



УДК 616.12

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-27-36

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С МАРКЕРАМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Я. Панарина¹, К.Ю. Николаев^{2,3}, А.В. Шилова³, Г.И. Лифшиц^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, пр. ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 1, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Сложная роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе повышения артериального давления, а также успешное использование N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона В-типа в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний определяют актуальность заявленной темы работы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Изучение связи уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с маркерами тяжести течения резистентной артериальной гипертензии (АГ).
Материалы и методы	В исследование включены 40 пациентов с верифицированной резистентной АГ и 30 пациентов с АГ. Всем больным проведено клиническое обследование, измерен уровень NT-proBNP до и после стандартизации гипотензивной терапии. Под стандартизацией понимали назначение согласно клиническим рекомендациям фиксированных комбинаций препаратов базисных групп гипотензивной терапии в максимально переносимых дозировках.
Результаты	До стандартизации базисной гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в обеих группах статистически значимо не различался ($p = 0,48$), при этом у пациентов с резистентной АГ уровень систолического артериального давления был статистически значимо выше ($p = 0,039$). При резистентной АГ выявлены прямая ассоциация NT-proBNP и натрия в сыворотке крови ($r = 0,38$; $p = 0,01$), а также прямая связь NT-proBNP с индексом массы тела ($r = 0,32$; $p = 0,02$). При факторном анализе обнаружены связь NT-proBNP и возраста ($p < 0,01$), а также прямая связь NT-proBNP с калием в сыворотке крови ($r = 0,29$; $p = 0,04$). После стандартизации гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в обеих группах снизился ($p = 0,03$; $p = 0,0001$), однако при резистентной АГ снижение было менее выражено. Уровень NT-proBNP после стандартизации терапии в группе резистентной АГ оказался выше ($p < 0,0001$), при этом относительно высокий уровень NT-proBNP был прямо ассоциирован с наличием данного состояния ($p = 0,0025$).
Заключение	Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи уровня NT-proBNP в крови и резистентной артериальной гипертензии. Вероятно, это определяет неконтролируемое течение резистентной АГ – десенсибилизацию рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, нарушение липидного обмена и дисфункцию натрийурета.
Ключевые слова	Резистентная артериальная гипертензия • Мозговой натрийуретический пептид • NT-proBNP • Гипотензивная терапия

Поступила в редакцию: 13.05.2024; поступила после доработки: 11.06.2024; принята к печати: 19.07.2024

Для корреспонденции: Анна Ярославовна Панарина, a.kovaleva@inbox.ru; адрес: пр. ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Corresponding author: Anna Ya. Panarina, a.kovaleva@inbox.ru; address: 8, Ac. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

ASSOCIATION BETWEEN BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND MARKERS OF THE SEVERITY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

A.Ya. Panarina¹, K.Yu. Nikolaev^{2,3}, A.V. Shilova³, G.I. Lifshits^{1,3}

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS, 8, Ac. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; ³ Novosibirsk State University, 1, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- The complex role of the brain natriuretic peptide in the pathogenesis of arterial hypertension, as well as the successful use of the N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide as a biomarker of cardiovascular diseases determine the relevance of this work.

Aim	To study the association between brain natriuretic peptide levels (NT-proBNP) and markers of the severity of resistant arterial hypertension.
Methods	The study included 40 patients with diagnosed resistant arterial hypertension (RAH) and 30 patients with AH. All patients underwent clinical examination and measurement of NT-proBNP levels before and after receiving standard antihypertensive therapy.
Results	Before receiving standardized antihypertensive therapy (AHT), NT-proBNP levels in the group of patients with RAH and in the group of patients with non-resistant hypertension did not differ significantly ($p = 0.48$), but systolic BP was statistically significantly higher ($p = 0.039$) in the group of patients with RAH. RAH revealed a direct association between NT-proBNP and sodium ($r = 0.38$; $p = 0.01$), as well as a direct association between NT-proBNP and body mass index ($r = 0.32$; $p = 0.02$). Factor analysis revealed a relationship between NT-proBNP and age ($p < 0.01$), as well as a direct relationship between NT-proBNP and potassium ($r = 0.29$; $p = 0.04$). After receiving standardized AHT, NT-proBNP levels decreased in the RAH group and in the non-resistant AH group ($p = 0.03$; $p = 0.0001$), but the decrease was less pronounced in the RAH group. NT-proBNP levels after standardized AHT in the RAH group were higher ($p < 0.0001$) compared to the non-resistant AH group, and relatively high NT-proBNP levels were directly associated with the presence of RAH ($p = 0.0025$).
Conclusion	The results of the study indicate the presence of an association between NT-proBNP levels and resistant arterial hypertension. Supposedly, this association determines the uncontrolled course of resistant arterial hypertension – desensitization of receptors that regulate vascular tone, lipid metabolism disorders and natriuresis dysfunction.
Keywords	Resistant arterial hypertension • Brain natriuretic peptide • NT-proBNP • Antihypertensive therapy

