

Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в чоловіків

Я. О. Антонюк^{id A,B,C,D}, А. Ф. Гуменюк^{id C,E}, Ю. П. Пашкова^{id B,C}, О. О. Сакович^{id C,E},
В. М. Жебель^{id *A,F}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити діагностичну інформативність мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) при діастолічній дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) та початкових стадіях хронічної серцевої недостатності (ХСН) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у чоловіків.

Матеріали та методи. Обстежили 211 чоловіків: 79 осіб без ознак серцево-судинних захворювань – група контролю; 62 особи з ГХ II і ХСН не вище ніж I ФК за NYHA увійшли до першої основної групи; 70 чоловіків із ГХ II у поєднанні з ЦД 2 і ХСН I–II ФК – до другої основної групи дослідження. Концентрацію МНУП у плазмі крові визначали методом ІФА. Обстеження передбачало визначення HbA1c, ліпідного профілю крові, ЕхоКГ. Математичне опрацювання виконали, використовуючи стандартний статистичний пакет Statistica 6.1.

Результати. Плазмові рівні МНУП за умов коморбідності ГХ II та ЦД 2 вірогідно вищі ($102,18 \pm 4,18$ пг/мл), ніж у хворих на ГХ без ЦД ($77,40 \pm 2,85$ пг/мл) та в осіб без серцево-судинних захворювань ($21,74 \pm 0,59$ пг/мл) ($p < 0,00001$). За результатами регресійного аналізу, в пацієнтів із ГХ II рівень МНУП пов'язаний зі змінами параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки, а в коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 – ще й з показниками системної гемодинаміки та величиною маси тіла. МНУП як маркер ХСН при рекомендованому межовому рівні (35 пг/мл) у хворих на ГХ II та ЦД 2 характеризується чутливістю 98,57 % і специфічністю 55,32 %. Визначили межові рівні МНУП, що мають вищу специфічність для ранньої діагностики ХСН за умов коморбідності ГХ II із ЦД 2 і ожиріння.

Висновки. МНУП як ранній маркер ДД ЛШ і початкових стадій ХСН при рекомендованому межовому рівні за умов коморбідності ГХ II і ЦД 2 у чоловіків має недостатньо високу специфічність. У разі виникнення цих патологічних станів визначені межові рівні МНУП можна використовувати як орієнтовні сурогатні маркери ранньої діагностики ХСН під час скринінгових обстежень для визначення осіб, які потребують ЕхоКГ дообстеження, та у випадках неможливості здійснення ЕхоКГ.

Ключові слова:

мозковий натрійуретичний пептид, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 627-636

*E-mail: vadyim1959@gmail.com

The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Ya. O. Antoniuk, A. F. Humeniuk, Yu. P. Pashkova, O. O. Sakovych, V. M. Zhebel

The aim of the work is to investigate the diagnostic informativeness of brain natriuretic peptide (BNP) in men with left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) and initial stages of chronic heart failure (CHF) in comorbid stage 2 essential hypertension (EH 2) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. We examined 211 men. 79 people without signs of cardiovascular disease were assigned to a control group. 62 patients with EH 2 and CHF no higher than NYHA functional class (FC) I were included in the 1st, and 70 men with EH 2 combined with T2DM and CHF FC I–II formed the 2nd main study group. The plasma concentration of BNP was measured by ELISA. The examination included the determination of HbA1c, blood lipid profile, echocardiography. The mathematical processing was performed using the standard statistical package Statistica 6.1.

Results. Plasma levels of BNP in comorbid EH 2 and T2DM were significantly higher (102.18 ± 4.18 pg/ml) than those in patients with EH without T2DM (77.40 ± 2.85 pg/ml) and in subjects without cardiovascular diseases (21.74 ± 0.59 pg/ml) ($P < 0.00001$). According to the regression analysis, the level of BNP was associated with changes in parameters of intracardiac hemodynamics in patients with EH 2. In patients with comorbid EH 2 and T2DM, the level of BNP was also associated with indicators of systemic hemodynamics and body weight. BNP as a marker of CHF at the recommended borderline level (35 pg/ml) in patients with EH 2 and T2DM was characterized by a sensitivity of 98.57 % and specificity of 55.32 %. The BNP borderline levels with higher specificity were determined for early diagnosis of CHF in EH 2 with T2DM and obesity comorbidities.

Conclusions. BNP, as an early marker of LV DD and the initial stages of CHF at the recommended borderline level in men with comorbid EH 2 and T2DM does not have sufficiently high specificity. In these pathological conditions, the determined borderline levels of BNP can be used as indicative surrogate markers for early diagnosis of CHF during screening with the view to identify persons for further echocardiographic additional examination and in cases where echocardiography is not possible.

Key words:

brain natriuretic peptide, essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, heart failure.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 627-636

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 627-636

Диагностическая ценность определения мозгового натрийуретического пептида при коморбидном течении гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа у мужчин

Я. А. Антонюк, А. Ф. Гуменюк, Ю. П. Пашкова, Е. А. Сакович, В. Н. Жебель

Цель работы – исследовать диагностическую информативность мозгового натрийуретического пептида (МНУП) при диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) и начальных стадиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) при коморбидном течении гипертонической болезни II стадии (ГБ II) и сахарного диабета 2 типа (СД 2) у мужчин.

Материалы и методы. Обследовали 211 мужчин: 79 человек без признаков сердечно-сосудистых заболеваний составили группу контроля; 62 человека с ГБ II и ХСН не выше I ФК по NYHA вошли в первую основную группу; 70 мужчин с ГБ II в сочетании с СД 2 и ХСН I-II ФК – во вторую основную группу исследования. Концентрацию МНУП в плазме крови определяли методом ИФА. Обследование включало определение НbA1c, липидного профиля крови, ЭхоКГ. Математическую обработку выполнили с использованием стандартного статистического пакета Statistica 6.1.

Результаты. Плазменные уровни МНУП при коморбидном течении ГБ II и СД 2 достоверно выше ($102,18 \pm 4,18$ пг/мл), чем у больных с ГБ без СД ($77,40 \pm 2,85$ пг/мл) и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний ($21,74 \pm 0,59$ пг/мл) ($p < 0,00001$). Согласно регрессионного анализа, у пациентов с ГБ II уровень МНУП связан с изменениями параметров внутрисердечной гемодинамики, а у коморбидных больных с ГБ II и СД 2 – еще и с показателями системной гемодинамики и величиной массы тела. МНУП как маркер ХСН при рекомендуемом пограничном уровне (35 пг/мл) у больных с ГБ II и СД 2 характеризуется чувствительностью $98,57\%$ и специфичностью $55,32\%$. Определены граничные уровни МНУП, имеющие более высокую специфичность для ранней диагностики ХСН в условиях коморбидности ГБ II с СД 2 и ожирением.

