

УДК: 618.3-06:616.12-008.331.1]-036-07:577.112.5
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.13

РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP ПІДВИЩУЄТЬСЯ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

Н. В. Русой, А. М. Бербець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Серцевий пептид NT-proBNP, що продукується і виділяється здебільшого міокардом лівого шлуночка, є одним з найбільш важливих біохімічних маркерів серцевих захворювань. Відомо, що концентрації даного пептиду вірогідно зростають в крові хворих на серцеву недостатність, а також при відторгненні трансплантованого серця. Однак, дотепер не проводилось вивчення рівнів NT-proBNP при розвитку патологічних станів, пов'язаних з вагітністю, зокрема, при преєклампсії вагітних.

Мета дослідження. Вивчити рівень серцевого пептиду NT-proBNP у вагітних з преєклампсією.

Матеріали та методи. Обстежено 60 жінок в терміні вагітності 32-36 тижнів, при цьому їхня вагітність була ускладнена помірною преєклампсією. Контрольну групу склали 30 жінок в тому ж терміні гестації, у яких вагітність перебігала без ускладнень. Дослідження проводилось на базі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» та Медичного центру лікування безпліддя (м. Чернівці, Україна). Для вивчення рівнів NT-proBNP використовувалась тест-система MAGLUMI BNP (виробник: Shēnzhēn New Industries Biomedical Engineering, Шеньчжень, Китай); венозна кров у вагітних жінок забиралась однократно натще о 8-й годині ранку. Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину. Статистичну обробку виконали за допомогою програмного пакету MedCalc виробництва MedCalc Inc (Остенде, Бельгія), використовувалась t-критерій Стьюдента для неоднакових вибірок.

Результати дослідження. Було встановлено, що середній рівень NT-proBNP у групі жінок з преєклампсією був вірогідно вищим, порівняно з контролем ($79,5 \pm 37,4$ пг/мл, в контрольній групі $32,0 \pm 12,0$ пг/мл, $p < 0,001$). Можна обґрунтовано припустити, що зміна рівня NT-proBNP, а саме, підвищення його концентрації в плазмі крові у вагітних жінок з преєклампсією, порівняно зі здоровими вагітними жінками, є надзвичайно важливим біохімічним маркером – індикатором не тільки стану кардіоміоцитів, але і напруження компенсаторних систем всього організму вагітної, що викликано преєклампсією.

Висновки. Рівень серцевого пептиду NT-proBNP вірогідно зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією. Це може, на нашу думку, свідчити про патологічні зміни в міокарді, зумовлені збільшенням навантаження на серце при розвитку гіпертензії, причиною якої є преєклампсія вагітних.

Ключові слова: вагітність; преєклампсія; NT-proBNP; серцева недостатність.

Вступ

Пептид NT-proBNP (N-термінальний фрагмент мозкового натрій-уретичного пептиду типу В) є важливим біомаркером для діагностики та прогнозування серцево-судинних захворювань, особливо серцевої недостатності. Його використання широко розповсюджене у клінічній практиці завдяки високій чутливості та специфічності.

Біохімічні властивості та фізіологічна роль NT-proBNP: даний пептид є неактивним фрагментом, що утворюється при розщепленні проBNP на активний BNP і неактивний NT-proBNP. Він синтезується кардіоміоцитами у відповідь на підвищення тиску наповнення шлуночків і біохімічний стрес міокарда [1]. NT-proBNP має тривалий період напіввиведення, що робить його зручним для лабораторної діагностики.

Діагностичне значення NT-proBNP: в першу чергу, цей пептид є золотим стандартом для підтвердження діагнозу гострої та хронічної серцевої недостатності [2]. Порогові значення можуть варіюватися залежно від віку та ниркової функції. Також NT-proBNP має діагностичну цінність при гострому коронарному синдромі, і його підвищений рівень корелює з тяжкістю ішемії міокарду та ризиком несприятливих наслідків у вигляді формування серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка [3]. Інші стани: NT-proBNP також використовується для оцінки

прогнозу при легеневої гіпертензії, клапанних вадах серця, сепсисі та хронічній нирковій недостатності [4].