Received: 13.05.2024; received in revised form: 11.06.2024; accepted: 19.07.2024

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового
АД – артериальное давление натрийуретического гормона (В-типа)

Введение

В настоящее время 4% населения РФ страдает артериальной гипертензией (АГ), которая не поддается лечению современными антигипертензивными препаратами [1]. Резистентная АГ – состояние, при котором, несмотря на адекватную комбинированную терапию из минимум трех антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, пациенту не удается достичь целевого уровня артериального давления (АД) ($< 140/90$ мм рт. ст.) в

течение более чем одного месяца либо АД может контролироваться лишь при использовании четырех или более антигипертензивных средств [1].

В последние годы в мировом научном сообществе возрос интерес к мозговому натрийуретическому пептиду (NT-proBNP) как маркеру сердечно-сосудистых заболеваний. Так, согласно ряду исследований, NT-proBNP может играть важную роль в развитии резистентной АГ [2–4]. Однако в представленных в литературе работах этот вопрос освещен

лишь косвенно, а данные о характере и механизмах связи NT-proBNP с резистентной АГ противоречивы. Роль мозгового натрийуретического пептида в повышении АД оценить однозначно сложно. С одной стороны, более высокая концентрация NT-proBNP в сыворотке крови служит надежным маркером повреждения сердца, вызванного повышенным АД, с другой стороны, снижение риска развития АГ ассоциируется с генетически повышенными концентрациями BNP или NT-proBNP [5].

Цель исследования – определить роль мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в формировании резистентной артериальной гипертензии.

Задачи исследования: сопоставить уровни NT-proBNP у пациентов с резистентной и нерезистентной АГ; оценить ассоциации NT-proBNP с клинико-лабораторными показателями при резистентной АГ; изучить влияние базисной антигипертензивной терапии на уровень NT-proBNP при резистентной АГ.

Материалы и методы

Исследование выполнено в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Протокол исследования (№ 28) одобрен ЛЭК данного учреждения. Все пациенты подписали форму информированного согласия. Исследование проведено по типу «случай – контроль» (рисунки). В группу случая вошли 40 пациентов с верифицированной резистентной АГ, группу контроля составили 30 лиц с диагнозом АГ.

Критерии включения в группу случая:

1. Подтвержденный диагноз «резистентная артериальная гипертензия»;

2. Подписанное информированное согласие.

Критерии включения в группу контроля:

1. Подтвержденный диагноз «артериальная гипертензия»;

2. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Пациенты моложе 18 лет;
2. Пациенты с вторичной АГ;
3. Пациенты с кажущейся АГ из-за синдрома «белого халата»;
4. Отсутствие приверженности пациента лечению;
5. Наличие терапевтической инерции;
6. Женщины в период беременности или лактации;

7. Подтвержденный диагноз гипертонической болезни в тяжелой форме (систолическое АД >180 мм рт. ст., диастолическое АД >110 мм рт. ст.);

8. Документально подтвержденные случаи транзиторной ишемической атаки, инсульта, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда в течение 6 мес. до скрининга;

9. Неконтролируемые симптоматические аритмии, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность с застойными явлениями (III–IV класс по NYHA);

10. Тяжелая степень почечной недостаточности;

11. Сахарный диабет I типа;

12. Пациенты, работающие в ночные смены;

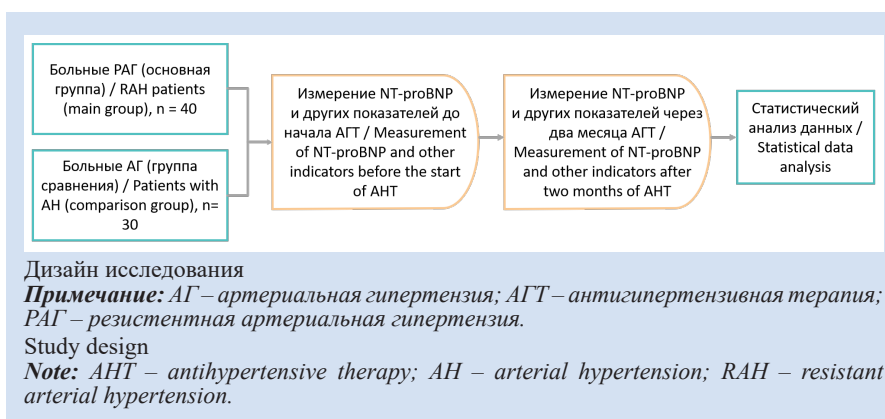
13. Наличие противопоказаний к применению базисной гипотензивной терапии.

Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование до стандартизации терапии и спустя два месяца приема стандартизированной базисной антигипертензивной терапии. Стандартизация – назначение препаратов базисных групп антигипертензивной терапии согласно клиническим рекомендациям в максимально переносимых дозировках. В исследовании проанализированы следующие показатели пациентов: пол, возраст, вес, рост, уровень АД, пульс, показатели общего и биохимического анализов крови, данные электро- и эхокардиографии, ультразвукового исследования внутренних органов, уровень NT-proBNP, лекарственный анамнез до начала исследования.

Необходимо отметить, что минимальная граница чувствительности диагностического анализатора для измерения уровня NT-proBNP составила 51 пг/мл.

Полученные результаты обработаны с помощью системы программирования Python с модулями scipy, scikit-learn, pandas. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным $p < \alpha$, где $\alpha = 0,05$. Описательная статистика представлена медианой, 25-м и 75-м перцентилями. Тестирование показателей на принадлежность к нормальному распределению выполнено с помощью критерия Д'Агостино – Пирсона. Тест на различие показателей для групп пациентов с резистентной и нерезистентной АГ и АГ выполнен в

зависимости от распределения показателей: при нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – U-критерий Манна – Уитни. Определение наличия линейных ассоциаций между показателями пациентов до и после стандартизации антигипертензивной терапии проведено с использованием таблиц сопряженности и критерия



хи-квадрат Пирсона. В случае четырехпольных таблиц сопряженности применена поправка Йетса на непрерывность. Сила линейных ассоциаций между исследуемыми показателями определена путем расчета коэффициента корреляции Пирсона.

Поиск многомерных линейных ассоциаций в группе случая до и после стандартизации антигипертензивной терапии выполнен с помощью факторного анализа. Число выделяемых факторов определено по методу Кайзера. Матрица компонентов построена с использованием вращения по методу «Варимакс». Пригодность данных к факторному анализу проверена при помощи меры выборочной адекватности Кайзера – Мейера – Олкина (КМО) и критерия сферичности Бартлетта. Применение факторного анализа считалось рациональным при $KMO \geq 0,5$.

Изучение полиномиальных связей в основной группе до и после стандартизации базисной антигипертензивной терапии выполнено с помощью регрессионного анализа по методу наименьших квадратов. Оценка точности регрессии произведена с помощью коэффициента парной детермина-

ции и критерия Фишера. Для поиска нелинейных ассоциаций до и после стандартизации антигипертензивной терапии применены методы машинного обучения. Поиск ассоциаций между клинико-лабораторными показателями и NT-proBNP выполнен с помощью регрессионных моделей: логистическая регрессия и случайный лес. Для обучения моделей использованы показатели пациентов до стандартизации базисной антигипертензивной терапии. Оценка точности моделей осуществлена методом кросс-валидации. Оценка важности отдельных признаков выполнена с помощью обратного анализа моделей машинного обучения. При проверке связи относительно высокого уровня NT-proBNP и наличия резистентной АГ «относительно высокий» уровень NT-proBNP определен как превышающий 75-й процентиль.

Результаты

По результатам клинического обследования пациентов (табл. 1) уровень систолического АД был статистически значимо выше в группе пациентов с резистентной АГ. Уровни диастолического АД и

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп
Table 1. Characteristics of patients

Показатель / Parameter	Пациенты с резистентной АГ / Patients with RAH, n = 40	Пациенты с АГ / Patients with AH, n = 30	P
Пол, мужской / Sex, male, n (%)	19 (47)	14 (47)	0,13
Возраст, лет / Age, years	60,5 (57,3–67,4)	64,0 (56,0–70,0)	0,81
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	34,8 (30,3–37,6)	37,2 (29,0–38,6)	0,59
САД сидя, мм рт. ст. / Sitting SBP, mmHg	156,5 (150,3–162,8)	151,0 (143,0–153,0)	0,042*
ДАД сидя, мм рт. ст. / Sitting DBP, mmHg	91,5 (87,5–95,0)	89,0 (84,0–92,0)	0,29
САД стоя, мм рт. ст. / Standing SBP, mmHg	161,0 (152,3–171,8)	152,0 (147,0–163,0)	0,035*
ДАД стоя, мм рт. ст. / Standing DBP, mmHg	97,5 (90,75–103,75)	94,0 (86,0–101,0)	0,54
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	72,0 (67,5–80,5)	76,0 (71,0–83,0)	0,15
Курение, да / Smoking, yes	3 (8%)	2 (6%)	0,67
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4,9 (4,2–5,9)	5,1 (4,2–5,9)	0,86
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,3 (1,0–1,5)	1,4 (1,3–1,5)	0,10
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,8 (1,3–2,2)	1,4 (1,0–1,9)	0,40
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	2,9 (2,2–3,8)	2,9 (2,2–3,4)	0,93
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	78,7 (62,0–87,8)	73,0 (60,0–86,0)	0,71
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	142,0 (141,0–143,5)	143,0 (142,0–144,0)	0,07
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	3,7 (3,5–4,1)	4,4 (4,7–4,2)	0,23
СКД-EPI, мл/мин/1,73м ² / mL/min/1.73m ²	84,0 (79,5–93,5)	81,0 (72,0–100,0)	0,90
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL	112,0 (60,5–214,3)	128,0 (84,0–257,0)	0,48
АЛТ, ед./л / ALT, units/L	24,0 (17,5–36,5)	20,0 (16,0–33,0)	0,42
АСТ, ед./л / AST, units/L	26,1 (17,0–25,5)	20,0 (16,0–25,0)	0,35
ДД I тип / DD type I, n (%)	35 (87%)	21 (71%)	0,15

