

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-11

УДК: 616.127:616.12-008.331.1:612.82:543.645.6

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РІВНЯ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ У ПЛАЗМІ В ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З ТА БЕЗ ХРОНІЧНОЇ КОРОНАРНОЇ ХВОРОБИ

Іванов В. П.¹, Закревська М. М.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²КНП "Вінницький обласний центр серцево-судинної патології" (Хмельницьке шосе, 96, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:
e-mail: DrZakrevska@ukr.net

Статтю отримано 12 вересня 2022 р.; прийнято до друку 17 жовтня 2022 р.

Анотація. У статті наведено результати вивчення варіабельності рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) у плазмі пацієнтів з гіпертонічною хворобою з та без хронічної коронарної хвороби. Відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне дослідження включало 118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії з і без хронічної коронарної хвороби (стабільна стенокардія напруги I-III функціональний клас). Додатковим критерієм включення в основну групу була наявність фібриляції передсердь. Усім пацієнтам, крім загально-клінічного обстеження, додатково визначали вміст NT-proBNP у плазмі крові. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel (2016) та Statistica 12.0 (Statsoft, USA). Абсолютні величини були представлені як середня величина показника (Mean) $\pm$ стандартне відхилення для вибірки (SD, standard deviation). Порівняння середніх величин у групах проводили за допомогою one-way ANOVA & LSD test. Була доведена залежність рівня NT-proBNP від тривалості гіпертензивного анамнезу, величини функціональних класів стенокардії хронічної серцевої недостатності. У той же час, було продемонстровано відсутність взаємозалежності рівня даного біомаркера з клінічним варіантом фібриляції передсердь та її характеристиками, такими як тривалість анамнезу, клас за EHRA та частота нападів. Було підтверджено факт зниження рівня NT-proBNP у плазмі у разі аліментарно-конституційного ожиріння та збільшення індексу маси тіла. Крім того, збільшення рівня даного біомаркера спостерігалось у випадку наявності за даними ЕКГ гіпертрофії лівого шлуночка, а також у разі зменшення величини швидкості клубочкової фільтрації, розрахованої за формулою CKD-EPI.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічна коронарна хвороба, фібриляція передсердь, N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду, NT-proBNP, варіабельність.

Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ), як одне з основних хронічних захворювань, є не тільки прямою причиною втрати здоров'я, але також основним і незалежним фактором ризику інших серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність та інсульт [20]. Менше половини пацієнтів з гіпертонією знають про свій стан, а багато інших знають, але не лікуються або лікуються неадекватно, хоча успішне лікування гіпертонії зменшує глобальний тягар захворювань і смертності [15].

Ураження серця при гіпертонічній хворобі представляє собою сукупність змін лівого шлуночка, лівого передсердя та коронарних артерій в результаті хронічного підвищення артеріального тиску [14, 21]. Артеріальна гіпертензія збільшує навантаження на серце, викликаючи структурно-функціональні зміни в міокарді [14, 17]. Ці зміни включають гіпертрофію лівого шлуночка, яка може прогресувати аж до розвитку серцевої недостатності. Гіпертонічна хвороба порушує баланс ендотеліальної системи та відіграє суттєву роль у патогенезі атеросклеротичного ураження судин, що, в свою чергу, підвищує ризик захворювання коронарних та периферичних артерій. Дана патологія, в кінцевому рахунку, охоплює всі прямі та непрямі наслідки хронічного підвищення артеріального тиску, які включають систолічну

або діастолічну серцеву недостатність, порушення ритму та провідності (особливо фібриляцію передсердь) і підвищений ризик захворювання коронарних артерій.

У даний час мозковий натрійуретичний пептид (Brain Natriuretic Peptide, BNP) і N-кінцевий proBNP (N-terminal proBNP, NT-proBNP) широко використовуються як діагностичні біомаркери серцевої недостатності (CH) та серцевої дисфункції в клінічній медицині [1, 7, 16, 18, 24, 26]. Вони також використовуються як посмертні біомаркери, що відображають серцеву функцію пацієнта перед смертю, що застосовується, зокрема, в судовій медицині.

