

УДК 616.12-008.46: 616-052

# Зміни рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від показників якості життя

В.П. Іванов, Ю.В. Савіцька

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду, якість життя, фізичний компонент здоров'я, психічний компонент здоров'я

N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – це важливий біомаркер хронічної серцевої недостатності (ХСН), який, з точки зору патофізіології, відображає тяжкість нейрогуморальних змін серцево-судинної системи і біомеханічного міокардіального стресу. Доведено, що рівень NT-proBNP у плазмі крові тісно корелює з тяжкістю перебігу ХСН і структурного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), функціональними параметрами міокарда та прогнозом пацієнтів. Сьогодні порушується питання про певну перспективу використання рівня NT-proBNP для моніторингу ефективності проведеної терапії ХСН та стратифікації пацієнтів за ступенем ризику несприятливих клінічних подій [1, 2, 4, 7–9].

Перспективним напрямком вивчення патофізіологічної ролі NT-proBNP є оцінка зв'язків рівня біомаркера з іншими інформативними параметрами, які відображають характер перебігу серцево-судинних захворювань. З цього приводу увага дослідників фокусується на проблемі якості життя (ЯЖ) як невід'ємної частини комплексної оцінки стану пацієнта та ефективності лікувально-профілактичних заходів [3].

Визначення зв'язку між рівнем NT-proBNP та параметрами ЯЖ у пацієнтів із ХСН є важливим і цікавим як з наукової, так і з практичної точки зору.

Мета роботи – оцінити вміст N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від рівня якості життя за даними опитувальників MHFLQ та SF-36.

## Матеріал і методи

Обстежено 113 хворих із ХСН II–III функціонального класу (ФК) за NYHA ішемічної та гіпертензивної етіології зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ: 81 (71,7 %) чоловіка і 32 (28,3 %) жінок віком 45–74 роки (у середньому (60,20±0,74) року).

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: ХСН II–III ФК за NYHA зі зниженою (< 45 %) ФВ ЛШ; ішемічна та гіпертензивна етіологія ХСН; вік ≤ 75 років; інформаційна згода пацієнта на участь у дослідженні. Вікове обмеження для залучення пацієнтів у дослідження зумовлене труднощами самостійного заповнення опитувальників оцінки ЯЖ, а також низькою прогностичною цінністю результатів анкетування в осіб віком > 75 років [3].

Критеріями вилучення з дослідження були: вік > 75 років; ХСН із ФВ ЛШ ≥ 45 % за даними ехокардіографічного дослідження; ХСН як наслідок кардіоміопатії, міокардиту, вад серця; ХСН I або IV ФК за NYHA згідно з чинними рекоменда-

ціями [6]; перенесений гострий інфаркт міокарда або інсульт упродовж останніх 3 міс; синоатріальна й атріовентрикулярна блокади 2–3-го ступеня, імплантований штучний водій ритму або потреба в його імплантації; тяжкі коморбідні стани та психоневрологічні розлади; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Хворих розділили на клінічні групи за такими показниками ЯЖ:

– сума балів за опитувальником MHFLQ (показник має зворотний зв'язок з ЯЖ);

– фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) за опитувальником SF-36 (інтегральний показник, розрахований як сума балів, має прямий зв'язок з ЯЖ);

– психічний компонент здоров'я (ПКЗ) за опитувальником SF-36 (інтегральний показник, розрахований як сума балів, має прямий зв'язок з ЯЖ) [3].

За допомогою методу варіаційної статистики виділено три градації змін наведених показників у цілому в обстеженій групі (n=113), які трактували як відносно низький (ВН), відносно задовільний (ВЗ) і відносно високий (ВВ) рівень показника. ВН рівень визначали як  $\leq 25$ -й перцентиль значення показника в разі прямого і як  $\geq 75$ -й перцентиль – у разі зворотного зв'язку відповідно; ВВ – як  $\geq 75$ -й перцентиль у разі прямого і як  $\leq 25$ -й перцентиль – у разі зворотного зв'язку відповідно. ВЗ рівень показника – (25-й перцентиль + 1) – (75-й перцентиль – 1).