Примечание: показатели представлены в виде медианы (25–75%-й процентиль); * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДД – диастолическая дисфункция; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СКД-EPI – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.
Note: indicators are presented in the form of “median (25% percentile – 75% percentile)”; * statistically significant difference; AH – arterial hypertension; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; BMI – body mass index; CKD-EPI – glomerular filtration rate; DBP – diastolic blood pressure; DD – diastolic dysfunction; HDL – high-density lipoprotein; HR – heart rate; LDL – low-density lipoprotein; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; RAH – resistant arterial hypertension; SBP – systolic blood pressure.

NT-proBNP также были выше в группе случая, но различия не являлись статистически значимыми. Необходимо отметить, что исследуемые группы не различались по наличию диастолической дисфункции левого желудочка.

По результатам исследования различий в типах антигипертензивных препаратов до стандартизации лечения (табл. 2) не определено. В основной группе частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов бета-адренорецепторов, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов выше, чем в группе сравнения. При это различия не были статистически значимыми.

Проверена гипотеза о наличии связи между относительно высоким NT-proBNP и резистентной АГ с использованием критерия хи-квадрат. Так, определена сопряженность данного показателя с резистентной АГ после стандартизации лечения ($p = 0,0025$).

По данным литературы [1, 6], АД, индекс массы тела и пол могут ассоциироваться с уровнем NT-proBNP. Для определения данных связей проведено тестирование с помощью критерия хи-квадрат, которое показало, что NT-proBNP не сопряжен с полом, но связан с индексом массы тела в основной группе ($p = 0,02$) и группе сравнения ($p = 0,02$) до стандартизации антигипертензивной терапии.

Как до, так и после стандартизации базисной

терапии исследуемые группы статистически значимо различались по показателям систолического АД (см. табл. 1). Несмотря на то что различия в антигипертензивной терапии в сравниваемых группах отсутствовали до стандартизации лечения, уровень систолического АД среди лиц с АГ в среднем составил 151,5 мм рт. ст., что свидетельствует об отсутствии его контроля в данной группе. Вероятно, это связано с низкими приверженностью пациентов лечению и качеством препаратов или неверным расчетом дозировок [6–8].

До стандартизации базисной антигипертензивной терапии не удалось выявить линейных ассоциаций NT-proBNP и резистентной АГ, а также NT-proBNP и показателей АД (табл. 3). При этом с помощью методов машинного обучения получена нелинейная регрессионная связь между уровнем NT-proBNP и наличием резистентной АГ (табл. 4). Необходимо отметить, что уровень NT-proBNP в исследуемых группах до стандартизации терапии статистически значимо не различался.

Для анализа характера связи NT-proBNP и резистентной АГ рассмотрены его ассоциации с другими клинико-лабораторными показателями (табл. 5.1, 5.2, 6).

По результатам факторного анализа также обнаружена прямая ассоциация NT-proBNP с возрастом (табл. 7).

Таблица 2. Лекарственный анамнез до стандартизации терапии
Table 2. Drug history before standardized therapy

Антигипертензивные препараты / Antihypertensive drugs	Резистентная АГ / RAH, n = 40	АГ / АН, n = 30	p
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors, n (%)	25/40 (63)	9/30 (30)	0,98
Блокаторы бета-адренорецепторов / Blockers of b-adrenergic receptors, n (%)	18/40 (45)	8/30 (26)	0,12
Антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor antagonists, n (%)	13/40 (32)	13/30 (43)	0,80
Диуретики / Diuretics, n (%)	40/40 (100)	14/30 (46)	0,07
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers, n (%)	17/40 (43)	4/30 (13)	0,16

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.
Note: ACE – angiotensin-converting-enzyme; АН – arterial hypertension; RAH – resistant arterial hypertension.

