

**ВМІСТ NT-PRO-BNP ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН  
СУДИН ПЕРЕДПЛІЧЧЯ ПІД ВПЛИВОМ М'ЯЗОВОГО  
НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

**С.Я. Доценко**, канд. мед. наук, доцент

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

*Для визначення впливу метаболіту мозкового натрійуретичного пептиду NT-PRO-BNP на структурно-функціональний стан артерій м'язового типу при гіпертонічній хворобі досліджений вміст його залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та вивчений зв'язок його рівня з жорсткістю судин і ауторегуляцією кровотоку передпліччя під впливом м'язового навантаження. Встановлено, що рівень Nt-pro-BNP суттєво зростає паралельно прогресуванню артеріальної гіпертензії. Виявлений тісний позитивний зв'язок між Nt-pro-BNP та ступенем структурно-функціональних порушень з боку артерій передпліччя доводить, що цей NT-PRO-BNP є чутливим діагностичним маркером судинних уражень. Проведення функціональної проби з м'язовим навантаженням значно збільшує діагностичну цінність визначення Nt-pro-BNP у хворих на гіпертонічну хворобу.*

**Ключові слова:** метаболіту мозкового NT-PRO-BNP, артеріальна гіпертензія, судинні ураження, артерія передпліччя.

*Для определения влияния метаболита мозгового натрийуретического пептида NT-PRO-BNP на структурно-функциональное состояние артерий мышечного типа при гипертонической болезни исследовано содержание его в зависимости от степени артериальной гипертензии и изучена связь его уровня с жесткостью сосудов и ауторегуляцией кровотока предплечья под влиянием мышечной нагрузки. Установлено, что уровень Nt-pro-BNP существенно возрастает параллельно прогрессированию артериальной гипертензии. Выявленная тесная положительная связь между Nt-pro-BNP и степенью структурно-функциональных нарушений со стороны артерий предплечья доказывает, что этот NT-PRO-BNP является чувствительным диагностическим маркером сосудистых поражений. Проведение функциональной пробы с мышечной нагрузкой значительно увеличивает диагностическую ценность определения Nt-pro-BNP у больных с гипертонической болезнью.*

**Ключевые слова:** метаболита мозгового NT-PRO-BNP, артериальная гипертензия, сосудистые поражения, артерия предплечья.

#### ВСТУП

Вже стали загальноприйнятими уявлення про морфологічний субстрат гіпертонічної хвороби (ГХ) у вигляді структурної перебудови (структурне ремоделювання) практично усіх відділів судин у відповідь на тривалу артеріальну гіпертензію (АГ). У той самий час структурне ремоделювання тісно пов'язане з функціональним станом артерій, одним із проявів якого є механізм ауторегуляції кровотоку (АРК) [1, 2]. Фізіологічна роль АРК важлива і полягає в підтримці відносно постійного кровопостачання на периферії при змінах артеріального тиску, який може коливатися у значних межах. Механізм АРК полягає в збільшенні тонусу судин м'язового типу у відповідь на підвищення АТ, і, навпаки, при зниженні АТ тонус артерій зменшується, що підтримує периферичний кровотік на відносно постійному рівні, відповідному метаболічним потребам тканин. Відомо, що АГ супроводжується порушенням АРК із зсувом діапазону ауторегуляції в бік збільшення внутрішньосудинного тиску [3]. Окрім цього, змінюється показник нижнього ліміту АРК (НЛАР) – найменшої величини внутрішньосудинного тиску, нижче якої АРК стає неефективною [4], що може впливати на розвиток гіпертензивних кризів [5] та судинних ускладнень [1].

З іншого боку, важливу роль в патогенезі ГХ відіграють нейрогуморальні чинники, серед яких останніми роками все більше уваги приділяється системі натрійуретичних пептидів [6]. Натрійуретичні нейрогормони в організмі людини представлені трьома пептидами - передсердним, мозковим (МНП) та пептидом типу С. Найбільш вагому роль при серцево-судинних захворюваннях відіграє МНП, рівень якого у крові тісно корелює з розмірами, функцією і масою лівого шлуночка [7]. Антигіпертензивне лікування зменшує ступінь виразності структурного ремоделювання і призводить до зниження концентрації натрійуретичних пептидів [8]. Встановлено, що МНП є також специфічним прогностичним маркером розвитку серцево-судинних ускладнень в загальній популяції [9].

Однак, незважаючи на існування достатньої кількості відомостей про зв'язок прогресування ГХ з порушенням метаболітів МНП, зокрема Nt-proBNP, праці про вплив цього нейрогормону на структурно-функціональний стан судин досить нечисленні та суперечливі.