Таким чином, сформовано такі клінічні групи хворих:

– за сумою балів (MHFLQ): 1-ша група – пацієнти з ВН ЯЖ ( $\geq 61$  бал), 2-га – з ВЗ ЯЖ (60–41 бал), 3-тя – з ВВ ЯЖ ( $\leq 40$  балів);

– за величиною ФКЗ (SF-36): 1-ша група – пацієнти з ВН ФКЗ ( $\leq 29$  балів), 2-га – з ВЗ ФКЗ (30–35 балів), 3-тя – з ВВ ФКЗ ( $\geq 36$  балів);

– за величиною ПКЗ (SF-36): 1-ша група – пацієнти з ВН ПКЗ (показник  $\leq 44$  бали), 2-га – з ВЗ ПКЗ (45–63 бали), 3-тя – з ВВ ПКЗ ( $\geq 64$  бали).

Рівень NT-proBNP у плазмі крові визначали на імуноферментному аналізаторі-фотометрі Labline 020 з використанням наборів Biomedica (Австрія).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica 12.0 згідно з рекомендаціями [5]. Кількісні показники представлено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й перцентилі), категорійні – як кількість випадків та

частка. Відносні величини порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ , кількісні величини незалежних вибірок – за критерієм Крускала – Уолліса, із застосуванням аналізу ANOVA.

## Результати та їх обговорення

Результати лабораторного дослідження свідчили, що рівень NT-proBNP в обстеженій вибірці (n=113) становив 904–3836 пг/мл (у середньому (1977,5 $\pm$ 88,8) пг/мл; медіана – 1934; інтерквартильний розмах – 1409 і 2134 пг/мл). Згідно з цими даними виділено три градації рівня маркера: низький рівень –  $< 1930$  пг/мл, середній рівень – 1930–2130 пг/мл і високий рівень –  $> 2130$  пг/мл. Розподіл хворих за виділеними градаціями виявив суттєве переважання у вибірці пацієнтів з низьким рівнем біомаркера ( $< 1930$  пг/мл), що статистично значуще відрізнялося від інших градацій (відповідно 49,6 проти 24,8 і 25,6 %;  $P < 0,0001$ ).

Аналіз рівня NT-proBNP залежно від ЯЖ за опитувальником MHFLQ свідчив про певну асоціацію рівня біомаркера з показниками ЯЖ, що характеризувалося суттєво вищим рівнем NT-proBNP у хворих із ВН ЯЖ порівняно з пацієнтами з ВЗ та ВВ ЯЖ (відповідно 2552 проти 1880 і 1650 пг/мл;  $P < 0,009$ ). Таким чином, отримані дані показали, що ВН ЯЖ за опитувальником MHFLQ певною мірою асоційована із суттєво вищими рівнями NT-proBNP.

Своєю чергою результати розподілу хворих з різними рівнями NT-proBNP залежно від ЯЖ за опитувальником MHFLQ (рис. 1) свідчили, що в групі з ВН ЯЖ суттєво переважали пацієнти з високим ( $> 2130$  пг/мл) рівнем біомаркера (відповідно 51,6 проти 22,6 і 25,8 %;  $P < 0,04$ ). Водночас у групах з ВЗ та ВВ ЯЖ переважали хворі з низьким рівнем NT-proBNP (відповідно 48,7 проти 30,8 і 20,5 % та 67,4 проти 20,9 і 11,6 %;  $P < 0,01$ ).

З іншого боку, порівняльний аналіз між групами виявив суттєве зменшення частоти реєстрації осіб із низьким рівнем NT-proBNP і, відповідно, переважання хворих з високим рівнем маркера в групі з ВН ЯЖ порівняно з групами з ВЗ та ВВ ЯЖ ( $P < 0,05$ ).

Аналіз рівня NT-proBNP залежно від величини ФКЗ за опитувальником SF-36 показав прогресивне зменшення величини показника від групи з ВН до групи з ВВ ФКЗ (2224, 1930 і 1692 пг/мл відповідно), статистично значуща різниця – лише між групами з ВН та ВВ ФКЗ ( $P = 0,008$ ).