Выводы. МНУП как ранний маркер ДД ЛЖ и начальных стадий ХСН при рекомендуемом пограничном уровне в условиях коморбидности ГБ II и СД 2 у мужчин имеет недостаточно высокую специфичность. При указанных патологических состояниях определенные пограничные уровни МНУП могут быть использованы как ориентировочные суррогатные маркеры ранней диагностики ХСН при проведении скрининговых обследований для определения пациентов, нуждающихся в ЭхоКГ дообследовании, и в случаях невозможности осуществления ЭхоКГ.

Рання діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) як неминучого фіналу майже всіх серцево-судинних захворювань – основна детермінанта підвищення виживаності та якості життя коморбідних хворих [1]. Своєчасна діагностика й удосконалення індивідуальної стратегії превенції ХСН дадуть змогу уникнути обтяження функціонального класу й запобігти декомпенсації серцевої недостатності. У зв'язку з цим останніми роками Європейська спілка кардіологів, Всеукраїнська асоціація кардіологів України та фахівці з серцевої недостатності для встановлення первинного діагнозу ХСН пропонують використання біомаркерів, універсальним представником яких є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) і його неактивний попередник NT-proBNP [2–4]. В основі цих рекомендацій – численні дослідження, що здійснені у різних регіонах світу, з використання МНУП у разі розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ), яка ускладнена ХСН. Визначили низку потенційних причин, крім міокардіального розтягнення та гіпертрофії серця, що можуть спричинити зміни концентрації біомаркерів і мають бути враховані під час оцінювання, – цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) та ожиріння.

Оскільки МНУП – прямий антагоніст РААС – бере участь не лише в регуляції кров'яного тиску й об'єму крові, але й у контролі ліполізу в жирових клітинах людини, обговорюють питання щодо його здатності показувати ще й патогенетичні особливості енергетичного обміну при метаболічних захворюваннях [5,6].

Враховуючи поширеність ГХ і ЦД 2, їхнє взаємне обтяження з розвитком ХСН вважають найнесприятливішим у контексті серцево-судинної захворюваності та смертності, потребує особливої уваги з боку лікарів [7]. Саме тому не зменшується інтерес до вивчення сироваткових рівнів МНУП у коморбідних хворих на ГХ II і ЦД

2 як маркерів первинного діагнозу ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), визначення ризику маніфестації серцевої недостатності (СН), як-от діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ).

Низка авторів наголошують на відсутності єдиної думки щодо діагностичних межових рівнів МНУП, що призвело до неоднорідних критеріїв залучення у великі клінічні випробування та могло вплинути на їхні результати. Необхідні наступні дослідження щодо діагностичних рівнів МНУП у пацієнтів із ХСН і ДД ЛШ, зокрема за умов поєданого перебігу ГХ і ЦД 2 [8].

Згідно з інформацією авторитетних світових джерел, інтерпретація рівня МНУП має врахувати залежність не тільки від серцевих, але й екстракардіальних детермінантних факторів, одним з яких є стать [9,10].

Значення МНУП у жінок більше навіть без серцево-судинних захворювань або виявлених структурних змін серця. Частково це можна пояснити особливостями їхнього естрогенного статусу, однак потребує продовження досліджень [11,12]. Саме тому, що гендерні відмінності в прогнозуванні ризику ХСН із застосуванням серцевих біомаркерів вивчені недостатньо і можуть ускладнювати їхню клінічну інтерпретацію, групи обстеження необхідно визначати залежно від статі для ретельного аналізу [13,14].

Мета роботи

Дослідити діагностичну інформативність мозкового натрійуретичного пептиду при діастолічній дисфункції лівого шлуночка та початкових стадіях хронічної серцевої недостатності за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії та цукрового діабету 2 типу у чоловіків.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 211 чоловіків віком від 45 до 68 років (середній вік – $54,87 \pm 0,89$ року). Пацієнти перебували на лікуванні в стаціонарних відділеннях Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України або були під амбулаторним спостереженням у цьому закладі. Усі залучені особи дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтам здійснили комплексне клініко-анамнестичне, антропометричне та лабораторно-інструментальне обстеження, на підставі якого встановили діагноз ГХ, ДД ЛШ і ХСН відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації кардіологів із діагностики та лікування АГ та ХСН [15–17].

Верифікацію діагнозу ЦД 2 виконали за критеріями ВООЗ (2012) та згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2» [18].

Хворих поділили на 3 групи, що репрезентативні за віком. У контрольну групу включили 79 чоловіків у яких за результатами об'єктивного та загально-клінічного обстеження не виявили патологічні зміни з боку органів кровообігу та ендокринної системи. У першу основну групу включили 62 особи із ГХ II стадії та ХСН не вище ніж I ФК за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Другу основну групу утворили 70 чоловіків із ГХ II стадії в поєднанні з ЦД 2 середнього ступеня важкості. 3-поміж них у 58 (82,86 %) осіб діагностували ХСН на рівні I, а у 12 (17,14 %) – на рівні II ФК за NYHA. Усі хворі на ХСН мали збережену фракцію викиду. Перебіг ЦД 2 у 61 особи (87,14 %) контрольований.

Обов'язкові критерії залучення в основні групи: верифікований діагноз ГХ II стадії 1–3 ступенів, відсутність в анамнезі та медичній документації відомостей про інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів, анамнестичних вказівок на ішемічну хворобу серця (ІХС), розвиток якої передував виникненню ГХ. 48 чоловіків 2 основної групи мали супутній діагноз ІХС у формі дифузного кардіосклерозу, який встановлений через 1–4 роки після основного діагнозу ГХ II.

Критерії виключення: симптоматичний характер АГ, наявність важкої ХСН (III–IV ФК за NYHA) зі зниженою ФВ ЛШ (<40 %), ЦД 1 типу, декомпенсації ЦД 2, інсулінотерапії, діабетичної нефропатії 4–5 ст., хронічної хвороби нирок недиабетичного походження, печінкової недостатності, хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми, набутих вад серця, новоутворень, хвороб системи крові, супутніх запальних та ендокринних захворювань, крім ЦД 2.

Усі хворі на ГХ отримували відповідну антигіпертензивну терапію. На момент залучення в дослідження пацієнти з ЦД 2 отримували цукрознижувальні препарати перорально, основний – метформін в індивідуально обраних дозах для досягнення оптимальної концентрації глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Концентрацію МНУП у плазмі крові обстежених визначали методом ІФА в лабораторії лікувально-діагностичного центру ПМП «Центр-В» (м. Вінниця),

використовуючи стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США).

Лабораторне обстеження передбачало дослідження глікемії натще і через 2 години після їди, рівня HbA1c, ліпідного профілю крові: загальної холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНЦ) та високої щільності (ЛПВЩ). Дослідження виконали за допомогою біохімічного аналізатора KONE «Specific basic», застосовуючи ферментативні методики з холестерол-оксидазою для ЗХС і ліпопротеїдліпазою для ТГ. ХС ЛПВЩ визначали методикою з осадженням хлористим марганцем. Рівень HbA1c встановили імунотурбідиметричним методом.