Зазвичай, у пацієнтів кардіологічного профілю має місце поєднання кількох нозологій, кожна із яких в своєму патогенезі може призвести до розвитку серцевої недостатності, а отже, вивчення рівнів даних біомаркерів при різних комбінаціях таких патологічних станів може дозволити розробити нові, або оптимізувати вже існуючі алгоритми ранньої їх діагностики та прогнозування ускладненого перебігу.

Мета дослідження - вивчити варіабельність рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та без хронічної коронарної хвороби.

Матеріали та методи

Нами проведено відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне дослідження з включенням 118 пацієнтів, які проходили обстеження і лікування в КЗ Вінницького регіонального клініко-діагностичного центру серцево-судинної патології.

Дослідження проводили згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Відповідно до мети та завдань дослідження пацієнти були розподілені на дві групи. Основна група була представлена 89 пацієнтами з гіпертонічною хворобою II стадії з і без хронічної коронарної хвороби (ХКХ) і різними клінічними варіантами фібриляції передсердь (ФП). Вік пацієнтів коливався від 35 до 75 (61,1±9,0) років. Чоловіків у основній групі було 39 (43,8%), жінок - 50 (56,2%). Співвідношення чоловіків до жінок становило 1,0 до 1,3 ($p=0,26$ за критерієм χ^2), що демонструвало гендерну однорідність вибірки пацієнтів, включеної до основної групи.

До групи порівняння ввійшло 29 пацієнтів з ГХ II стадії з і без ХКХ та без ФП. ФП виключалась за анамнестичними даними та результатами холтеровського моніторингу ЕКГ. Вік пацієнтів коливався від 45 до 75 (63,2±8,0) років. Серед них 16 (55,2%) обстежених були чоловіки і 13 (44,8%) - жінки відповідно (співвідношення 1,2 до 1,0; $p=0,73$ за критерієм χ^2).

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Вік пацієнтів від 30 до 75 років;
2. ГХ II стадії за рекомендаціями ESC/ESH, 2018 [13] та оновлених рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH), 2020 [22];
3. ХКХ - допускалась лише верифікована інструментально стабільна стенокардія напруги I-III ФК (функціональний клас) згідно рекомендацій ESC, 2019 [9];
4. Хронічна серцева недостатність (ХСН) I-III ФК за NYHA за рекомендаціями ESC та HFA 2021 [12];
5. Для основної групи: пароксизмальна/персистуюча форма ФП з частими нападами аритмії (не менше 1 нападу в 2 місяці) та постійна форма ФП за рекомендаціями ESC 2020 [5] у разі загальної тривалості аритмії від 1 до 10 років з моменту першого епізоду ФП;
6. Інформаційна згода пацієнта приймати участь у дослідженні.

Критерії не включення хворих до дослідження:

1. Пацієнти молодші 30 та старші 75 років;
2. ГХ I або III стадії та симптоматичні артеріальні гіпертензії;
3. Коронарна хвороба серця: нестабільна стенокардія, гострий і перенесений інфаркт міокарда, стабільна стенокардія напруги IV ФК;
4. ХСН IV ФК за NYHA;

5. Гострий або перенесений у минулому міокардит, кардіопатії, клінічно значущі вроджені та набуті вади серця;

6. Синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади II-III ступеня, імплантований або потреба в імплантації штучного водія ритму з різних причин;

7. Тяжкі та клінічно значущі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки та нирок з порушенням їх функції, анемія або рівень гемоглобіну <110 г/л) і зловживання алкоголем;

8. Відсутність інформаційної згоди та небажання пацієнта приймати участь у дослідженні.

Усім пацієнтам крім загально-клінічного обстеження, додатково визначали вміст біомаркеру NT-proBNP у плазмі крові на 2-3 день перебування в стаціонарі на тлі підбору оптимальної терапії. Визначення вмісту NT-proBNP проводили імуноферментним методом з використанням тест-систем ELISA (Critical Diagnostics, USA).