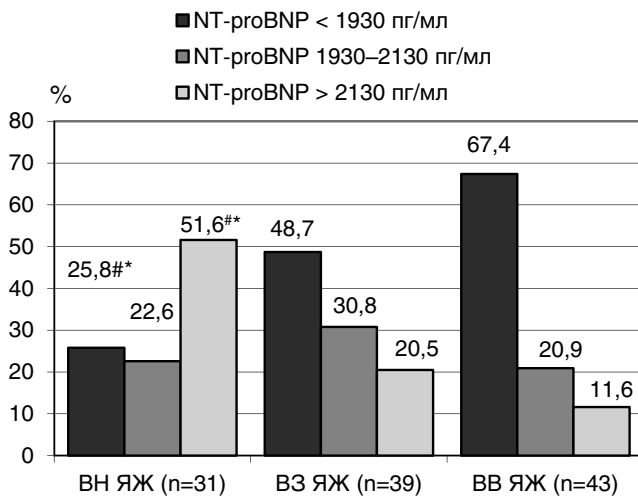


Рис. 1. Рівні NT-proBNP у пацієнтів із ХСН залежно від якості життя за опитувальником MHFLQ. Різниця показників за критерієм  $\chi^2$  статистично значуща порівняно з такими: # – у групі з ВЗ ЯЖ; \* – у групі з ВВ ЯЖ ( $P < 0,05$ ).

За результатами аналізу рівня NT-proBNP залежно від величини ФКЗ за опитувальником SF-36 (рис. 2) не відзначено суттєвих відмінностей щодо розподілу на різні рівні маркера в групі з ВН ФКЗ ( $P > 0,05$ ). Водночас у групах з ВЗ та ВВ ФКЗ спостерігали суттєво вищу частоту реєстрації низького рівня NT-proBNP (51,4 проти 24,3 і 24,3 % та 62,5 проти 25,0 і 12,5 % відповідно;  $P < 0,03$ ). З іншого боку, результати міжгрупового аналізу показали суттєве збільшення частоти реєстрації випадків з високим рівнем NT-proBNP і, відповідно, зменшення випадків з низьким рівнем маркера в групі з ВН ФКЗ порівняно з ВВ ФКЗ (відповідно 36,8 проти 62,5 % і 36,4 проти 12,5 %;  $P < 0,05$ ). Отже, отримані дані свідчать про значущу різницю щодо рівнів NT-proBNP у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з ВН і ВВ ФКЗ, визначеною за опитувальником SF-36.

Інтерес клініцистів останнім часом викликає оцінка психологічного стану пацієнтів, що пов'язано із суттєвим впливом різних психоневрологічних порушень на перебіг серцево-судинних захворювань, у тому числі і ХСН. Так, результати аналізу середнього рівня NT-proBNP залежно від величини ПКЗ за опитувальником SF-36 показали прогресивне зменшення рівня біомаркера від групи ВН до групи ВВ ПКЗ (2221, 1889 та 1714 пг/мл відповідно), статистично значуща різниця, як і для ФКЗ, – лише між групами з ВН та ВВ ПКЗ ( $P = 0,02$ ).

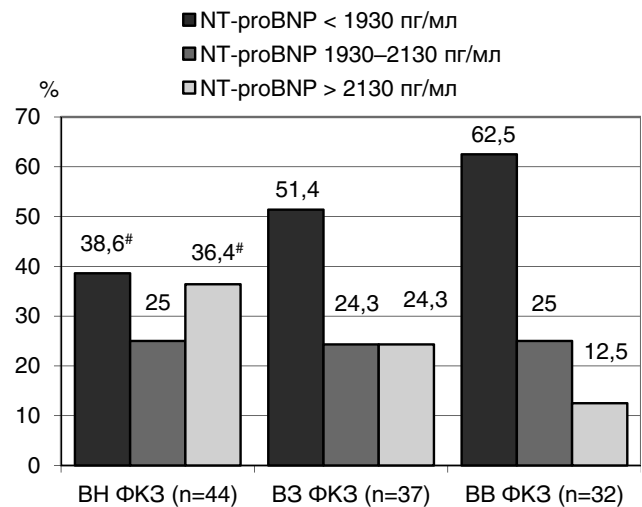


Рис. 2. Рівні NT-proBNP у пацієнтів із ХСН залежно від фізичного компонента здоров'я за опитувальником SF-36. # – різниця показників за критерієм  $\chi^2$  статистично значуща порівняно з такими в групі з ВВ ФКЗ ( $P < 0,05$ ).