Таблица 3. Ассоциация показателей артериального давления и NT-proBNP
Table 3. Association between arterial pressure and NT-proBNP

Временной период / Time period	Показатель давления / Pressure index	Резистентная АГ / RAH, p	АГ / АН, p
До стандартизации базисной гипотензивной терапии / Before standardized antihypertensive therapy	САД стоя / Standing SBP, mmHg	0,23	0,95
	ДАД стоя / Standing DBP, mmHg	0,64	0,33
	САД сидя / Sitting SBP, mmHg	0,71	0,95
	ДАД сидя / Sitting DBP, mmHg	0,26	0,33
После стандартизации базисной гипотензивной терапии / After standardized antihypertensive therapy	САД стоя / Standing SBP, mmHg	0,71	0,17
	ДАД стоя / Standing DBP, mmHg	0,26	0,01*
	САД сидя / Sitting SBP, mmHg	0,23	0,17
	ДАД сидя / Sitting DBP, mmHg	0,64	0,08

Примечание: * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.
Note: * – statistically significant difference; АН – arterial hypertension; DBP – diastolic blood pressure; RAH – resistant arterial hypertension; SBP – systolic blood pressure.

Таблица 4. Уровень NT-proBNP до и после базисной гипотензивной терапии
Table 4. Level of NT-proBNP before and after basic antihypertensive therapy

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p
NT-proBNP у больных резистентной АГ, пг/мл / In RAH patients, pg/mL	112,0 (60,5–214,3)	60,0 (51,0–155,5)	0,03*
NT-proBNP у больных АГ, пг/мл / In AH patients, pg/mL	128,0 (84,0–257,0)	< 51,0 (< 51,0–51,0)	0,0001*

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–75%-й процентиль); уровень достоверности p рассчитан с помощью критерия Уилкоксона; * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

Note: data are presented in the form of “median (25%-percentile – 75%-percentile)”; p-value was calculated using the Wilcoxon test; * – statistically significant difference; AH – arterial hypertension; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; RAH – resistant arterial hypertension.

Таблица 5.1. Корреляция NT-proBNP с показателями крови в основной группе
Table 5.1. Correlation between NT-proBNP and blood parameters in the main group

Показатель / Parameter		RBC	АЛТ / ALT	АСТ / AST	ЛПНП / HDL	K+	CREA	Na+	PLT	HGB
NT-proBNP до лечения / before treatment	r	–0,25	–0,03	0,05	–0,28	0,29	0,13	0,38	0,37	–0,47
	p	0,14	0,72	0,76	0,04	0,04	0,35	0,01	0,02	0,004
NT-proBNP после лечения / After treatment	r	–0,44	–0,37	–0,32	–0,10	0,41	0,38	0,42	0,47	–0,19
	p	0,014	0,04	0,04	0,57	0,02	0,03	0,02	0,01	0,31

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона; p – уровень достоверности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; CREA – креатинин; HGB – гемоглобин; K+ – калий; Na+ – натрий; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; PLT – тромбоциты; RBC – эритроциты.

Note: r – Pearson correlation coefficient; p – level of significance; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CREA – creatinine; HDL – low density lipoproteins; HGB – hemoglobin; K+ – potassium; Na+ – sodium; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; PLT – platelets; RBC – erythrocytes.

Таблица 5.2. Корреляция NT-proBNP с показателями крови в группе сравнения
Table 5.2. Correlation between NT-proBNP and blood parameters in the comparison group

Показатель / Parameter		HGB	MCHC	ЛПНП / HDL	Chol	Na+	PLT	АЛТ / ALT	АСТ / AST
NT-proBNP до лечения / before treatment	r	–0,45	–0,48	–0,40	0,34	0,55	0,41	–0,10	–0,09
	p	0,06	0,04	0,11	0,70	0,02	0,10	0,69	0,97
NT-proBNP после лечения / after treatment	r	0,38	0,13	–0,05	–0,14	0,42	0,46	–0,36	–0,30
	p	0,39	0,46	0,75	–0,42	0,02	0,01	0,04	0,08

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона; p – уровень достоверности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; Chol – общий холестерин; HGB – гемоглобин; MCHC – показатель насыщения эритроцита гемоглобином; Na+ – натрий; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; PLT – тромбоциты.

Note: r – Pearson correlation coefficient; p – level of significance; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; Chol – total cholesterol; HDL – low density lipoproteins; HGB – hemoglobin; MCHC – indicator of erythrocyte saturation with hemoglobin; Na+ – sodium; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; PLT – platelets.

Таблица 6. Уровень натрия до и после стандартизации гипотензивной терапии
Table 6. Sodium levels before and after standardized antihypertensive therapy

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p
Уровень натрия у больных резистентной АГ, ммоль/л / Sodium level in RAH patients, mmol/L	142,0 (140,0–143,0)	143,0 (141,0–144,5)	0,19
Уровень натрия у больных АГ, ммоль/л / Sodium level in AH patients, mmol/L	143,0 (142,0–144,0)	143,0 (135,0–142,0)	0,0004*

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–75%-й процентиль), уровень достоверности p рассчитан с помощью критерия Уилкоксона; * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия.