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити у хворих на ГХ структурно-функціональний стан артерій передпліччя під впливом м'язового навантаження та з'ясувати вплив на нього метаболіту МНП Nt-pro-BNP.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежені 76 хворих на ГХ I та II стадій без супутніх захворювань (43 чоловіки та 33 жінки у віці  $(46,9 \pm 1,5)$  років з тривалістю хвороби  $(9,1 \pm 1,4)$  років). Діагноз ГХ був верифікований на підставі рекомендацій Українського товариства кардіологів (2008 р.). Хворі на ГХ були поділені на 3 групи за ступенем АГ: 16 хворих із АГ 1-ї ст., 43 хворих із АГ 2-ї ст. та 17 хворих із АГ 3-ї ст. Контрольну групу становили 22 здорових людей, які за статтю та віком були порівнянні з основною групою.

За даними офісного вимірювання АТ визначали систолічний АТ (САТофіс.) та діастолічний АТ (ДАТ офіс.).

Швидкість проведення пульсової хвили по судинах м'язового типу (ШПХм) вимірювали доплерографічним методом (Philips "EnVisor", датчик з частотою 7,5 МГц) на відрізку серцево-променевої артерії лівої руки, яку розраховували за формулою  $ШПХ = L \cdot T$  (м/с), де L - відстань від точки проєкції аортального клапана на грудній клітці до місця розташування доплерографічного датчика; T - час проведення пульсової хвили.

АРК передпліччя вивчали методом тетраполярної реографії з оклюзійною пробою та одночасною реєстрацією тиску в оклюзійній манжеті за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу "Reosom", ВО ХАИ-Медика, м.Харків (Патент на корисну модель № 36087). Запис диференціальної реоплетизмограми (РПГ) передпліччя проводили при нагнітанні компресором повітря в оклюзійну манжету на плечі зі швидкістю 10 мм рт.ст. на 2-3 серцевих скорочення. З наростанням оклюзії дистальніше накладеної оклюзійної манжети АТ зменшувався, у відповідь на що на РПГ, за механізмом АРК, реєструвалося збільшення амплітуди реографічних комплексів. Вивчалися такі показники АРК: 1) нижній ліміт АРК (НЛАР) - найменша величина внутрішньосудинного тиску, нижче якої зростання амплітуди РПГ припинялося. Внутрішньосудинний тиск розраховували як різницю між САТ та Р в манжеті за формулою  $НЛАР = САТ - P_{max}$  мм рт.ст., де  $P_{max}$  - тиск в оклюзійній манжеті при максимальному збільшенні амплітуди РПГ; 2) діапазон АРК (ДАР) вимірювали від початку збільшення амплітуди РПГ до її максимального

підйому за формулою  $ДАР = P_{max} - P_{поч}$  мм рт.ст., де  $P_{поч}$  - тиск в оклюзійній манжеті на початку збільшення амплітуди комплексів РПГ.

Дослідження АРК та ШПХм проводилося у базальному стані (БС) та після м'язової роботи (МР) передпліччя в обсязі 70% від максимальної.

Вміст Nt-pro-BNP визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів фірми "Biomedica" "Nt-proBNP" (фмоль/мл) згідно з інструкціями, які додавалися.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6,0 (StatSoft Inc.). Значущість розходжень між досліджуваними величинами визначали за критерієм t Стьюдента, яку вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції R. Spearman.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як довели дослідження, в контрольній групі ШПХм у БС дорівнювала  $(8,14 \pm 0,26)$  м/с, а після МР мала тенденцію до зменшення до  $(7,68 \pm 0,19)$  м/с ( $p > 0,05$ ), що становило 5,7%. Відповідно з боку АРК у стані спокою НЛАР дорівнював  $(45,7 \pm 3,4)$  мм рт.ст., але суттєво зменшувався після МР до  $32,3 \pm 1,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), що становило 29,3%. Водночас ДАР, становивши у БС  $(49,5 \pm 3,4)$  мм рт.ст., після МР вірогідно збільшувався до  $(58,2 \pm 3,0)$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ).

Отже, отримані дані свідчать, що ШПХм не є сталою величиною, на яку суттєво впливає функціональний стан судин. Виявлене у здорових людей зниження ШПХм після МР на 5,7%, поряд із розширенням ДАР за рахунок зменшення НЛАР, свідчило про зниження тонусу (жорсткості) судин як прояв адаптації до м'язової роботи.