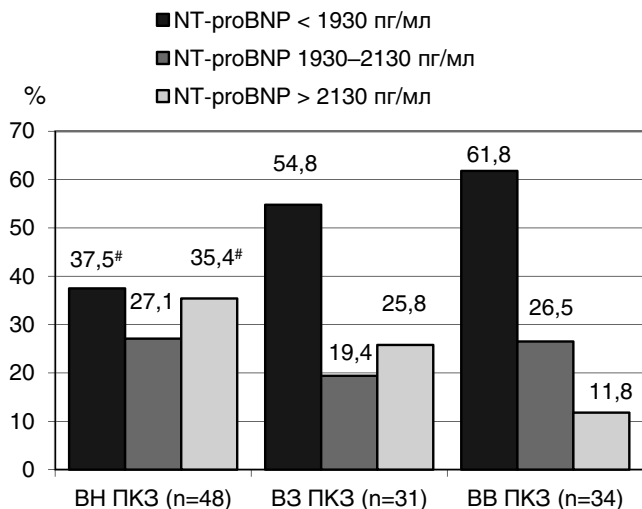


Рис. 3. Рівні NT-proBNP у пацієнтів із ХСН залежно від психічного компонента здоров'я за опитувальником SF-36. # – різниця показників за критерієм  $\chi^2$  статистично значуща порівняно з такими в групі з ВВ ПКЗ ( $P < 0,04$ ).

Результати розподілу різних рівнів NT-proBNP залежно від величини ПКЗ за опитувальником SF-36 (рис. 3) свідчили про аналогічні закономірності, які встановлено і для ФКЗ. Так, аналіз рівнів NT-proBNP у хворих з ВН ПКЗ не виявив суттєвих розбіжностей ( $P > 0,05$ ), тоді як у групах з ВЗ та ВВ ПКЗ переважали пацієнти з низьким рівнем NT-proBNP (відповідно 54,8 проти 19,4 і 25,8 % та 61,8 проти 26,5 і 11,8 %;  $P < 0,03$ ).

Аналіз показав суттєве зменшення частоти реєстрації випадків з низьким рівнем NT-proBNP і, відповідно, збільшення частоти випадків з високим рівнем маркера в групі з ВН порівняно з групою з ВВ ПКЗ (відповідно 37,5 проти 61,8 % та 35,4 проти 11,8 %;  $P < 0,04$ ). Таким чином, отримані дані, як і в попередніх випадках, вказують на значущу різницю щодо рівня NT-proBNP у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ між групами з ВН і ВВ ПКЗ, визначеними за опитувальником SF-36. Своєю чергою привертає увагу певна асоціація рівнів NT-proBNP з ФКЗ і ПКЗ, визначених за опитувальником SF-36, у пацієнтів з ХСН.

## Висновки

1. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу за NYHA ішемічної та гіпертензивної етіології зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду становить 904–3836 пг/мл (у середньому  $(1977,5 \pm 88,8)$  пг/мл; медіана – 1934; інтерквартильний розмах – 1409 і 2134 пг/мл).

2. Рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу за NYHA ішемічної та гіпертензивної етіології зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка асоційований з якістю життя за опитувальником MHFLQ та фізичним і психічним компонентами здоров'я за опитувальником SF-36.

3. Статистично значущу різницю щодо рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду виявлено для пацієнтів із відносно низькою якістю життя за опитувальником MHFLQ (з одного боку) та відносно задовільною і відносно високою якістю життя (з

другого боку). Статистично значущу різницю щодо рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду виявлено в пацієнтів із відносно низькими і відносно високими фізичним і психічним компонентами здоров'я за опитувальником SF-36.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проект дослідження, редагування статті – В.І.; збір та оброблення матеріалу, статистичне оброблення даних, написання тексту – Ю.С.*

## Література

1. Березин А.Е. Биомаркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы // Серцева недостатність.– 2013.– № 3.– С. 71–73.
2. Березин А.Е., Кремзер А.А. Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 5.– С. 88–96.
3. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть I // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 12–16.
4. Гаврилова О., Колесник М., Законь К. Роль мозкового натрийуретического пептиду (BNP) та NT-pro-мозкового натрийуретического пептиду (NT-proBNP) в діагностиці серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії // Укр. журн. нефрології та діалізу.– 2012.– № 1.– С. 63–69.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.– М.: МедиаСфера, 2006.– 312 с.
6. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України // Серцева недостатність.– 2012.– № 3.– С. 60–96.
7. Bosselmann H., Egstrup M., Rossing K. et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 170 (2).– P. 202–207.
8. Lopez-Sendon J. To BNP or not to BNP // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (32).– P. 2498–2500.
9. Mehra M., Uber A., Walther D. et al. Gene expression profiles and B-type natriuretic peptide elevation in heart transplantation: more than a hemodynamic marker // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 1-21–1-26.