Note: data are presented in the form of “median (25%-percentile – 75%-percentile)”, p-value calculated using the Wilcoxon test; * – statistically significant difference; AH – arterial hypertension; RAH – resistant arterial hypertension.

Таблица 7. Фактор, связанный с NT-proBNP после стандартизации гипотензивной терапии (объясняет 78% дисперсии)
Table 7. Factor associated with NT-proBNP after standardized antihypertensive therapy (explains 78% of variance)

	Возраст / Age	ИМТ / BMI	Retic	PLT	MCHC	HGB	Na+	NT-proBNP
F	–0,23	0,24	0,35	–0,47	–0,37	–0,78	–0,29	–0,82

Примечание: в таблице представлен фактор, связанный с NT-proBNP ($p < 0,01$); F – фактор; ИМТ – индекс массы тела; HGB – гемоглобин; MCHC – показатель насыщения эритроцита гемоглобином; Na+ – натрий; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; PLT – тромбоциты; Retic – ретикулоциты.

Note: The table shows the factor associated with NT-proBNP ($p < 0,01$); F – factor; BMI – body mass index; HGB – hemoglobin; MCHC – mean erythrocyte hemoglobin concentration; Na+ – sodium; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; PLT – platelets; Retic – reticulocytes.

Обсуждение

Полученные результаты могут быть связаны с влиянием антигипертензивной терапии на уровень NT-proBNP в крови [9, 10]. Отсутствие стандартизации терапии в исследуемых группах могло привести к искажению существующих ассоциаций NT-proBNP в крови и других клинико-лабораторных показателей вследствие того, что каждая отдельная терапевтическая схема влияла на уровень NT-proBNP по-разному. Полученные при регрессионном анализе ассоциации более устойчивы к таким искажениям, поэтому их удалось обнаружить. Это предположение подтверждается тем, что после стандартизации антигипертензивной терапии были обнаружены линейные ассоциации NT-proBNP и наличия резистентной АГ, NT-proBNP и показателей АД в группе сравнения (см. табл. 3), а также тем, что обнаруженные нелинейные связи не претерпели существенных изменений после стандартизации лечения. Наличие резистентной АГ было ассоциировано с относительно высоким уровнем NT-proBNP (выше 75-го процентиля) после стандартизации терапии (см. табл. 4). Отметим, что при этом 75-й перцентиль уровня NT-proBNP составил 117 пкг/мл, то есть не превышал нормальных значений. Так как NT-proBNP значимо снизился в обеих группах на фоне стандартизации терапии, причем в основной группе снижение было заметно ниже, мы можем предположить, что при резистентной АГ NT-proBNP хуже отвечает на антигипертензивную терапию, чем при АГ [9, 11]. Необходимо учитывать, что полученные данные не позволяют утверждать, что с наличием резистентной АГ ассоциирован уровень NT-proBNP выше нормы, как показано в некоторых исследованиях [7, 8].

В первую очередь, стоит отметить прямую связь NT-proBNP и натрия в крови в обеих исследуемых группах (см. табл. 5.1, 5.2). Данная связь наблюдалась как до, так и после стандартизации терапии. Эта ассоциация обусловлена физиологической ролью NT-proBNP в механизмах натрийуреза для поддержания объема циркулирующей крови [2]. Также заметим, что уровень натрия в основной группе на фоне антигипертензивной терапии, включавшей диуретик, статистически значимо не изменился в отличие от группы контроля (см. табл. 6). Это позволяет предположить, что у пациентов с резистентной АГ происходят нарушения водно-солевого обмена, что, возможно, связано с изменением конформации и функции натриевых каналов в канальцевом аппарате почек, что приводит к уменьшению экскреции натрия с мочой и задержке электролитов в сосудистом русле [3, 7].

В настоящем исследовании определена обратная связь NT-proBNP в крови с липопротеинами низкой плотности в обеих сравниваемых группах до стандартизации антигипертензивной терапии.

Возможно, это связано с тем, что у пациентов обеих исследуемых групп были высокие показатели индекса массы тела, что свидетельствует о преобладании лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени. Подтверждением этого является обнаружение прямой связи NT-proBNP и индекса массы тела в двух группах до стандартизации терапии, а также многомерной связи NT-proBNP и индекса массы тела в основной группе после стандартизации терапии (см. табл. 7). Известно, что избыточная масса тела модулирует натрийурез и повышает клиренс NT-proBNP [2]. Таким образом, уровень NT-proBNP может быть опосредованно индексу массы тела связан с дислипидемией, также ассоциированной с ожирением [2]. Необходимо отметить, что преобладание избыточной массы тела в группе резистентной АГ объясняет то, что средний уровень NT-proBNP оказался в пределах нормы, тогда как в литературе сообщалось об ассоциации повышенного уровня NT-proBNP и резистентной АГ [3, 5].