Розрахунок різних рівнів NT-proBNP та виділення груп з відносно низьким (ВН), проміжним (Пр) і відносно високим (ВВ) рівнем здійснювали методом варіаційної статистики з визначенням медіани та інтерквартильних розмахів для рівнів біомаркерів у обстеженій вибірці пацієнтів. ВН рівень для даної вибірки був визначений як значення біомаркеру <25 -го і ВВ - >75 -го процентилю, відповідно. Натомість Пр рівень відповідав діапазону показника, який знаходився між 25-им і 75-им процентилем.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel (2016) та Statistica 12.0 (Statsoft, USA). Абсолютні величини були представлені як середня величина показника (Mean) $\pm$ стандартне відхилення для вибірки (SD, standard deviation). Порівняння середніх величин у групах проводили за допомогою one-way ANOVA & LSD test.

Робота виконана в рамках НДР "Прогнозування перебігу та ефективності лікування різних серцево-судинних захворювань у поєднанні з патологією інших органів і систем", держреєстрація №0120U100022 (термін виконання НДР 2020-2024 рр.).

Результати. Обговорення

Згідно методів варіаційної статистики рівень N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) у плазмі в загальній вибірці пацієнтів ($n=118$) коливався від 90 до 1790 і в середньому становив $534,2\pm354,9$, медіана показника становила - 485, а інтерквартильний розмах - 220 і 810 нг/л відповідно. Отримані дані свідчили, що в половині (50,0%) обстежених рівень NT-proBNP у плазмі знаходився в діапазоні між 220 і 810, у 25% пацієнтів рівень біомаркеру становив ≤ 220 та у інших 25% - ≥ 810 нг/л. Слід зауважити, що саме інтерквартильний розмах величини NT-proBNP у обстеженій когорті хворих і був взятий за основу виділення різних груп за рівнем біомаркеру, а саме,

груп з відносно низьким (ВН) - ≤ 220 , проміжним (Пр) - 221-809 і відносно високим (ВВ) - ≥ 810 нг/л рівнем NT-proBNP відповідно.

Таблиця 1 демонструє середню величину та розподіл на різні рівні NT-proBNP у плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів.

Принципові статистичні розбіжності були виявлені при аналізі тривалості гіпертензивного анамнезу, ФК стенокардії та ФК ХСН за NYHA. Так, було отримано, що серед пацієнтів з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі суттєво частіше реєстрували анамнез ГХ від 10 до 20 років. Це носило статистичну достовірність як щодо групи з анамнезом до 10 років (38,6% проти 18,5%, $p=0,02$ за критерієм χ^2), так і щодо групи з анамнезом >20 років (38,6% проти 0, $p=0,02$ за критерієм χ^2). У свою чергу привертала увагу відсутність у групі з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі пацієнтів з гіпертензивним анамнезом >20 років.

Крім того, в групі пацієнтів з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі спостерігали збільшення випадків з I ФК стенокардії, що носило статистичну достовірність лише щодо випадків з II ФК (57,1% проти 14,3%, $p=0,02$ за критерієм χ^2) і тенденцію до III ФК (57,1% проти 25,0%, $p=0,19$). Привертав увагу той факт, що лише випадки з I ФК стенокардії мали певні логічні зміни залежно від рівня NT-proBNP у плазмі - їх частота поступово зменшувалась від групи з ВН до ВВ рівня біомаркеру в плазмі (57,1%, 28,6% і 14,3% відповідно). Всі інші ФК не виявляли такої закономірності.

З іншого боку спостерігалось, що розподіл на ФК ХСН за NYHA підпадав під певну закономірність при різних рівнях NT-proBNP у плазмі. Так, у групі з ВН рівнем біомаркеру в плазмі домінував I ФК (36,4%), у той час як II ФК зустрічався дещо рідше (26,0%), а випадки з III ФК не визначені в цій групі в жодному випадку. Останнє носило статистичну достовірність щодо I і II ФК (0 проти 36,4% і 26,0%, $p=0,03$ і $p=0,05$ за критерієм χ^2). Зворотна картина змін була визначена в групі з ВВ рівнем NT-proBNP у плазмі - частіше в цих пацієнтів спостерігали більш тяжкий III ФК (36,4%) та дещо рідше II (24,0%) і ще рідше III ФК (18,2%). Слід зауважити, що зазначені зміни не виявляли статистичної достовірності.