Ступінь інсулінорезистентності (ІР) оцінили за індексом ІР (ТГ/ХС ЛПВЩ), однією з рекомендованих моделей у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 [19]. Функцію нирок оцінювали на підставі визначення добової протеїнурії, вмісту в сироватці крові креатиніну, підрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ.

Для визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки виконали ехокардіографічне обстеження на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). Критерієм гіпертрофії ЛШ вважали масу ЛШ/зріст^{2,7} >50 г/м^{2,7} для чоловіків за рекомендаціями Європейської кардіологічної асоціації з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [15]. Діагностичну функцію ЛШ оцінювали відповідно до чинних рекомендацій за допомогою імпульсної доплерокардіографії [20,21]. Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ).

ІХС виключали, оцінюючи претестову ймовірність захворювання, за рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (2013) [22]. Пацієнтам, які мали скарги на болі в серці, що не типові для стенокардії та виникли після розвитку ГХ, виконували навантажувальний тест на велоергометрі «VKK-12» (Україна).

У дослідження не залучали осіб з ішемічними змінами на ЕКГ і порушеннями серцевого ритму, за винятком хворих із дифузними змінами в міокарді шлуночків і порушеннями внутрішньошлуночкової провідності, яких на тлі ГХ II вважали такими, які мають ІХС, дифузний кардіосклероз.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6.1 (ліцензійний № ВХХR901E245722FA). Розраховували первинні статистичні показники, виявили відмінності між групами за статистичними ознаками, здійснили аналіз чотирипільних таблиць, покроковий множинний регресійний аналіз, дискримінантний аналіз.

Вибірка, яку дослідили, мала нормальний розподіл (за результатами якісного та кількісного аналізу з використанням критеріїв нормальності). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вимірювань. Відношення шансів (ВШ) розраховували за допомогою онлайн-калькулятора «Випадок – контроль» (<http://medstatistic.ru/>). ВШ на рівні 1 оцінювали як відсутність асоціації, ВШ >1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), ВШ <1 – як негативну асоціацію (знижений

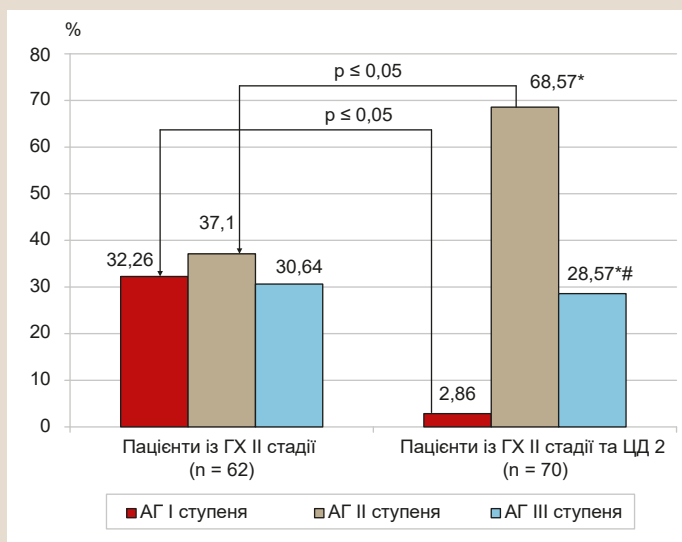


Рис. 1. Ступені АГ у чоловіків з основних клінічних груп, %.

*: різниця показників вірогідна порівняно з АГ I ступеня, #: різниця показників вірогідна порівняно з АГ II ступеня в межах однієї групи дослідження (p ≤ 0,05).

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники груп обстеження (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 79)	Пацієнти з ГХ 2 (n = 62)	Пацієнти з ГХ та ЦД 2 (n = 70)	p ≤ 0,05
Тривалість ГХ, роки	–	9,02 ± 0,78	7,84 ± 0,04	–
Тривалість ЦД 2, роки	–	–	5,67 ± 0,23	–
Креатинін, ммоль/л	86,22 ± 1,33	86,82 ± 1,72	97,00 ± 0,77	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
МНУП, пг/мл	21,74 ± 0,59	77,40 ± 2,85	102,18 ± 4,18	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
ІМТ, кг/м ²	24,74 ± 0,22	26,16 ± 0,39	31,37 ± 0,47	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
Рівень ЗХС, ммоль/л	4,81 ± 0,04	5,85 ± 0,06	4,43 ± 0,16	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
Рівень ТГ, ммоль/л	1,56 ± 0,02	1,91 ± 0,05	2,05 ± 0,15	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,48 ± 0,06	3,92 ± 0,07	2,55 ± 0,14	p ₂₋₁ #, p ₃₋₂ #
Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,62 ± 0,03	1,06 ± 0,04	0,95 ± 0,05	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
Індекс ІР (ТГ/ХС ЛПВЩ), ум. од.	0,99 ± 0,03	2,14 ± 0,16	2,45 ± 0,20	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
КДР, см	4,42 ± 0,03	4,94 ± 0,05	5,02 ± 0,06	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
КСР, см	2,86 ± 0,03	3,30 ± 0,05	3,31 ± 0,07	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
ТЗСЛШ, см	0,94 ± 0,01	1,20 ± 0,02	1,27 ± 0,02	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
ТМШП, см	0,93 ± 0,01	1,21 ± 0,02	1,31 ± 0,02	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
ВТС, ум. од.	0,42 ± 0,003	0,49 ± 0,01	0,52 ± 0,01	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ *
іММЛШ, г/м ²	79,73 ± 1,73	138,30 ± 4,07	143,87 ± 3,82	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
іГЛШ, г/м ^{2,7}	30,81 ± 0,85	61,40 ± 1,79	69,63 ± 2,12	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
КДО, мл	89,08 ± 1,51	115,76 ± 2,51	120,84 ± 3,54	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
КСО, мл	31,43 ± 0,78	45,14 ± 1,49	46,63 ± 2,20	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
іҚДО, мл/м ²	45,37 ± 0,82	57,72 ± 1,22	55,26 ± 1,40	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
іКСО, мл/м ²	15,99 ± 0,40	22,53 ± 0,76	21,40 ± 1,02	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
ФВ, %	64,34 ± 0,84	62,07 ± 1,19	60,92 ± 1,03	p ₃₋₁ *
S, %	35,24 ± 0,66	33,06 ± 0,78	34,07 ± 0,87	p ₂₋₁ *
ЛП, см	3,29 ± 0,04	3,67 ± 0,06	3,93 ± 0,04	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ #
Е/А, ум. од.	1,18 ± 0,13	0,84 ± 0,06	0,89 ± 0,07	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #
DT, мс	165,06 ± 1,97	246,55 ± 5,91	229,73 ± 6,73	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ *
IVRT, мс	76,81 ± 0,90	92,66 ± 2,57	115,58 ± 1,85	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ #, p ₃₋₂ *

*: різниця показників вірогідна при p < 0,05; #: різниця показників вірогідна при p < 0,01.