Обнаруженная в группе случаев при факторном анализе прямая ассоциация NT-proBNP с возрастом может быть обусловлена наличием ремоделирования миокарда, проявляющимся диастолической дисфункцией левого желудочка I типа. При этом в отличие от исследования [3, 5], в котором показана ассоциация повышенного NT-proBNP с диаметром левого предсердия при резистентной АГ, в настоящей работе пациенты имели не более чем начальную степень диастолической дисфункции левого желудочка и, как следствие, значительно меньший уровень NT-proBNP в крови.

Прямая ассоциация между NT-proBNP и калием в группе резистентной АГ до и после стандартизации терапии, вероятно, является альдостерон-опосредованной. Известно, что, NT-proBNP связан с альдостероном, который активирует канальцевую секрецию калия в почках [12]. Так как в основной группе наблюдался пониженный или проходящий по нижней границе нормы уровень калия, можно сделать предположение о наличии повышенного уровня альдостерона, не подходящего под критерии первичного гиперальдостеронизма. Такой уровень альдостерона в плазме крови способен вызвать гиперактивацию компонентов РААС, расположенных в определенных областях ствола головного мозга, в результате чего возможна активация САС [6, 12].

Вследствие воздействия стандартизированной антигипертензивной терапии уровень NT-proBNP статистически значимо изменился в обеих исследуемых группах, при этом в группе резистентной АГ изменения были менее выражены. Таким образом, можно сделать вывод, что выбранная терапия приводит к снижению уровня NT-proBNP, однако в случае резистентной АГ она менее эффективна. Это может быть вызвано характерной для данного со-

стояния повышенной жесткостью стенок сосудов, которая может сопровождаться десенситизацией рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, что, вероятно, приводит к ухудшению терапевтического ответа [3, 7, 13]. В частности, в основной группе в меньшей степени снизилось АД, с уровнем которого, как показано выше, ассоциирован NT-proBNP.

Заключение

До стандартизации базисной гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в крови у пациентов с резистентной и нерезистентной АГ статистически значимо не отличался ($p = 0,48$), при этом в первом случае уровень систолического АД был статистически значимо выше ($p = 0,039$). Это свидетельствует о том, что в группе АГ, возможно, была назначена нерациональная гипотензивная терапия.

При резистентной АГ выявлены прямая ассоциация NT-proBNP и натрия в сыворотке крови ($r = 0,38$; $p = 0,01$), отражающая нарушения водно-солевого обмена из-за изменения функции натриевых каналов в канальцевом аппарате почек, а также прямая ассоциация NT-proBNP и индекса массы тела ($r = 0,32$; $p = 0,02$), обусловленная нарушениями липидного обмена и дисфункцией натрийурета.

При факторном анализе обнаружены связь NT-proBNP и возраста ($p < 0,01$), обусловленная ремоделированием миокарда, проявляющимся диастолической дисфункцией по релаксационному типу, а также прямая, предположительно альдостерон-опосредованная, связь NT-proBNP с калием в сыворотке крови ($r = 0,29$; $p = 0,04$), свидетельствующая о возможной гиперактивации компонентов РААС и САС.

После стандартизации гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в обеих группах снизился

($p = 0,03$; $p = 0,0001$), однако в группе РАГ снижение было менее выражено. Уровень NT-proBNP после стандартизации терапии в группе резистентной АГ оказался выше ($p < 0,0001$), чем в группе нерезистентной АГ, при этом относительно высокий уровень NT-proBNP был прямо ассоциирован с наличием резистентной АГ ($p = 0,0025$).

Таким образом, в настоящем исследовании выявлены значимые ассоциации уровня NT-proBNP в крови с маркерами тяжести течения резистентной АГ. Вероятно, это определяет неконтролируемое течение данного состояния – десенситизацию рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, нарушение липидного обмена и дисфункцию натрийурета.

Конфликт интересов

А.Я. Панарина заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Николаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шилова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.И. Лифшиц заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045-2 и бюджетной темы НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Информация об авторах

Панарина Анна Ярославовна, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, врач-кардиолог федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7041-5071

Николаев Константин Юрьевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией неотложной терапии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры внутренних болезней института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4601-6203

Author Information Form

Panarina Anna Ya., Junior Researcher at the Laboratory for Personalized Medicine, Cardiologist at the Federal State Budgetary Institution “Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7041-5071

Nikolaev Konstantin Yu., PhD, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Internal Diseases, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4601-6203

Шилова Анжелика Валерьевна, студентка 6-го курса медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6356-348X

Лифшиц Галина Израилевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией персонализированной медицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры внутренних болезней института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9048-7710

Shilova Angelika V., 6th year student, Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6356-348X

Lifshits Galina I., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution “Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Internal Diseases, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9048-7710

Вклад авторов в статью

ПАЯ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НКЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛГИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PAYa – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NKYu – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAV – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LGI – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

2. Jordan J., Birkenfeld A.L., Melander O., Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. Hypertension. 2018;72(2):270-276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081

3. Turkoglu E.I., Kircicegi Cicekdag E.C. Resistant hypertension in elderly: a clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction? retrospective single-center analysis. Clin Exp Hypertens. 2019;41(6):505-510. doi: 10.1080/10641963.2018.1510945.