Привертав увагу той факт, що в пацієнтів з I ФК ХСН спостерігали суттєве зменшення середньої величини NT-proBNP у плазмі порівняно з пацієнтами з III ФК (387,3 проти 725,5 нг/л, $p=0,02$ за one-way ANOVA & LSD test) і тенденцію до зменшення порівняно з II ФК (387,3 проти 529,1 нг/л, $p=0,08$ за one-way ANOVA & LSD test). Отримані дані підтвердили певну асоціацію рівня NT-proBNP у плазмі з величиною ФК ХСН за NYHA.

Також привертало увагу те, що при наявності окремих статистично достовірних розбіжностей (насамперед, у % розподілу на різні рівні біомаркеру) ми не спостерігали певних логічних закономірностей, які можна було б винести на обговорення і які, на наш погляд, виступали б в якості математичної випадковості. Тому згідно отриманих даних слід було визнати факт відсут-

Таблиця 1. Рівні NT-proBNP у плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів.

Клінічні характеристики (n=118)	Рівні NT-proBNP у плазмі		
	ВН (n=29)	Пр (n=60)	ВВ (n=29)
Ступінь артеріальної гіпертензії (ESC, 2019)			
1. I ступінь, n=18	4 (22,2%)	10 (55,6%)	4 (22,2%)
2. II ступінь, n=81	22 (27,2%)	42 (51,9%)	17 (21,0%)
3. III ступінь, n=19	3 (15,8%)	8 (42,1%)	8 (42,1%)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Тривалість гіпертензивного анамнезу			
1. До 10 років, n=65	12 (18,5%)	35 (53,8%)	18 (27,7%)
2. 10-20 років, n=44	17 (38,6%)	19 (43,2%)	8 (18,2%)
3. Більше 20 років, n=9	0 (0%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)
p	p₁₋₂=0,02 p₂₋₃=0,02	p>0,05	p>0,05
Хронічна коронарна хвороба			
Стенокардія напруги I-III ФК, n=36	9 (25,0%)	19 (52,8%)	8 (22,2%)
Без ХКХ, n=82	20 (24,4%)	41 (50,0%)	21 (25,6%)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ФК стенокардії (ESC, 2019)			
1. I ФК, n=7	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)
2. II ФК, n=21	3 (14,3%)	13 (61,9%)	5 (23,8%)
3. III ФК, n=8	2 (25,0%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)
p	p₁₋₂=0,02	p>0,05	p>0,05
ФК ХСН за NYHA			
1. I ФК, n=11	4 (36,4%)	5 (45,5%)	2 (18,2%)
2. II ФК, n=96	25 (26,0%)	48 (50,0%)	23 (24,0%)
3. III ФК, n=11	0 (0%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)
p	p₁₋₃=0,03 p₂₋₃=0,05	p>0,05	p>0,05
Тривалість аритмологічного анамнезу (n=89)			
До 5 років, n=66	18 (27,3%)	29 (43,9%)	19 (28,8%)
5-10 років, n=23	3 (13,0%)	16 (69,6%)	4 (17,4%)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Частота нападів аритмії в разі пароксизмальної/персистуючої форм ФП (n=60)			
1. Щодня, n=16	4 (25,0%)	7 (43,8%)	5 (31,3%)
2. 1-3 рази на тиждень, n=23	6 (26,1%)	10 (43,5%)	7 (30,4%)
3. 1-2 рази на місяць, n=11	1 (9,1%)	9 (81,8%)	1 (9,1%)
4. 1-2 рази на 2 місяці, n=10	1 (10,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)
p	p>0,05	p₁₋₃=0,04 p₂₋₃=0,03	p>0,05
Клас за EHRA (ESC, 2019)			
1. I клас, n=27	4 (14,8%)	19 (70,4%)	4 (14,8%)
2. II клас, n=42	11 (26,2%)	15 (35,7%)	16 (38,1%)
3. III, клас, n=17	5 (29,4%)	9 (52,9%)	3 (17,6%)
4. IV клас, n=3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0)
p	p>0,05	p₁₋₂=0,005	p₁₋₂=0,04

ності залежності рівня NT-proBNP у плазмі від проаналізованих характеристик ФП у обстежених нами вибірці пацієнтів.