ризик патології). Результати вважали вірогідними при p ≤ 0,05. Для визначення межового рівня МНУП у плазмі крові використовували формулу, яка запропонована М. Ю. Антамоновим і співавт. [23,24]. Визначаючи межовий рівень показника, під час дискримінантного аналізу встановили чутливість, специфічність, безпомилковість, хибнонегативну та хибнопозитивну відповіді згідно з запропонованими методиками [25].

Результати

Визначили плазмову концентрацію МНУП у групах чоловіків відповідно до дизайну дослідження. Попередньо проаналізували анамнестичні дані, низку параметрів фізикального й інструментального обстеження.

Середня тривалість ГХ у хворих, яких залучили в дослідження, становила 8,23 ± 2,05 року, а ЦД 2 – 5,67 ± 0,23 року. Рівень НbA1c у хворих на ЦД 2 – 7,62 ± 0,12 %.

Систолічний АТ (САТ) в 1 основній групі дорівнював 165,55 ± 2,19 мм рт. ст., у 2 – 172,92 ± 1,89 мм рт. ст. (p < 0,01), діастолічний АТ (ДАТ) – 100,11 ± 1,03 мм рт. ст. і 104,56 ± 0,69 мм рт. ст. відповідно (p < 0,01).

Поділ хворих залежно від ступеня підвищення АТ наведений на рис. 1.

3-поміж пацієнтів 1 основної групи 1 ступінь АГ визначили у 20 (32,26 %) осіб, 2 ступінь – у 23 (37,10 %), 3 ступінь – у 19 (30,65 %). У 2 основній групі АГ 1 ступеня діагностували у 2 (2,86 %) осіб, 2 ступеня – у 48 (68,57 %), 3 ступеня – у 20 (28,57 %) (рис. 1).

Клінічна характеристика обстежених наведена в таблиці 1.

Плазмові рівні МНУП вірогідно відрізнялися у групах: найвище значення – в коморбідних пацієнтів із ГХ та ЦД 2 (102,18 ± 4,18 пг/мл, p < 0,00001). У хворих із ГХ рівень МНУП становив 77,40 ± 2,85 пг/мл. Найнижчий рівень МНУП у плазмі крові визначили в осіб із контрольної групи дослідження – 21,74 ± 0,59 пг/мл (табл. 1).

Аналізуючи плазмові рівні ліпідів, визначили вірогідне збільшення ТГ і зменшення ХС ЛПВЩ і в коморбідних хворих на ЦД 2, і в основній групі з ГХ без ЦД 2 порівняно з групою контролю (p < 0,01). Результати позначилися на динаміці індексу ІР, що вірогідно відрізнявся у основних групах порівняно з контрольною: найвище значення – у групі коморбідних хворих, дещо нижче – у групі з ГХ без ЦД 2 (табл. 1). Рівні ХС ЛПНЩ в основних групах вірогідно вищі, ніж у групі контролю, але між собою суттєво не відрізнялися.

Під час обстеження вважували антропометричні дані та індекс маси тіла (ІМТ): найвищий – у групі хворих на ГХ і ЦД 2 (табл. 1). У всіх обстежених встановили абдомінальний (вісцеральний) тип розподілу жирової тканини.

Привертає увагу, що в разі ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) в обох групах порівняння рівень МНУП у сироватці крові був нижчим, ніж у хворих без ожиріння (75,79 ± 6,73 пг/мл проти 77,83 ± 3,17 пг/мл у першій групі, 100,39 ± 5,77 пг/мл проти 105,04 ± 5,85 пг/мл у другій групі) з тенденцією до вірогідності (0,05 < p < 0,10).

Таблиця 2. Плазмова концентрація МНУП у групах дослідження при різному функціональному стані серця, $M \pm m$ (пг/мл)

Група	Особі без ДД	Пацієнти з ДД	p
Практично здорові чоловіки (n = 79)	21,74 ± 0,59 (n = 79) (1)	–	–
Пацієнти з ГХ II ст. (n = 62)	77,82 ± 3,60 (n = 42) (2)	76,54 ± 4,71 (n = 20) (3)	$p_{3-2} > 0,05$
Пацієнти з ГХ та ЦД (n = 70)	–	102,18 ± 4,18 (n = 70) (4)	–
p	$p_{2-1} < 0,00001$	$p_{4-3} < 0,0001$	

Таблиця 3. Діагностична цінність визначення рівня МНУП як маркера початкових стадій ХСН у пацієнтів із ГХ і ЦД 2

Групи дослідження	Рівень МНУП, пг/мл		Відношення шансів (95 % ДІ)	Чутливість, %	Специфічність, %	χ^2	p
	≥35	<35					
Пацієнти з ГХ і ЦД (n = 70)	78	1	85,43 (11,54–632,42)	98,57	55,32	55,72	<0,001
Особі без ЦД (n = 141)	63	69					

Однак за коморбідного перебігу ГХ і ЦД 2 плазмова концентрація біомаркера залишалася вірогідно вищою і за наявності (100,39 ± 5,77), і без ожиріння (105,04 ± 5,85) порівняно з хворими без ЦД ($p < 0,00001$).

Плазмові рівні МНУП відрізнялися в осіб із різним рівнем контролю ЦД. У пацієнтів з $HbA1c \leq 8\%$ рівень МНУП становив 104,75 ± 4,61 пг/мл, а при неконтрольованому ЦД 2 ($HbA1c > 8\%$) він був нижчим – 88,38 ± 9,13, однак $p > 0,05$.

У пацієнтів основних груп виявляли здебільшого помірно виражену концентричну гіпертрофію міокарда ЛШ. Аналізуючи внутрішньосерцеву гемодинаміку, з'ясували: всі показники в осіб групи контролю – в межах норми (табл. 1). Встановили певні відмінності структурних і функціональних характеристик серця у групах порівняння. ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, розмір ЛП, індекс ГЛШ вірогідно більші у другій основній групі порівняно з першою та групою контролю. Показники трансмітрального кровотоку DT (час уповільнення раннього діастолічного наповнення) та IVRT (час ізволюмічного розслаблення ЛШ) вірогідно більші у двох основних групах порівняно з групою контролю, але у коморбідних хворих на ЦД 2 величина DT все ж нижча, ніж в першій основній групі ($p < 0,05$). Виявлені особливості можуть свідчити про прогресування ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 до стадії псевдонормалізації на відміну від першої основної групи, де переважала початкова стадія – порушення розслаблення.

Здебільшого розвиток ДД ЛШ – перший етап формування ХСН у хворих на ГХ II і ЦД 2. Це підтвердили в дослідженні: серед пацієнтів із ГХ II стадії без ЦД 2 переважали хворі без ДД ЛШ – 67,74 % (n = 42), а в усіх коморбідних хворих на ЦД 2 виявили ДД ЛШ. Плазмова концентрація МНУП за наявності ДД ЛШ вірогідно вища в коморбідних хворих на ЦД 2 порівняно з першою основною групою, де рівень МНУП не залежав від наявності ДД ЛШ (табл. 2).