4. Ковалева А.Я., Лукинов В.Л., Лифшиц Г.И. Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022;26(1):66-72. doi:10.21688/1681-3472-2022-1-66-72

5. Türkoglu E.I., Şekercioglu E. Is There a Correlation Between Left Atrium Diameter and NT-ProBNP Levels in Resistant Hypertension? EJCM 2019;7(2):66-71 doi: 10.32596/ejcm.galenos.2019.00009

6. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(4):568-577. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577

7. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А., Литвин А.Ю., Ощеп-

кова Е.В., Фомин В.В., Чихладзе Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007

8. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертонии у русских и бурят. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(4):103-113. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113.

9. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A., Bobrie G., Boutouyrie P., Azizi M., Hulot J.S. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. ESC Heart Fail. 2020 Oct;7(5):2561-2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.

10. Wang B., Wang G.H., Ding X.X., Tang H.X., Zheng J., Liu B.C., Zhang X.L. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(3):300-308. doi: 10.1111/jch.14422

11. Bovee D.M., Visser W.J., Middel I., De Mik-van Egmond A., Greupink R., Masereeuw R., Russel F.G.M., Danser A.H.J., Zietse R., Hoorn E.J. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2020;31(3):650-662. doi: 10.1681/ASN.2019090905.

12. Коваленко Е.В., Маркова Л.И., Белая О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 33–43. doi: 10.24412/2311-1623-2022-34-33-43.

13. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):66–71 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71

REFERENCES

1. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (In Russian)

2. Jordan J., Birkenfeld A.L., Melander O., Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension*. 2018;72(2):270-276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081

3. Turkoglu E.I., Kircicegi Cicekdag E.C. Resistant hypertension in elderly: a clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction? retrospective single-center analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(6):505-510. doi: 10.1080/10641963.2018.1510945.

4. Kovaleva A.Ya., Lukinov V.L., Lifshits G.I. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(1):66-72. doi:10.21688/1681-3472-2022-1-66-72 (In Russian)

5. Türkoglu E.I., Şekercioglu E. Is There a Correlation Between Left Atrium Diameter and NT-ProBNP Levels in Resistant Hypertension? *EJCM* 2019;7(2):66-71 doi: 10.32596/ejcm.galenos.2019.00009

6. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):568-577. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577 (In Russian)

7. Aksenova A.V., Sivakova O.A., Blinova N.V., Danilov N.M., Elfimova E.M., Kisliak O.A., Litvin A.Y., Oshchepkova E.V., Fomin V.V., Chikhladze N.M., Shelkova G.V., Chazova I.E. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (9): 1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007 (In Russian)

8. Kovaleva A.Y., Kokh N.V., Voronina E.N., E., Donirova O., Zelenskaya E., Slepukhina A., Lifshits G. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):103-113. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113. (In Russian)

9. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A., Bobrie G., Boutouyrie P., Azizi M., Hulot J.S. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2561-2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.

10. Wang B., Wang G.H., Ding X.X., Tang H.X., Zheng J., Liu B.C., Zhang X.L. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(3):300-308. doi: 10.1111/jch.14422

11. Bovee D.M., Visser W.J., Middel I., De Mik-van Egmond A., Greupink R., Masereeuw R., Russel F.G.M., Danser A.H.J., Zietse R., Hoorn E.J. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):650-662. doi: 10.1681/ASN.2019090905.

12. Kovalenko E.V., Markova L.I., Belaya O.L. Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 33–43. doi: 10.24412/2311-1623-2022-34-33-43. (In Russian)

13. Kovaleva A.Ya., Kokh N.V., Voronina E.N., Donirova O. S., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):66–71. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71 (In Russian)

Для цитирования: Панарина А.Я., Николаев К.Ю., Шилова А.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация уровня мозгового натрийуретического пептида с маркерами тяжести течения резистентной артериальной гипертензии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S): 27-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-27-36

To cite: Panarina A.Ya., Nikolaev K.Yu., Shilova A.V., Lifshits G.I. Association between brain natriuretic peptide levels and markers of the severity of resistant arterial hypertension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S): 27-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-27-36