Надійшла 21.09.2016 р.

## Изменения уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от показателей качества жизни

В.П. Иванов, Ю.В. Савицкая

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова*

**Цель работы** – определить уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в зависимости от уровня качества жизни (КЖ) по данным опросников MHFLQ и SF-36.

**Материал и методы.** Обследовано 113 больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA ишемической и гипертензивной этиологии со сниженной (< 45 %) ФВЛЖ. Возраст пациентов – 45–74 года (в среднем  $60,20 \pm 0,74$  года). В основу выделения различных клинических групп были взяты показатели КЖ: сумма баллов по опроснику MHFLQ, физический (ФКЗ) и психический (ПКЗ) компоненты здоровья по опроснику SF-36. Уровень NT-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** Уровень NT-proBNP в выборке составлял 904–3836 пг/мл (в среднем  $1977,5 \pm 88,8$  пг/мл). В группе с относительно низким (ОН) КЖ по опроснику MHFLQ содержание NT-proBNP и количество пациентов с его высоким уровнем ( $> 2130$  пг/мл) превышают соответствующие показатели в группах с относительно удовлетворительным (ОУ) и относительно высоким (ОВ) КЖ: соответственно 2552 по сравнению с 1880 и 1650 пг/мл ( $P < 0,009$ ) и 51,6 по сравнению с 22,6 и 25,8 % ( $P < 0,04$ ). Содержание NT-proBNP и доля пациентов с уровнем NT-proBNP  $> 2130$  пг/мл в группах с ОН ФКЗ и ПКЗ по сравнению с соответствующими показателями в группах с ОВ ФКЗ и ПКЗ были выше ( $P < 0,05$ ).

**Выводы.** У пациентов с ХСН II–III ФК по NYHA со сниженной ФВЛЖ уровень NT-proBNP связан с КЖ по опроснику MHFLQ, а также с ФКЗ и ПКЗ по SF-36. Статистически значимые различия уровня NT-proBNP определены для пациентов с ОН КЖ по опроснику MHFLQ (с одной стороны) и ОУ и ОВ КЖ (с другой стороны). Статистически значимые различия уровня NT-proBNP выявлены у пациентов с ОН и ОВ ФКЗ и ПКЗ по опроснику SF-36.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, качество жизни, физический компонент здоровья, психический компонент здоровья.

## Changes of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure depending of quality of life parameters

V.P. Ivanov, Yu.V. Savitska

*M.I. Pyrogov Vinnytsya National Medical University, Ukraine*

**The aim** – to determine the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with systolic chronic heart failure (CHF) depending on quality of life (QoL) parameters by MHFLQ and SF-36 questionnaires.

**Material and methods.** There were examined 113 patients aged  $60.20 \pm 0.74$  years with systolic CHF of ischemic and hypertensive etiology. Depending on QoL indicators (total score by MHFLQ, physical (PH) and mental (MH) component of SF-36 questionnaire) the patients were divided into groups with relatively low (RL), relatively satisfactory (RS) and relatively high (RH) levels of QoL. The serum level of NT-proBNP was determined by ELISA.

**Results.** Levels of NT-proBNP ranged from 904 to 3836 pg/ml (in average –  $1977.5 \pm 88.8$  pg/ml). Analysis of the level of NT-proBNP depending on QoL by MHFLQ showed that in the group of RL (total score  $\geq 61$ ) QoL the level of biomarker and the number of patients with high level ( $> 2130$  pg/ml) of NT-proBNP are higher than in groups with relatively satisfactory (60-41 points) and relatively high ( $\leq 40$  points) QoL (2552 pg/ml versus 1880 and 1650 pg/ml, respectively,  $P < 0.009$  and 51.6 % against 22.6 % and 25.8 %, respectively,  $P < 0,04$ ). Similarly the level of NT-proBNP was related to QoL by SF-36 questionnaire.

**Conclusions.** It was shown that in patients with systolic HF II-III NYHA class of ischemic and hypertensive etiology level of NT-proBNP was, to some extent, associated with QoL by MHFLQ, PH and MH by SF-36 questionnaire.

**Key words:** chronic heart failure, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, quality of life, physical health, mental health.