Наступний крок дослідження – пошук факторів, що найбільше пов'язані з плазмовим рівнем МНУП в основних групах. Здійснили покроковий множинний регресійний аналіз із залученням предикторів. У підсумку розробили відповідні математичні моделі.

У хворих на ГХ II без ЦД 2 рівняння має вигляд: $y_1 = 93,38 - 0,37 \times \text{ЛП} + 0,18 \times \text{ҚДО} + 0,14 \times \text{IVRT}$ ($R^2 = 0,05$, $p < 0,05$, $F = 1,99$), де y_1 – рівень МНУП (показник залежної змінної).

У коморбідних хворих з ГХ II та ЦД 2: $y_2 = 220,82 + 0,47 \times \text{IVRT} - 0,59 \times \text{DT} - 0,26 \times \text{ДАТ} + 0,21 \times \text{IMT} - 0,24 \times \text{ТЗСЛШ} + 0,21 \times \text{ТМШП}$ ($R^2 = 0,22$, $p < 0,05$, $F = 2,95$), де y_2 – рівень МНУП (показник залежної змінної).

За цими рівняннями регресії, в пацієнтів із ГХ II плазмовий рівень МНУП пов'язаний зі змінами параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки. У коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 виявили залежність показника ще й від стану системної гемодинаміки (через зміни ДАТ) і, певною мірою, від величини маси тіла.

Враховуючи отримані результати, визначили відношення шансів діагностики ХСН, чутливість і специфічність тесту на МНУП у хворих ЦД 2 із використанням чотирипільної таблиці за допомогою онлайнкалькулятора (<http://medstatistic.ru/>) (табл. 3).

Межовий рівень МНУП > 35 пг/мл, який вважають таким, що підтверджує високу ймовірність ХСН незалежно від ФВЛШ [4], у коморбідних хворих виявив недостатньо високу специфічність (55,32 %). Це зумовило необхідність розрахунку межових рівнів МНУП, які можна використовувати для раннього виявлення ХСН із більшою специфічністю у пацієнтів із ГХ і ЦД 2 [23,24].

Рівень МНУП ≥ 58,37 пг/мл (чутливість – 95,71 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 97,99 %, хибнонегативна відповідь – 4,29 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %) дає змогу діагностувати ХСН у чоловіків із ГХ II і ЦД 2 типу.

Під час дослідження підтвердили відомості щодо нижчої плазмової концентрації МНУП в осіб з ожирінням і стабільним перебігом ХСН незалежно від етіологічного чинника [3]. Це зумовило необхідність розрахувати межові рівні МНУП для допоміжної діагностики ХСН у пацієнтів із ГХ II за наявності ожиріння та в коморбідних хворих на ГХ II, ЦД 2 і ожиріння.

Плазмовий рівень МНУП ≥ 43,07 пг/мл (чутливість – 100,00 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 100,00 %, хибнонегативна відповідь – 0,00 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %) дає змогу діагностувати ХСН у чоловіків з ГХ II і супутнім ожирінням. Рівень МНУП ≥ 56,33 пг/мл (чутливість – 88,37 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 88,64 %, хибнонегативна відповідь – 11,63 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %) дає можливість діагностувати ХСН у чоловіків із ГХ II, ЦД 2 та ожирінням.

Визначені межові рівні МНУП можуть забезпечити додатковий діагностичний потенціал для визначення осіб із метою дообстеження з використанням ЕхоКГ під час скринінгових обстежень та у випадках неможливості здійснення ЕхоКГ.

Обговорення

ЦД має найвищий додатковий негативний вплив на короткостроковий і віддалений прогноз у хворих і з безсимптомною, і клінічно вираженою дисфункцією ЛШ. Саме тому не зменшується інтерес до раннього виявлення ознак міокардіальної дисфункції в коморбідних хворих на ЦД 2, що дасть змогу своєчасно запобігти прогресуванню захворювання, знизити ризик виникнення ускладнень, поліпшити якість життя пацієнтів.

Оскільки клініко-інструментальні прояви коморбідної серцево-судинної та метаболічної патології ускладнюють діагностику ранніх стадій ХСН, у хворих на ЦД 2 у перелік обстежень раціонально включати визначення валідних біомаркерів, як-от МНУП [3,4,26].

У доступних вітчизняних та іноземних фахових літературних джерелах наявна низка суперечностей щодо інформативності МНУП як маркера ХСН у хворих на ЦД 2 [27]. Досі суперечливою є інформація щодо самостійного впливу ЦД 2 на концентрацію НУП. Деякі автори відзначають, що не цілком зрозумілі причини підвищення рівня МНУП, що циркулює, в пацієнтів із ЦД 2 навіть без супутньої СН і клінічно значущого зниження ниркової функції [27]. Дискутабельним залишається питання інформативності цього біомаркера в разі поєднаної патології ГХ, ЦД 2 і ХСН, що зумовлено складними взаємозв'язками між цими станами і може вплинути на його значущість як індикатора важкості ХСН [28]. Досі не встановили чіткі межові рівні сироваткового МНУП для різних фенотипів ХСН і ФК за NYHA в коморбідних хворих.

Результати дослідження свідчать: плазмові рівні МНУП у коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 є вірогідно вищими, ніж у пацієнтів із ГХ без ЦД, однак їхня діагностична цінність як раннього маркера ХСН – ДД ЛШ – у таких пацієнтів при загальноприйнятій нижній діагностичній межі (35 пг/мл) непереконлива через недостатньо високу специфічність (55,32 %). Результати відповідають відомостям інших авторів, які досліджували подібні когорти пацієнтів [29–31].

Залежність плазмового рівня МНУП від ступеня вираженості ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 досліджували М. Magnusson та ін. Науковці вказують на визначальну діагностичну роль МНУП щодо ДД ЛШ тільки в разі помірного або важкого її ступеня на відміну від м'якого, коли не виявили різниці порівняно з пацієнтами без ДД ЛШ. Цей висновок підтверджено багатфакторним аналізом [32].

Однак результати нашого дослідження коморбідних хворих на ГХ II, ЦД 2 з ознаками ДД ЛШ і початкових стадій ХСН вказують на наявність взаємозв'язків між плазмовим рівнем МНУП, певними параметрами внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки. Це дало змогу розрахувати діагностичні межові рівні цього біомаркера, які характеризуються більшою специфічністю.

Хоча нині основною причиною підвищення продукції МНУП вважають об'ємне перевантаження порожнин серця [4,33,34], інтерпретація плазмової концентрації біомаркера передбачає врахування чинників, здатних змінювати його рівні, серед яких певну роль відіграє ожиріння [35–37]. Циркуючі рівні МНУП зазвичай нижчі в пацієнтів з ожирінням порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла й аналогічний ступінь ХСН [37,38], що узгоджується з результатами [39–41].