Основні фактори ризику та ознаки ураження органів-мішеней залежно від рівня NT-proBNP у плазмі наведені у таблиці 2.

Аналіз основних факторів ризику та ознак ураження органів-мішеней залежно від рівня NT-proBNP у плазмі (ESC, 2019) продемонстрував, що серед різних факторів ризику певну асоціацію з рівнем біомаркера в плазмі проявило лише аліментарно-конституційне ожиріння (визначено у разі $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$). Так, було отримано, що в пацієнтів з ожирінням ($n=44$), порівняно з групою без нього ($n=74$), спостерігали суттєве зменшення середнього рівня NT-proBNP у плазмі (465,5 проти 579,1 нг/л, $p=0,04$ за t -критерієм). Крім того було визначено, що в групі з ВН рівнем біомаркеру переважали пацієнти з ожирінням (38,6% проти 16,2%, $p=0,02$ за критерієм χ^2), у той час як при Пр і ВВ рівнях - пацієнти без нього (55,4% проти 43,2% і 28,4% проти 18,2% відповідно, $p>0,05$ за критерієм χ^2).

З іншого боку результати аналізу демонстрували суттєве зменшення величини IMT від групи з ВН до групи з ВВ рівнем NT-proBNP у плазмі - 32,1, 29,9 і 28,9 кг/м² відповідно. При цьому статистична достовірність у різниці величини IMT зареєстрована між групою з ВН і Пр та ВН і ВВ рівнями біомаркеру ($p=0,04$ і $0,02$ за one-way ANOVA & LSD test). Отже, результати проведеного аналізу підтверджують відомий факт зниження рівня NT-proBNP у плазмі пацієнтів з ожирінням, що, насамперед, пов'язано зі специфікою метаболізму нейрогормону.

Досить цікавим, на наш погляд, виявився факт асоціації рівня NT-proBNP у плазмі з наявністю ЕКГ-ознак ГЛШ (діагностували у разі величини індексу Соколова-Лайона $>35 \text{ мм}$). Так, у пацієнтів з наявністю ГЛШ на ЕКГ ($n=65$), порівняно з групою без ГЛШ ($n=53$), спостерігали суттєве збільшення середнього рівня в плазмі (603,9 проти 475,4 нг/л, $p=0,03$ за t -критерієм) і % випадків з ВВ рівнем біомаркеру (33,3% проти 13,2%, $p=0,03$ за критерієм χ^2). Отримані дані наводять на думку, що наявність ГЛШ на ЕКГ, визначеної за індексом Соколова-Лайона, слід розглядати в якості маркера більш тяжких гемодинамічних порушень, і, відповідно, більш високого рівня NT-proBNP у плазмі, в пацієнтів з ГХ.

Крім того результати проведеного аналізу продемонстрували суттєве зменшення величини швидкості клубочкової фільтрації у групі з ВВ порівняно з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі (60,2 проти 67,2 мл/хв./1,73 м², $p=0,03$ за one-way ANOVA & LSD test) та тенденцію до збільшення середнього рівня біомаркеру в плазмі при наявності хронічної хвороби нирок (швидкість клубочкової фільтрації $<60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$) (541,5 проти 524,8 нг/л, $p>0,05$ за t -критерієм). Останні зміни ми також пояснювали більш тяжкими гемодинамічними, не виключено кардіоренальними порушеннями, в пацієнтів з ГХ

Таблиця 2. Основні фактори ризику та ознаки ураження органів-мішеней залежно від рівня NT-proBNP у плазмі.