Фактори, що впливають на рівень NT-proBNP, поділяються на фізіологічні та патологічні. До фізіологічних факторів належать вік, стать, маса тіла. Серед патологічних факторів необхідно відзначити такі, як: ниркова недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, анемія тощо. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента, бета-блокатори, діуретики можуть змінювати рівень NT-proBNP [5].

NT-proBNP має переваги над іншими біомаркерами, такими як BNP, завдяки більшій стабільності в сироватці та меншій чутливості до змін у короткостроковій перспективі [5]. Тому даний пептид можна вважати перспективним діагностичним маркером стану міокарду. Регулярний моніторинг рівня NT-proBNP дозволяє оцінювати ефективність терапії серцевої недостатності та прогнозувати ризик повторної госпіталізації та смерті [5]. Водночас, у сучасній науковій літературі вкрай мало інформації про зміни концентрації NT-proBNP в плазмі крові жінок під час вагітності та при пов'язаних з вагітністю патологічних станах, зокрема, при преєклампсії.

Преєклампсія є однією з найсерйозніших гестаційних патологій, яка характеризується артеріальною гіпертензією та протеїнурією після 20-го тижня вагітності [6]. Вона має значний вплив не лише на перебіг

вагітності, але у довгостроковій перспективі, також на серцево-судинне здоров'я жінок. Тривалий час науковцями ведеться вивчення проблеми впливу преєклампсії на стан серцево-судинної системи вагітних, роділь, породіль та жінок, у яких закінчився післяпологовий період. Станом на зараз відомі декілька механізмів впливу преєклампсії на серцеву функцію і провідна роль належить розладам ендотелію. Преєклампсія асоціюється з порушенням функції ендотелію, що призводить до зниження вазодилатації, підвищення судинного опору та гіпертензії, а також до зменшення синтезу ендотелієм оксиду азоту NO, тромбосану, простагліну та інших вазоактивних речовин, необхідних для фізіологічного функціонування фето-плацентарного комплексу під час вагітності [7]. Окрім того, у деяких пацієнтів може розвиватися гіпертрофія лівого шлуночка, особливо на тлі гіпертензії, що існувала до вагітності. Підвищене навантаження на серце викликає структурні зміни, зокрема концентричну гіпертрофію лівого шлуночка, що знижує його систолічну та діастолічну функцію [8]. Під час преєклампсії також відбувається активація прозапальних цитокінів та накопичення вільних радикалів. Ці процеси сприяють ремоделюванню міокарда та розвитку фіброзу [9].

Клінічні наслідки ремоделювання міокарда під час преєклампсії включають гостру серцеву недостатність та довгострокові кардіоваскулярні ризики. У жінок із преєклампсією підвищується ризик розвитку серцевої недостатності під час вагітності та в ранній післяпологовий період; крім того, преєклампсія є незалежним фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності у подальшому житті [10]. По закінченні вагітності навіть після нормалізації артеріального тиску можуть спостерігатися порушення діастолічної функції серця, що вказує на довготривалі зміни у структурі серцевого м'яза [10].

Методи дослідження серцевої функції при преєклампсії включають ехокардіографію, яка використовується для оцінки систолічної та діастолічної функції, виявлення гіпертрофії лівого шлуночка та інших структурних змін, магнітно-резонансну томографію, яка дозволяє детально оцінити ремоделювання міокарда та розвиток фіброзу, і вивчення рівнів біомаркерів. Окрім NT-proBNP, для оцінки ступеня ураження серця використовуються також тропоніни та деякі інші показники. Отже, преєклампсія має значний вплив на функцію серця як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Це потребує ретельного кардіологічного моніторингу жінок, які перенесли преєклампсію, навіть після завершення вагітності.

Мета дослідження. Дослідити рівень серцевого пептиду NT-proBNP у жінок у яких вагітність була ускладнена преєклампсією.