Незважаючи на знижений рівень МНУП у разі ожиріння, дослідники вважають його важливим інструментом для скринінгу та прогнозування ХСН, що визначає необхідність використання його нижчих межових значень [3,42,43]. Це зумовило необхідність розрахувати діагностичні межові рівні МНУП як орієнтовні сурогатні маркери ранньої діагностики ХСН у хворих на ГХ та ЦД 2 за наявності ожиріння.

Під час дослідження виявили: у коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 при рівні HbA1c >8 % плазмові концентрації МНУП дещо нижчі, ніж в осіб із HbA1c ≤8 %, що не відповідає результатам інших авторів [44,45]. Це можна пояснити невеликим розміром вибірки хворих із неконтрольованим ЦД 2 у дослідженні, яке здійснили.

Висновки

1. Плазмові рівні МНУП за умов коморбідності ГХ II і ЦД 2 вищі, ніж у хворих на ГХ II й осіб без серцево-судинних захворювань, однак діагностична цінність показника як раннього маркера ДД ЛШ і початкових стадій ХСН при рекомендованому межовому рівні 35 пг/мл має недостатньо високу специфічність.

2. Розраховані межові рівні МНУП пропонуються як орієнтовні сурогатні маркери ранньої діагностики ХСН у хворих на ГХ II за умов коморбідності з ЦД 2 і ожирінням, можуть бути використані під час скринінгових обстежень для визначення осіб, які потребують дообстеження, та у випадках неможливості здійснення ЕхоКГ.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень із визначення діагностично значущих рівнів МНУП для коморбідних пацієнтів з дисфункцією ЛШ є економічно доцільним, а в поєднанні з візуалізацією може забезпечити додатковий потенціал під час первинної діагностики ХСН протягом скринінгових обстежень і в експертних випадках.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ВМУ імені М. І. Пирогова «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що беруть участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 13.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2020

Відомості про авторів:

Антонюк Я. О., асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4961-8912](https://orcid.org/0000-0003-4961-8912)

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3934-1710](https://orcid.org/0000-0003-3934-1710)

Пашкова Ю. П., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4825-9663](https://orcid.org/0000-0003-4825-9663)

Сакович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0284-5069](https://orcid.org/0000-0003-0284-5069)

Жебель В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

ORCID ID: [0000-0002-6542-9313](https://orcid.org/0000-0002-6542-9313)

Information about authors:

Antonjuk Ya. O., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Humeniuk A. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Pashkova Yu. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Sakovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Zhebel V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Антонюк Я. А., ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Пашкова Ю. П., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Сакович Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Жебель В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

- [1] Воронков Л. Г. «Шлях» пацієнта з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший. *Серцева недостатність*. 2014. № 1. С. 7-10.
- [2] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Т. 25. № 3. С. 11-59.
- [3] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1494>
- [4] Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26. № 2. С. 11-22. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [5] NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study / S. Baldassarre et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 119. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z>
- [6] Association of Estimated Insulin Resistance with N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Concentration in Men with Metabolic Syndrome / P. Krzesiński et al. *Cardiology Research and Practice*. 2019. Vol. 2019. P. 8571795. <https://doi.org/10.1155/2019/8571795>
- [7] Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America / S. M. Dunlay et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2019. Vol. 25. Issue 8. P. 584-619. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.05.007>
- [8] Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications / D. M. Tanase et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 11. P. 2629. <https://doi.org/10.3390/ijms20112629>
- [9] Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M. M. Redfield et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 40. Issue 5. P. 976-982. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02059-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02059-4)
- [10] Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins / A. Clerico, S. Masotti, V. Musetti, C. Passino. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2019. Vol. 4. P. 8. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03>
- [11] Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF) / H. L. Kim et al. *Circulation Journal*. 2017. Vol. 81. Issue 9. P. 1329-1336. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1345>
- [12] NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – Validation of a multimarker approach / E. Svennberg et al. *International Journal of Cardiology*. Vol. 223. P. 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.001>
- [13] Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers / K. Sobhani et al. *Biology of Sex Differences*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 43. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0201-y>
- [14] Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure / G. F. Romiti et al. *Heart Failure Clinics*. 2020. Vol. 16. Issue 1. P. 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.005>
- [15] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [16] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [17] Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P. M. Seferovic et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 10. P. 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1531>
- [18] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу : наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text>
- [19] Шоріков Є. І. Маркери ендотеліальної дисфункції та ремоделювання серця та судин при гіпертонічній хворобі, поєднаній із цукровим діабетом 2 типу: генетичні, морфофункціональні, гемостазіологічні та фармакоеконічні детермінанти лікування / автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Держ. ВНЗ «Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України». Тернопіль, 2016. 40 с.
- [20] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. Vol. 29. Issue 4. P. 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [21] Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка / В. М. Коваленко та ін. Webcardio.org, 2016. URL : <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhokardiografichnoji-otsinky-diaistolichnoji-funktsiji-livogho-shlunochka.aspx>
- [22] 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / Task Force Members et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 38. P. 2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi296>

- [23] Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes / V. O. Ruzhanskaya et al. *Biomedical Research and Therapy*. 2018. Vol. 5. Issue 8. P. 2633-2644. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i8.471>
- [24] Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років : пат. 112123 Україна / Пашкова Ю. П., Жебель Н. В., Антомонов М. Ю., Сакович О. О., Старжинська О. Л., Жебель В. М., Палагнюк Г. О., Сивак В. Г. № а201500795 ; заявл. 02.02.15 ; опубл. 25.07.16, бюл. № 14.
- [25] Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург : Военно-мед. акад., 2002. 267 с.
- [26] Березин А. Е. Современная стратегия использования биологических маркеров в диагностике и стратификации пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 3. С. 12-23.
- [27] The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes / R. Rørth et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 1. P. 40-49. <https://doi.org/10.1002/ehf.1359>
- [28] Вербовой А. Ф., Барабанова Н. А. Диагностическая и прогностическая ценность определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2017. Т. 95. № 6. С. 553-557. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-553-557>
- [29] Уровень NT-проBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. В. Кириллова, Л. А. Соколова, В. Н. Мещанинов, В. И. Першина. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 9. С. 68-72. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890968-72>
- [30] Кремзэр А. А. Диагностическая ценность уровня мозгового натрийуретического пептида как индикатора тяжести хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 3. С. 82-88.
- [31] Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF / Ю. В. Мареев и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 12S. С. 37-45. <https://doi.org/10.18087/cardio.n695>
- [32] Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients / M. Magnusson et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2010. Vol. 9. P. 2. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-2>
- [33] Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo / M.-L. Edvinsson, H. Ahnstedt, L. Edvinsson, S. E. Andersson. *Microcirculation*. 2016. Vol. 23. Issue 6. P. 438-446. <https://doi.org/10.1111/micc.12290>
- [34] Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100 / L. L. Wong et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015. Vol. 82. P. 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.02.019>
- [35] The impact of confounders on the test performance of natriuretic peptides for cardiac dysfunction in subjects aged 80 and older / B. Vaes et al. *Peptides*. 2012. Vol. 38. Issue 1. P. 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.08.020>
- [36] Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением / В. Д. Сыволоп, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов, А. М. Манукян. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 9-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.25595>
- [37] Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales / A. Oh, R. Okazaki, F. Sam, M. Valero-Muñoz. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6. P. 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [38] Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Obokata et al. *Circulation*. 2017. Vol. 136. Issue 1. P. 6-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>
- [39] Obesity, Brain Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function / S. Stavrakis et al. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013. Vol. 345. Issue 3. P. 211-217. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318271c012>
- [40] The paradox of low BNP levels in obesity / A. Clerico, A. Giannoni, S. Vittorini, M. Emdin. *Heart Failure Reviews*. 2012. Vol. 17. Issue 1. P. 81-96. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9249-z>
- [41] The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure / Y. Inoue et al. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2016. Vol. 65. Issue 3. P. 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.019>
- [42] Perner S. B., Mather P. J. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018. Vol. 28. Issue 5. P. 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003>
- [43] Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / L. F. Buckley et al. *ESC Heart Failure*. 2018. Vol. 5. Issue 2. P. 372-378. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
- [44] The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients / K. Dal et al. *Cardiology Journal*. 2014. Vol. 21. Issue 3. P. 252-256. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0109>
- [45] Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides / S. Romano et al. 2010. *Cardiovascular Diabetology*. Vol. 9. Issue 1. P. 89. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-89>