Клінічні характеристики (n=118)		Рівні NT-proBNP у плазмі		
		ВН (n=29)	Пр (n=60)	ВВ (n=29)
Основні фактори ризику				
Ппульсовий артеріальний тиск	$> 60 \text{ мм рт. ст.}$, n=12	5 (41,7%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)
	Відсутній, n=106	24 (22,6%)	56 (52,8%)	26 (24,5%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Тютюно-паління	Наявне, n=16	2 (12,5%)	9 (56,3%)	5 (31,3%)
	Відсутнє, n=102	27 (26,5%)	51 (50,0%)	24 (23,5%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Ожиріння	Наявне, n=44	17 (38,6%)	19 (43,2%)	8 (18,2%)
	Відсутнє, n=74	12 (16,2%)	41 (55,4%)	21 (28,4%)
	p	0,02	p>0,05	p>0,05
IMT, кг/м ²		32,1±5,9	29,9±4,5	28,9±4,8
Цукровий діабет II типу	Наявний, n=18	4 (22,2%)	9 (50,0%)	5 (27,8%)
	Відсутній, n=100	25 (25,0%)	51 (51,0%)	24 (24,0%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Дисліпідемія	Наявна, n=101	26 (25,7%)	54 (53,5%)	21 (20,8%)
	Відсутня, n=17	3 (17,6%)	6 (35,3%)	8 (47,1%)
	p	p>0,05	p>0,05	0,06
Обтяжена серцево-судинна спадковість	Наявна, n=70	17 (24,3%)	38 (54,3%)	15 (21,4%)
	Відсутня, n=48	12 (25,0%)	22 (45,8%)	14 (29,2%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Інструментальні ознаки ураження органів-мішеней				
ГЛШ за ЕКГ	Наявна, n=65	12 (18,5%)	31 (47,7%)	22 (33,8%)
	Відсутня, n=53	17 (32,1%)	29 (54,7%)	7 (13,2%)
	p	p>0,05	p>0,05	0,03
ГЛШ за ЕхоКГ	Наявна, n=113	28 (24,8%)	57 (50,4%)	28 (24,8%)
	Відсутня, n=5	1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АЗС (басейни СА/АНК)	АЗС (басейни СА/АНК), n=55	14 (25,5%)	29 (52,7%)	12 (21,8%)
	Відсутні, n=63	15 (23,8%)	31 (49,2%)	17 (27,0%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Хронічна хвороба нирок	Наявна, n=52	12 (23,1%)	27 (51,9%)	13 (25,0%)
	Відсутня, n=66	17 (25,8%)	33 (50,0%)	16 (24,2%)
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-EPI		67,2±12,9	62,9±14,2	60,2±13,2

Примітки: IMT - індекс маси тіла; ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка; АЗС - атеросклеротичне захворювання судин; СА - сонна артерія; АНК - артерії нижніх кінцівок.

і хронічною хворобою нирок.

BNP в основному синтезується і секретується карді-

оміоцитами лівого шлуночка у відповідь на їх розтягнення через переваження тиском або збільшення об'єму шлуночка [2, 11]. Структура BNP є висококонсервативною серед різних видів, і міжвидові особливості полягають у варіабельності довжини та амінокислотного складу N-кінцевих і C-кінцевих хвостових ланцюгів [4]. BNP людини - це поліпептид із 32 амінокислот, що містить кільцеву структуру з 17 амінокислот із дисульфідним зв'язком, що з'єднує два залишки цистеїну [3]. Транскрипція мРНК BNP у клітинах міокарду, а також синтез і секреція білка BNP відбуваються вибуховим шляхом і швидко вивільняються в навколишні тканини після синтезу [8]. За патологічних умов нестабільна мРНК може швидко синтезувати попередник BNP із 134 амінокислот (pre-proBNP) і видаляти N-кінцевий сигнальний пептид із 26 амінокислот з утворенням BNP із 108 амінокислот (proBNP), із наступним розщепленням (за участі proBNP-конвертази, корину або фурину) до неактивного 76-амінокислотного NT-proBNP та активного 32-амінокислотного BNP [8]. Як біологічно активний BNP, так і NT-proBNP можна ідентифікувати в плазмі крові [25].

У ході проведеного нами дослідження було визначено залежність рівнів NT-proBNP при різних поєднаннях таких патологічних станів, як гіпертонічна хвороба, хронічна коронарна хвороба та фібриляція передсердь, а також за наявності ряду факторів ризику та ознак ураження органів-мішеней.

