/journal.pone.0212892. eCollection 2019.
- Lee MC, Lee CL, Shih GJ, et al. N-terminal pro B-type peptide is inversely related to bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2014;46:3443-47. doi:10.1016/j.transproceed.2014.06.077.
- Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, et al. Association Between Elevated Fibrosis Markers and Heart Failure in the Elderly. *The Cardiovascular Health Study. Circ Heart Fail.* 2009;2:303-10. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.828343.
- Ulrich S, Hersberger M, Fischler M, et al. Bone Mineral Density and Secondary Hyperparathyroidism in Pulmonary Hypertension. *The Open Respiratory Medicine J.* 2009;3:53-60. doi:10.2174/1874306400903010053.