References

- [1] Voronkov, L. H. (2014). «Shliakh» patsiienta z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu: yakomoha dovshyi, yakomoha komfortnishyi [«The way» of patients with chronic heart failure: as long as possible and as comfortable as possible]. *Sertseva nedostatnist, (1)*, 7-10. [in Ukrainian].
- [2] Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Dziak, G. V., Zharinov, O. J., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukay, E. G., Sychoy, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2018). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukraine Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 25(3), 11-59. [in Ukrainian].
- [3] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J., Kozhuharov, N., Coats, A., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [4] Voronkov, L. G., Berezin, O. E., Zharinova, V. Yu., Zhebel, V. M., Koval, O. A., Rudyk, Yu. S., Parkhomenko, O. M., & Tseluiko, V. Y. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannya pry sertsevi nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z nevidkladnoi kardiologii [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of Ukrainian Association of Cardiology, Ukrainian Heart Failure Association and Ukrainian Association on Acute Cardiovascular Care]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 11-22. [in Ukrainian]. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [5] Baldassarre, S., Fragapani, S., Panero, A., Fedele, D., Pinach, S., Lucchiarri, M., Vitale, A. R., Mengozzi, G., Gruden, G., & Bruno, G. (2017). NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 119. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z>
- [6] Krzesiński, P., Piechota, W., Piotrowicz, K., Gielerak, G., & Woźniak-Kosek, A. (2019). Association of Estimated Insulin Resistance with N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Concentration in Men with Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2019, Article 8571795. <https://doi.org/10.1155/2019/8571795>
- [7] Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., Deswal, A., Dickson, V. V., Kosiborod, M. N., Lekavich, C. L., McCoy, R. G., Mentz, R. J., Piña, I. L., American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, & Heart Failure Society of America. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*, 25(8), 584-619. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.05.007>
- [8] Tanase, D. M., Radu, S., Al Shurbaji, S., Baroi, G. L., Florida Costea, C., Turlicu, M. D., Ouat, A., & Floria, M. (2019). Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), Article 2629. <https://doi.org/10.3390/ijms20112629>
- [9] Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Bailey, K. R., & Burnett, J. C. (2002). Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(5), 976-982. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02059-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02059-4)