Частково, отримані нами дані підтверджуються даними наукової літератури. Так, у роботі L. Lewis et al. (2020) повідомлялося про зниження рівня сироваткового NT-proBNP у пацієнтів із ожирінням та серцевою недостатністю [10]. У дослідженні L. Huang et al. (2020) повідомлялося про зростання ризику розвитку гіперт-

рофії лівого шлуночка при зростанні NT-proBNP у плазмі крові [6]. K. Wang et al. (2020) повідомляли про зворотній кореляційний зв'язок між рівнями NT-proBNP та швидкістю клубочкової фільтрації [23]. Крім того, раніше було доведено наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями сироваткового NT-proBNP та функціональним класом захворювання за NYHA [19].

Отримані нами дані дозволяють краще розуміти патогенетичні ланки розвитку поєднаних кардіологічних патологічних станів, що відкриває перспективи для більш ранньої їх діагностики та прогнозування їх перебігу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У ході проведення дослідження була доведена залежність рівня NT-proBNP від тривалості гіпертензивного анамнезу, величини ФК стенокардії та ФК ХСН за NYHA. У той же час, була продемонстрована відсутність взаємозалежності рівня даного біомаркера з клінічним варіантом ФП та її характеристиками, такими як тривалість анамнезу, клас за EHRA та частота нападів.

2. Був підтверджений факт зниження рівня NT-proBNP у плазмі в разі аліментарно-конституційного ожиріння та збільшення ІМТ. Крім того, збільшення рівня даного біомаркера спостерігалось у випадку наявності за даними ЕКГ ГЛШ, визначеної за індексом Соколова-Лайона, а також у разі зменшення величини швидкості клубочкової фільтрації, розрахованої за формулою СКД-EPI.

У подальшому планується поглиблене вивчення структурно-функціонального стану міокарду пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та без хронічної коронарної хвороби залежно від рівнів NT-proBNP у плазмі.

Список посилань - References

- [1] Cao, Z., Jia, Y., & Zhu, B. (2019). BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [2] Clerico, A., Recchia, F. A., Passino, C., & Emdin, M. (2006). Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 290(1), 17-29. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00684.2005>
- [3] Daniels, L. B., & Maisel, A. S. (2007). Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(25), 2357-2368. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.021>
- [4] Grantham, J. A., Borgeson, D. D., & Burnett, J. C. Jr. (1997). BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *The American journal of physiology*, 272(4/2), 1077-1083. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1077>
- [5] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., ... & Thomas, G. N. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [6] Huang, L., Huang, L., Yu, J., Wu, X., & Zhao, J. (2020). An association between N-terminal pro-brain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. *Experimental and therapeutic medicine*, 19(5), 3259-3266. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8598>
- [7] Januzzi, J. L., Jr, Zannad, F., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., ... & Packer, M. (2021). Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(13), 1321-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.046>
- [8] Kerkela, R., Ulvila, J., & Magga, J. (2015). Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*, 4(10), e002423. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423>
- [9] Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., ... & Mahfoud, F. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