В основній групі хворих на ГХ показник ШПХм у БС при АГ 1-ї ст. дорівнював  $(8,45 \pm 0,31)$  м/с і не відрізнявся від такого у здорових людей, але в групах АГ 2-ї ст. та АГ 3-ї ст. він уже вірогідно збільшувався до  $(9,08 \pm 0,42)$  ( $p < 0,05$ ) та  $(10,33 \pm 0,50)$  ( $p < 0,02$ ) м/с відповідно. Аналогічним чином НЛАР в БС при АГ 1-ї ст. та 2-ї ст. становив  $(43,4 \pm 6,2)$  та  $(53,0 \pm 5,9)$  мм рт.ст. відповідно, що суттєво не відрізнялося від такого у здорових людей ( $p > 0,05$ ). Але в групі АГ 3-ї ст. він уже вірогідно зростає до  $(55,3 \pm 4,4)$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Більш значущими зміни цих показників спостерігалися після МР. Так, величина ШПХм при АГ 1-ї ст. дорівнювала  $(8,58 \pm 0,40)$  м/с та практично не відрізнялася від такого у стані спокою ( $p > 0,05$ ), тоді як при АГ 2-ї ст. вже спостерігалася тенденція до його зростання до  $(9,45 \pm 0,42)$  (збільшення на +4,1%,  $p > 0,05$ ), яка добігала вірогідності при АГ 3-ї ст., досягаючи  $(11,16 \pm 0,50)$  м/с із збільшенням на +8,0% ( $p < 0,05$ ). Подібно після МР в групах з АГ 2-ї ст. та 3-ї ст. суттєво зростає НЛАР до  $(63,3 \pm 7,4)$  мм рт.ст. та  $(86,8 \pm 9,2)$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), що становило зростання на +18,4% та +62,7% відповідно. При цьому абсолютна величина ДАР залишалася без вірогідних змін, становивши при АГ 1-ї ст., 2-ї ст. та 3-ї ст.  $(57,1 \pm 4,0)$ ,  $(62,4 \pm 5,0)$  та  $(58,5 \pm 4,9)$  мм рт.ст. відповідно. Однак порівняння ДАР з показником у стані спокою виявило зменшення показника на 19,7% порівняно з його збільшенням до 47,3% у здорових людей.

Таким чином, на відміну від контрольної групи у групі хворих на ГХ прогресування АГ супроводжується підвищенням ШПХм, яке добігало вірогідності при АГ 2-ї ст. та 3-ї ст. Ще більш значущими подібні зміни спостерігалися після МР із збільшенням показника (до 8,0% при АГ 3-ї ст.). З боку АРК в основній групі спостерігався зсув НЛАР у бік більш високого рівня АТ із зменшенням діапазону АРК та обмеженням регуляторних адаптаційних судинних механізмів, що максимально проявлялося при м'язовому навантаженні.

При дослідженні метаболіту Nt-proBNP, вміст його в сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу становив  $(445,8 \pm 28,2)$  фмоль/мл, що було більше ніж удвічі порівняно з групою контролю  $((211,6 \pm 31,3)$  фмоль/мл,  $p < 0,001$ ). Аналіз вмісту Nt-pro-BNP у хворих на ГХ залежно від ступеня АГ довів суттєве зростання рівня пептиду паралельно зростанню артеріального тиску. Так, показник в групах АГ 1-ї ст., АГ 2-ї ст. та АГ 3-ї ст. становив  $(294,9 \pm 41,1)$  фмоль/мл,  $(461,8 \pm 48,0)$  фмоль/мл та  $(594,9 \pm 61,8)$  фмоль/мл відповідно.

У подальшому, з метою визначення зв'язку величини Nt-pro-BNP з порушеннями жорсткості судин м'язового типу та АРК, в групі хворих на ГХ в цілому між показниками були досліджені рангові кореляції Р. Spearman. У хворих на ГХ у ВС спостерігався слабкий позитивний зв'язок Nt-pro-BNP з ШПХм ( $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$ ), ступінь якого після МР значно зростає ( $r = +0,66$ ,  $p < 0,02$ ). Аналогічним чином, у стані спокою не виявлено зв'язку Nt-pro-BNP з НЛАР та ДАР, але після МР з'являвся тісний зв'язок між цими показниками. Він між Nt-pro-BNP та НЛАР становив  $r = +0,65$  ( $p < 0,05$ ), а між Nt-pro-BNP та ДАР дорівнював вже  $r = +0,53$  ( $p < 0,01$ ).