- [10] Clerico, A., Masotti, S., Musetti, V., & Passino, C. (2019). Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 4, Article 8. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03>
- [11] Kim, H. L., Kim, M. A., Choi, D. J., Han, S., Jeon, E. S., Cho, M. C., Kim, J. J., Yoo, B. S., Shin, M. S., Seong, I. W., Ahn, Y., Kang, S. M., Kim, Y. J., Kim, H. S., Chae, S. C., Oh, B. H., Lee, M. M., Ryu, K. H., & Korean Heart Failure Registry. (2017). Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circulation Journal*, 81(9), 1329-1336. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1345>
- [12] Svennberg, E., Lindahl, B., Berglund, L., Eggers, K. M., Venge, P., Zethelius, B., Rosenqvist, M., Lind, L., & Hijazi, Z. (2016). NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – Validation of a multimarker approach. *International Journal of Cardiology*, 223, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.001>
- [13] Sobhani, K., Nieves Castro, D. K., Fu, Q., Gottlieb, R. A., Van Eyk, J. E., & Noel Bairey Merz, C. (2018). Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biology of Sex Differences*, 9(1), Article 43. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0201-y>
- [14] Romiti, G. F., Recchia, F., Zito, A., Visioli, G., Basilli, S., & Raparelli, V. (2020). Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 16(1), 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.005>
- [15] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [16] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [17] Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., de Boer, R. A., Drexler, H., Ben Gal, T., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Anker, M. S., Lainscak, M., Lewis, B. S., McDonagh, T., Metra, M., Millicic, D., Mullens, W., Piepoli, M. F., ... Coats, A. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 21(10), 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
- [18] Ministry of Health of Ukraine. (2012, December 21). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv iz standartyatsii medychnoi dopomohy pry tsukrovomu diabeti 2 typu [On approval and implementation of medical technological documents for the standardization of medical care for type 2 diabetes mellitus (No. 1118)].* <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text>
- [19] Shorikov, Ye. I. (2016). *Markery endotelialnoi dysfunktsii ta remodelivannia sertsia ta sudyn pry hipertonichnii khvorobi, poiednani iz tsukrovym diabetom 2 typu: henetychni, morfofunktsionalni, hemostaziolohichni ta farmakoekonomichni determinanty likuvannia.* (Avtoref. dis. ... doc. med. nauk). [Markers of endothelial dysfunction and remodeling of the heart and blood vessels in hypertension associated with type 2 diabetes: genetic, morphofunctional, hemostasiological and pharmaco-economic determinants of treatment. Dr. med. sci. diss.]. Ternopil. [in Ukrainian].
- [20] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [21] Kovalenko, V. M., Sychov, O. S., Dolzhenko, M. M., Ivaniv, Yu. A., Deiak, S. I., Potashev, S. V., & Nosenko, N. M. (2016, October 20). *Rekomendatsii z ekhokardiografichnoi otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka [Recommendations for echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function].* <http://www.webcardio.org/rekomendatsii-z-ekhokardiografichnoi-otsinky-diastolichnoi-funktsii-lyvogo-shlunochka.aspx> [in Ukrainian].
- [22] Task Force Members, Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., ... Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd296>
- [23] Ruzhanskaya, V. O., Sivak, V. G., Sakovych, O. O., Pashkova, J. P., & Zhebel, V. M. (2018). Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical Research and Therapy*, 5(8), 2633-2644. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i8.471>
- [24] Pashkova, Yu. P., Zhebel, N. V., Antomono, M. Yu., Sakovych, O. O., Starzhynska, O. L., Zhebel, V. M., Palahniuk, H. O., & Syvak, V. H. (2016). *Sposib prohnovuzuvannia ryzkyu rozvytku khronichnoi sertshevoi nedostatnosti na tli hipertonichnoi khvoroby u cholovikiv 40-60 rokiv [Method for predicting risk of chronic heart failure against hypertension in men of 40-60 years].* Ukraine Patent UA 112123. <https://base.uij.org/search/IV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=225432&chapter=biblio>
- [25] Yunkerov, V. I., & Grigoriev, S. G. (2002). *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical and statistical processing of medical research data].* Voenno-med. akad. [in Russian].
- [26] Berezin, A. E. (2017). *Sovremennaya strategiya ispol'zovaniya biologicheskikh markerov v diagnostike i stratifikatsii patsientov s ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatnochnost'yu [A modern strategy for the use of biological markers in the diagnosis and stratification of patients with acute and chronic heart failure].* *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (3), 12-23. [in Russian].
- [27] Rørth, R., Jhund, P. S., Kristensen, S. L., Desai, A. S., Køber, L., Rouleau, J. L., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., Packer, M., & McMurray, J. (2019). The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *European Journal of Heart Failure*, 21(1), 40-49. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1359>
- [28] Verbovoy, A. F., & Barabanova, N. A. (2017). *Diagnosticheskaya i prognosticheskaya tsennost' opredeleniya N-terminal'nogo fragmenta mozgovogo natriureticheskogo peptida u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Diagnostic and prognostic value of detection of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in type 2 diabetes mellitus].* *Klinicheskaya meditsina*, 95(6), 553-557. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-553-557> [in Russian].
- [29] Kirillova, V., Sokolova, L. A., Meshchaninov, V. N., & Pershanova, V. I. (2018). *Uroven' NT-proBNP u ambulatorykh patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatnochnost'yu i sokhranenoii fraktsiei vybroza levogo zheludochka [The level of NT-proBNP in ambulatory patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle].* *Terapevticheskii arkhiv*, 90(9), 68-72. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890968-72> [in Russian].
- [30] Kremzer, A. A. (2014). *Diagnosticheskaya tsennost' urovnya mozgovogo natriureticheskogo peptida kak indikatora tyazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatnochnosti ishemiicheskogo geneza u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa [Diagnostic value of brain natriuretic peptide as indicator of ischemic chronic heart failure severity in diabetes mellitus 2 types patients].* *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (3), 82-88. [in Ukrainian].
- [31] Mareev, Yu. V., Garganeeva, A. A., Tukish, O. V., Rebrova, T. Yu., Anikina, D. V., & Mareev, V. Yu. (2019). *Slozhnosti v diagnostike serdechnoi nedostatnochnosti s sokhranenoii fraktsiei vybroza v real'noi klinicheskoi praktike: dissonans mezhdru kliniko, ekhokardiograficheskimi izmeneniyami, velichinoi natriureticheskikh peptidov i shkaloi H2FPEF [Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2FPEF score].* *Kardiologiya*, 59(12S), 37-45. <https://doi.org/10.18087/cardio.n695> [in Russian].
- [32] Magnusson, M., Jovinge, S., Shahgaldi, K., Israelsson, B., Groop, L., & Melander, O. (2010). Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Cardiovascular Diabetology*, 9, Article 2. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-2>
- [33] Edvinsson, M. -L., Ahnstedt, H., Edvinsson, L., & Andersson, S. E. (2016). Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation*, 23(6), 438-446. <https://doi.org/10.1111/micc.12290>
- [34] Wong, L. L., Wee, A. S., Lim, J. Y., Ng, J. Y., Chong, J. P., Liew, O. W., Lilyanna, S., Martinez, E. C., Ackers-Johnson, M. A., Vardy, L. A., Armugam, A., Jeyaseelan, K., Ng, T. P., Lam, C. S., Foo, R. S., Richards, A. M., & Chen, Y. T. (2015). Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 82, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.02.019>

- [35] Vaes, B., Gruson, D., Van Pottelbergh, G., Pasquet, A., Matheï, C., Adriaenssens, W., Rezzoug, N., Vanoverschelde, J. L., & Degryse, J. (2012). The impact of confounders on the test performance of natriuretic peptides for cardiac dysfunction in subjects aged 80 and older. *Peptides*, 38(1), 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.08.020>
- [36] Syvolap, V. D., Lashkul, D. A., Abramov, A. V., & Manukyan, A. M. (2014). Mozgovoi natriureticheskiy peptid i strukturno-funktsional'noe remodelirovanie serdtsa pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem [Brain natriuretic peptide, structural and functional cardiac remodeling in chronic heart failure with overweight and obesity]. *Zaporozhnye medical journal*, (3), 9-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.25595> [in Russian].
- [37] Oh, A., Okazaki, R., Sam, F., & Valero-Muñoz, M. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, Article 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [38] Obokata, M., Reddy, Y., Pislaru, S. V., Melenovsky, V., & Borlaug, B. A. (2017). Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 136(1), 6-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>
- [39] Stavarakis, S., Pakala, A., Thadani, U., Thomas, J., & Chaudhry, M. A. (2013). Obesity, Brain Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function. *The American Journal of the Medical Sciences*, 345(3), 211-217. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318271c012>
- [40] Clerico, A., Giannoni, A., Vittorini, S., & Emdin, M. (2012). The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Failure Reviews*, 17(1), 81-96. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9249-z>
- [41] Inoue, Y., Kawai, M., Minai, K., Ogawa, K., Nagoshi, T., Ogawa, T., & Yoshimura, M. (2016). The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(3), 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.019>
- [42] Prenner, S. B., & Mather, P. J. (2018). Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28(5), 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003>
- [43] Buckley, L. F., Canada, J. M., Del Buono, M. G., Carbone, S., Trankle, C. R., Billingsley, H., Kadariya, D., Arena, R., Van Tassel, B. W., & Abbate, A. (2018). Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*, 5(2), 372-378. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
- [44] Dal, K., Ata, N., Yavuz, B., Sen, O., Deveci, O. S., Aksoz, Z., Yildirim, A. M., Uygungelen, B., Akin, K. O., Beyan, E., & Ertugrul, D. T. (2014). The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients. *Cardiology Journal*, 21(3), 252-256. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0109>
- [45] Romano, S., Di Mauro, M., Fratini, S., Guarracini, L., Guarracini, F., Poccia, G., & Penzo, M. (2010). Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1), Article 89. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-89>