- [10] Lewis, L. K., Raudsepp, S. D., Prickett, T. C. R., Yandle, T. G., Pemberton, C. J., & Richards, A. M. (2020). ProBNP processing is decreased by obesity in patients with heart failure. *Annals of translational medicine*, 8(4), 135. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.81>
- [11] Maalouf, R., & Bailey, S. (2016). A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart failure reviews*, 21(5), 567-578. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9544-9>
- [12] Manito, N. (2022). New 2021 ESC/HFA heart failure guidelines. A practical comprehensive approach. *Revista espanola de cardiologia* (English ed.), 75(7), 548-551. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.02.006>
- [13] McCormack, T., Boffa, R. J., Jones, N. R., Carville, S., & McManus, R. J. (2019). The 2018 ESC/ESH hypertension guideline and the 2019 NICE hypertension guideline, how and why they differ. *European heart journal*, 40(42), 3456-3458. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz681>
- [14] Nwabuo, C. C., & Vasan, R. S. (2020). Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Current hypertension reports*, 22(2), 11. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1017-9>
- [15] Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifkova, R., Dominiczak, A. F., ... & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- [16] Rorth, R., Jhund, P. S., Yilmaz, M. B., Kristensen, S. L., Welsh, P., Desai, A. S., ... & McMurray, J. J. V. (2020). Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation. Heart failure*, 13(2), e006541. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541>
- [17] Saheera, S., & Krishnamurthy, P. (2020). Cardiovascular Changes Associated with Hypertensive Heart Disease and Aging. *Cell transplantation*, 29, 963689720920830. <https://doi.org/10.1177/0963689720920830>
- [18] Salah, K., Stienen, S., Pinto, Y. M., Eurlings, L. W., Metra, M., Bayes-Genis, A., ... & Kok, W. E. (2019). Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart* (British Cardiac Society), 105(15), 1182-1189. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314173>
- [19] Song, B. G., Jeon, E. S., Kim, Y. H., Kang, M. K., Doh, J. H., Kim, P. H., ... & Lee, J. K. (2005). Correlation between levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and degrees of heart failure. *The Korean journal of internal medicine*, 20(1), 26-32. <https://doi.org/10.3904/kjim.2005.20.1.26>
- [20] Su, L., Sun, L., & Xu, L. (2018). Review on the prevalence, risk factors and disease Management of Hypertension among floating population in China during 1990-2016. *Global health research and policy*, 3, 24. <https://doi.org/10.1186/s41256-018-0076-9>
- [21] Tackling, G., & Borhade, M. B. (2022). *Hypertensive Heart Disease*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [22] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 75(6), 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- [23] Wang, K., Ni, G., Wu, Q., Zhou, Y., Yao, W., Zhang, H., & Li, X. (2020). Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Glomerular Filtration Rate in Patients With Acute Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 123. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00123>
- [24] Xu, L., Chen, Y., Ji, Y., & Yang, S. (2018). Influencing factors of NT-proBNP level in heart failure patients with different cardiac functions and correlation with prognosis. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(6), 5275-5280. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6114>
- [25] Yamanouchi, S., Kudo, D., Endo, T., Kitano, Y., & Shinozawa, Y. (2010). Blood N-terminal proBNP as a potential indicator of cardiac preload in patients with high volume load. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 221(3), 175-180. <https://doi.org/10.1620/tjem.221.175>
- [26] Yoo, J., Grewal, P., Hotelling, J., Papamanoli, A., Cao, K., Dhaliwal, S., ... & Kalogeropoulos, A. P. (2021). Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. *ESC heart failure*, 8(5), 4278-4287. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13548>

VARIABILITY OF THE LEVEL OF THE N-TERMINAL FRAGMENT OF BRAIN NATRIURETIC PROPEPTIDE IN PLASMA IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH/AND WITHOUT CHRONIC CORONARY DISEASE

Ivanov V. P., Zakrevska M. M.

Annotation. The article presents the results of studying the variability of the level of the N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) in plasma in patients with hypertension with/and without chronic coronary disease. An open observational one-point randomized comparative study included 118 patients with stage II hypertension with/and without chronic coronary disease (stable angina pectoris I-III functional class). An additional criterion for inclusion in the main group was the presence of atrial fibrillation. All patients, in addition to general clinical examination, additionally determined the levels of NT-proBNP in the blood plasma. Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel (2016) and Statistica 12.0 (Statsoft, USA). Absolute values were presented as the average value of the indicator (Mean) $\pm$ standard deviation for the sample (SD, standard deviation). Comparison of mean values in groups was performed using one-way ANOVA & LSD test. The dependence of the NT-proBNP level on the duration of the hypertensive history, the value of the functional classes of angina pectoris of chronic heart failure was proven. At the same time, it was demonstrated the lack of interdependence of the level of this biomarker with the clinical variant of atrial fibrillation and its characteristics, such as the duration of the history, ENRA class and frequency of attacks. The fact of a decrease in the level of NT-proBNP in the plasma in the case of alimentary-constitutional obesity and an increase in the body mass index was confirmed. In addition, an increase in the level of this biomarker was observed in the case of presence of hypertrophy of the left ventricle according to the ECG data, as well as in the case of a decrease in the value of the glomerular filtration rate, calculated according to the CKD-EPI formula.

Keywords: hypertension, chronic coronary disease, atrial fibrillation, N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide, NT-proBNP, variability.