Отже, дослідження довело, що прогресування ГХ супроводжується порушенням виробітку метаболіту МНП Nt-proBNP, рівень якого збільшувався паралельно зростанню АГ. При цьому виявлений тісний позитивний зв'язок порушень рівня Nt-proBNP з ШПХм та показниками АРК, на який суттєво впливала функціональна проба з фізичним навантаженням. Треба згадати, що представники натрійуретичних пептидів, до яких входять МНП та його метаболіт Nt-proBNP, належать до депресорної ланки регуляторної системи артеріальним тиском. Тобто виявлене зростання величини Nt-pro-BNP у хворих на ГХ по суті є маркером структурно-функціональних змін не тільки з боку серця, а й периферичних артерій м'язового типу. Важливе значення має виявлений позитивний зв'язок між Nt-pro-BNP та АРК і зростання його після м'язової роботи. Це доводить суттєву прогностичну роль дослідженого пептиду в сенсі можливих функціональних судинних порушень при несприятливому перебігу ГХ.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Результати дослідження довели необхідність включення метаболіту мозкового натрійуретичного пептиду Nt-pro-BNP до важливих інформативних біохімічних маркерів структурних та функціональних уражень артерій м'язового типу на тлі гіпертонічної хвороби. Проведення функціональних проб з м'язовим навантаженням значно підвищує інформативність цього маркера.

#### ВИСНОВКИ

Показник ШПХм не є сталою величиною, на яку суттєво впливає функціональний стан судин. Прогресування гіпертонічної хвороби супроводжується зростанням ШПХм та зсувом діапазону ауторегуляції у бік більш високого рівня внутрішньосудинного тиску й зменшенням діапазону ауторегуляції, що максимально проявляється після навантаження м'язовою роботою.

У хворих на ГХ спостерігається підвищення рівня Nt-pro-BNP в сироватці крові паралельно зростанню артеріальної гіпертензії. Виявлений тісний позитивний зв'язок рівня Nt-pro-BNP з ШПХм та порушенням ауторегуляції кровотоку передпліччя, особливо після м'язового навантаження, дає можливість робити висновок про високу чутливість пептиду як маркера структурно-функціональних порушень з боку артерій м'язового типу.

## SUMMARY

### NT-PRO-BNP CONTENTS AND STRUCTURAL- FUNCTIONALLY STATE OF FOREARM VESSELS UNDER MUSCLE LOAD IN HYPERTENSIVE PATIENTS

**S.Ya. Dotsenko**

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye

*To determine the effects of brain natriuretic peptide on the structural-functionally state of arteries muscle type at hypertensive patients, the content of its metabolite Nt-pro-BNP depending on arterial hypertension and relationship with the level of arterial stiffness, forearm blood flow autoregulation under muscle load was investigated. It was found that the level of Nt-pro-BNP significantly increased in parallel hypertension progression. Detected a strong positive relationship between Nt-pro-BNP and the degree of structural and functional disorders of forearm arteries, shows that this peptide is a sensitive diagnostic marker of vascular lesions. A functional test of muscular load significantly increases the diagnostic value of determination of Nt-pro-BNP in hypertensive patients.*

**Key words:** brain natriuretic peptide, Nt-pro-BNP, arteries muscle, hypertensive patients.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шемагонов А.В. Динамическая церебральная ауторегуляция: научно-методическое пособие. -Мн.: БелМАПО, 2007. - 40 с.
2. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. – P.196-203.
3. Pieniazek W., Dimitrow P.P. Autoregulation of cerebral circulation: adaptation to hypertension and re-adaptation in response to antihypertensive treatment // Przeglev. Lek. – 2006. – Vol. 63(8). – P.688-690.
4. Cai H., Ibayashi S. , Yao H. et al. The  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist, doxazosin, modulates the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow during hemorrhagic hypotension in anesthetized hypertensive rats //Europ. J. of Pharmac. – 1995. - Vol.286 (3). - P.249-253.
5. Van den Meiracker A.H., Dees A. Hypertensive crisis: definition, pathophysiology and treatment //Ned. Tijdsch. Geneesk. – 1999. – Vol.30(44). – P.2185–2190.
6. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. – К.: Бізнес Поліграф, 2007. – 128 с.
7. Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations//Am. Heart. J. – 2002. – Vol.143(5). – P.23-29.
8. Kohno M., Yokokawa K., Yasunari K. et al. Changes in plasma cardiac natriuretic peptide concentrations during 1 year treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy// Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol.35. - P.38-42.
9. McDonagh T.A., Cunningham A.D., Morrison C.E. et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population// Heart. – 2001. – Vol.86(1). – P.21-26.

*Надійшла до редакції 10 грудня 2009 р.*