Матеріали та методи дослідження

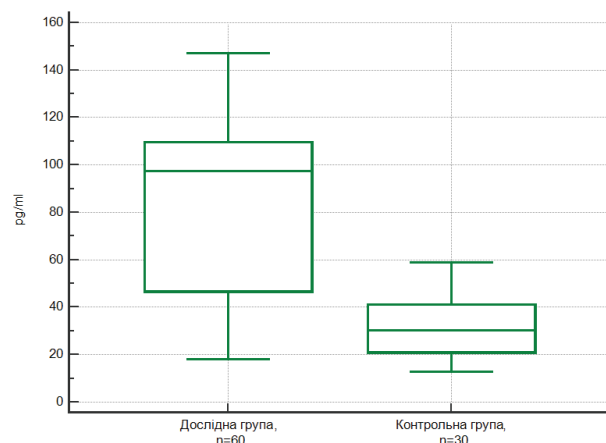
Обстежено 60 жінок в терміні вагітності 32-36 тижнів, при цьому їхня вагітність була ускладнена помірною преєклампсією. Діагноз було виставлено згідно критеріїв, наведених в Наказі МОЗ № 151

від 24.01.2022 р. Контрольну групу склали 30 жінок в тому ж терміні гестації, у якій вагітність перебігала без ускладнень.

Дослідження проводилось на базі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» та Медичного центру лікування безпліддя (м. Чернівці, Україна). Для вивчення рівнів NT-proBNP використовувалась тест-система MAGLUMI BNP (виробник: Shēnzhēn New Industries Biomedical Engineering, Шеньчжень, Китай); венозна кров у вагітних жінок забиралась однократно натще о 8-й годині ранку. Відібрану венозну кров відбирали у пробірки з EDTA для отримання плазми та центрифугували при 15000 тис. об./хв протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (18-22°C). Після центрифугування отримали плазму крові. Для дослідження відбирали зразки без ознак гемолізу. 500 мкл плазми відбирали у одноразові пробірки і поміщали у автоматичний хемілюмінесцентний імуноаналізатор MAGLUMI 1000 (попередньо провівши калібровку реагенту та вимірювання контрольних розчинів) і через 40 хв отримали результати. Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину. Статистичну обробку виконали за допомогою програмного пакету MedCalc виробництва MedCalc Inc (Остенде, Бельгія), використовувалась t-критерій Стьюдента для неоднакових вибірок.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами було встановлено, що середній рівень пептиду NT-proBNP у групі жінок з преєклампсією був вірогідно вищим, порівняно з контролем ($79,5 \pm 37,4$ пг/мл, в контрольній групі $32,0 \pm 12,0$ пг/мл, $p < 0,001$), як показано на рисунку 1. Таким чином, рівень NT-proBNP в крові вагітних з преєклампсією був в 2,48 рази вищим, порівняно з цим же показником, виміряним у здорових вагітних жінок.



Отримані нами результати свідчать про наступне. У жінок з преєклампсією відмічається підвищений синтез кардіоміоцитами вивченого нами пептиду NT-proBNP. Це, як ми вважаємо, відбувається завдяки декільком факторам. По-перше, при преєклампсії відбувається збільшення ударного об'єму серця завдяки підвищенню симпатно-адреналової стимуляції міокарду [11, 12]. По-друге, при зазначеному патоло-

гічному стані збільшується периферійний опір судин, що збільшує пост-навантаження на серцевий м'яз вагітної жінки. Якщо врахувати зміни функції нирок, характерні для прееклампсії, а саме, збільшення синтезу ангіотензину II на тлі активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, то стає зрозумілим, що вазоконстрикція в організмі вагітної з прееклампсією внаслідок вказаних патологічних змін посилюється, викликаючи вторинне збільшення синтезу NT-proBNP кардіоміоцитами [13-15].

Прееклампсія також асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, що впливає на баланс між вазодилататорами та вазоконстрикторами. Зокрема, спостерігається підвищення рівня розчинного Fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), який є антагоністом ендотеліального фактора росту судин (VEGF). Це призводить до зниження біодоступності VEGF, що негативно впливає на ендотеліальну функцію та може сприяти розвитку гломерулярного ендотеліозу – характерного ураження нирок при прееклампсії [16-18]. Цей патофізіологічний механізм також посилює системну вазоконстрикцію, збільшуючи пост-навантаження на міокард, викликаючи зростання тиску в лівому шлуночку та, відповідно, синтез кардіоміоцитами NT-proBNP [19, 20].

Література:

1. Rosół N, Procyk G, Kacperczyk-Bartnik J, Grabowski M, Gąsecka A. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in gestational hypertension and preeclampsia – State of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Jun;297:96-105. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.04.007> Epub 2024 Apr 9. PMID: 38603986.
2. Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, Akingbade GT, Ijomone OM. Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy. *Metab Brain Dis.* 2021 Aug;36(6):1109-1117. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11011-021-00710-x> Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704662.
3. Zheng Z, Lin X, Cheng X. Serum Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Gestational Hypertension, Mild Preeclampsia, and Severe Preeclampsia: A Study from a Center in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit.* 2022 Mar 1;28: e934285. DOI: <http://doi.org/10.12659/MSM.934285> PMID: 35228509; PMCID: PMC8897962.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
5. Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, Illuzzi JL, Xu X, Campbell KH, Smith GN, Paidas MJ, Lipkind HS. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):582.e1-582.e11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.010> Epub 2019 Feb 8. PMID: 30742823.
6. Sabriá E, Lequerica-Fernández P, Lafuente-Ganuza P, Eguia-Ángeles E, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Barceló C, Álvarez FV. Addition of N-terminal pro-B natriuretic peptide to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio > 38 improves prediction of pre-eclampsia requiring delivery within 1 week: a longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):758-767. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.19040> PMID: 29498431.
7. Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, Herraiz I, Galindo A, Lopez A, Martinez-Triguero ML, Alvarez FV. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Feb 25;58(3):399-407. DOI: <http://doi.org/10.1515/cclm-2019-0939> PMID: 31734648.
8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94.
9. El Zohne RA, Sobh AA, Abd El-Rady NM, Radwan E, AboTaleb HA, Youssef AA, Yosef AH, Ibrahim MN, Badawy ER. Maternal urinary vascular endothelial growth factor (VEGF) versus N.T. pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) as novel biomarkers for placental accreta spectrum (PAS): A case-control study. *Egypt J Immunol.* 2023 Apr;30(2):141-149. PMID: 37031463.
10. Ackerman-Banks CM, Lipkind HS, Palmsten K, Ahrens KA. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jul;229(1):65.e1-65.e15. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006> Epub 2023 Apr 7. PMID: 37031763; PMCID: PMC10330109.
11. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
12. Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Vatish M. Pregnancy-specific Reference Intervals for BNP and NT-pro BNP-Changes in Natriuretic Peptides Related to Pregnancy. *J Endocr Soc.* 2021 May 15;5(7): bvab091. DOI: <http://doi.org/10.1210/jendso/bvab091> PMID: 34159289; PMCID: PMC8212685.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
14. Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: The role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol.* 2014;101-102:80-8.
15. Brohan MP, Daly FP, Kelly L, McCarthy FP, Khashan AS, Kublickiene K, Barrett PM. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of maternal stroke-a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Sep;229(3):248-268. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.034> Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990309.

Таким чином, можна обґрунтовано припустити, що зміна рівня NT-proBNP, а саме, підвищення його концентрації в плазмі крові у вагітних жінок з прееклампсією, порівняно зі здоровими вагітними жінками, є надзвичайно важливим біохімічним маркером – індикатором не тільки стану кардіоміоцитів, але і напруження компенсаторних систем всього організму вагітної, що викликано прееклампсією.

Висновки

Рівень серцевого пептиду NT-proBNP зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією. Зростання є статистично значущим: згідно наших даних, цей показник збільшується в 2,48 рази, порівняно зі здоровими вагітними жінками. Це може, на нашу думку, свідчити про патологічні зміни в міокарді, зумовлені збільшенням навантаження на серце при розвитку гіпертензії, причиною якої є прееклампсія вагітних.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

16. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
17. Simon E, Bechraoui-Quantin S, Tapia S, Cottenet J, Mariet AS, Cottin Y, Giroud M, Eicher JC, Thilaganathan B, Quantin C. Time to onset of cardiovascular and cerebrovascular outcomes after hypertensive disorders of pregnancy: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Sep;229(3):296.e1-296.e22. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.021> Epub 2023 Mar 17. PMID: 36935070.
18. Kumari M, Kovach T, Sheehy B, Zabel A, Morales R, Moodley SJ, Shah YG, Maroo PV, Maroo AP, Tang WHW. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem.* 2019 May;67:12-15. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.03.005> Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890412; PMCID: PMC6475478.
19. Xiang Q, Chen Y, Gu X, Yang Y, Wang Y, Zhao Y. The correlation between maternal serum sST2, IL-33 and NT-proBNP concentrations and occurrence of pre-eclampsia in twin pregnancies: A longitudinal study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 Nov;24(11):1516-1523. DOI: <http://doi.org/10.1111/jch.14579> Epub 2022 Sep 23. PMID: 36149818; PMCID: PMC9659875.
20. Golubovic M, Stanojevic D, Lazarevic M, Peric V, Kostic T, Djordjevic M, Zivic S, Milic DJ. A Risk Stratification Model for Cardiovascular Complications during the 3-Month Period after Major Elective Vascular Surgery. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 9;2018:4381527. DOI: <http://doi.org/10.1155/2018/4381527> PMID: 30271785; PMCID: PMC6151200.

THE LEVEL OF CARDIAC PEPTIDE NT-PROBNP INCREASES DURING PRE-ECLAMPSIA OF PREGNANT WOMEN

N. Rusoi, A. Berbets

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

The cardiac peptide NT-proBNP, produced and secreted mainly by the left ventricular myocardium, is one of the most important biochemical markers of heart disease. It is known that the concentration of this peptide increases significantly in the blood of patients with heart failure and cases of transplant rejection. However, NT-proBNP levels have not yet been studied in the course of the development of pathological conditions associated with pregnancy, in particular, in pre-eclampsia.

The aim of the research. To study the level of cardiac peptide NT-proBNP of pregnant women with pre-eclampsia.

The materials and methods. The total number of women examined was 90. 60 (main group) women in their 32-36 weeks of pregnancy complicated by moderate pre-eclampsia were examined. The control group consisted of 30 women of the same gestational age whose pregnancy was uneventful. The research was conducted based on the non-profit community hospital «Chernivtsi regional perinatal center» and the Medical Center of infertility treatment (Chernivtsi, Ukraine). Test-system MAGLUMI BNP (manufacturer: Shēnzhēn New Industries Biomedical Engineering, Shenzhen, China) was used to study the levels of NT-proBNP; the venous blood of these pregnant women was taken twice at 8 AM on an empty stomach. The examinations were conducted at the «Educational and Scientific Laboratory» of the Bukovina State Medical University, which is certified.

Results of the research. It was revealed that the average level of NT-proBNP in the group of women with pre-eclampsia was likely higher than in the control group ($79,5 \pm 37,4$ pg/mL and $32,0 \pm 12,0$ pg/mL in the control group, $p < 0,001$). It is reasonable to assume that variations in NT-proBNP levels, specifically an increase in its concentration in blood plasma in pre-eclamptic pregnant women relative to healthy pregnant women, are a highly significant biochemical marker that serves as an indicator of both the condition of cardiomyocytes and the stress on the body's compensatory systems resulting from pre-eclampsia.

Conclusions. The level of the cardiac peptide NT-proBNP significantly increases in the blood of women whose pregnancy was complicated by pre-eclampsia. This may, in our opinion, indicate pathological changes in the myocardium caused by an increased load on the heart in the development of hypertension caused by pre-eclampsia in pregnancy.

Keywords: Pregnancy; Pre-Eclampsia; Heart Failure; NT-proBNP.

Контактна інформація:

Русой Наталія Володимирівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Nataliya02041995@ gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-2987>

Бербець Андрій Миколайович – д.мед.н., завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: berbets.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>

Contact Information:

Natalia Rusoy – postgraduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Nataliya02041995@ gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-2987>

Andrii Berbets – Dr. Med. Sci, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: berbets.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>



Надійшло до редакції 17.01.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.