Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_8-18
EDN: FZNDUM

Возможности использования уровня натрийуретических пептидов в крови как биомаркеров морбидности и старения

Н. Я. Дзеранова [1], **В. А. Исаков** [1], **Т. Д. Позднякова** [1], **А. А. Холкина** [1,2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

[2] Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

✉ Позднякова Татьяна Дмитриевна — doc.tatapz@vk.com

В кратком обзоре рассмотрены перспективы практического использования уровней натрийуретических пептидов в качестве биомаркеров старения и морбидности. Проведено сравнение методов дискретной и непрерывной оценки этих показателей. Определено их место в комплексной диагностике острой и хронической сердечной недостаточности с сохранённой и сниженной фракцией выброса и с фибрилляцией предсердий. Также обсуждена прогностическая ценность уровней натрийуретических пептидов как факторов риска неблагоприятных событий и смерти у пациентов с хронической патологией и у здоровых лиц.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологический возраст, биомаркер, натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, старение, фибрилляция предсердий

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дзеранова НЯ, Исаков ВА, Позднякова ТД, Холкина АА. Возможности использования уровня натрийуретических пептидов в крови как биомаркеров морбидности и старения. *Juvenis Scientia*. 2024;10(6):8-18. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_8-18. EDN: FZNDUM.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная
© Дзеранова Н.Я., Исаков В.А., Позднякова Т.Д., Холкина А.А., 2024

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_8-18
EDN: FZNDUM

Possibilities of Using Blood Natriuretic Peptide Levels as Biomarkers of Morbidity and Aging

Natalia Y. Dzeranova [1], **Vladimir A. Isakov** [1], **Tatiana D. Pozdnyakova** [1], **Aleksandra A. Kholkina** [1,2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

✉ Tatyana D. Pozdnyakova — doc.tatapz@vk.com

This brief review examines the prospects for the practical use of natriuretic peptide levels as biomarkers of aging and morbidity. A comparison of discrete and continuous methods for assessing these indicators is made. Their place in the comprehensive diagnostics of acute and chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction and with atrial fibrillation is determined. The prognostic value of natriuretic peptide levels as risk factors for adverse events and death in patients with chronic pathology and in healthy individuals is also discussed.

KEYWORDS: biological age, biomarker, natriuretic peptide, heart failure, aging, atrial fibrillation

FOR CITATION: Dzeranova NY, Isakov VA, Pozdnyakova TD, Kholkina AA. Possibilities of Using Blood Natriuretic Peptide Levels as Biomarkers of Morbidity and Aging. *Juvenis Scientia*. 2024;10(6):8-18. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_8-18.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
© Dzeranova N.Y., Isakov V.A., Pozdnyakova T.D., Kholkina A.A., 2024

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение общей продолжительности жизни населения, наблюдаемое в наши дни, существенно повышает актуальность проблем борьбы с хроническими неинфекционными заболеваниями, снижения уровня инвалидизации и смертности пациентов старших возрастных групп.

Согласно современным научным данным, полученным как на животных моделях, так и на людях, в основе старения и патогенеза ряда хронических неинфекционных заболеваний лежат взаимосвязанные клеточные биологические процессы. Воздействие на них может предотвратить или затормозить развитие такой патологии как: сахарный диабет 2-го типа, коронарная болезнь сердца и другие болезни сердечно-сосудистой системы, хроническая болезнь почек — а также одновременно повысить функциональность стареющего организма в целом и, в конечном итоге, сохранить здоровье и продлить жизнь пациентов [1–3].

Такой подход, с одной стороны, подразумевает разработку всё новых, в том числе медикаментозных, средств, влияющих на биологические механизмы старения и морбидности, с другой — нуждается в поиске подходящих показателей, отражающих эти процессы, так называемых биологических маркеров (биомаркеров) [2–9].

Выбор подходящих биомаркеров для клинических исследований представляет собой нетривиальную задачу. В теории биомаркеры самостоятельно или в совокупности должны отражать биологические процессы старения и патогенеза связанной с возрастом патологии, но не последствия отдельных заболеваний, а также предсказывать развитие конечных точек, в том числе смертность, лучше, чем хронологический возраст. Воздействие непосредственно на уровень биомаркера должно изменять связанный с ним риск. По крайней мере, изменение уровня биомаркера в ходе лечения должно иметь предсказательное значение, и динамика должна наблюдаться за относительно небольшой промежуток времени. Кроме того, измерение уровня биомаркера должно быть надёжным, недорогим и безопасным для участников клинических исследований, а результат измерения не должен зависеть от способа набора данных и популяций [2, 7, 10].

В последние годы в качестве потенциальных биомаркеров было изучено большое количество клинических и биохимических параметров, а также ряд генетических детерминант и эпигенетических изменений — «эпигенетические часы». Уровень в крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) крови относится к числу наиболее часто используемых биомаркеров наряду с уровнями С-реактивного белка, интерлейкина-6, растворимого ингибитора онкогенности-2, фактора некроза опухоли альфа, цистатина С, инсулиноподобного фактора роста-1 и связывающего его белка, инсулина, гликированного гемоглобина, фактора дифференцировки роста-15, галектина-3 и другими [2–6, 8, 11–15].

BNP наряду с предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) вырабатывается в предсердиях и желудочках, главным образом, в левой половине сердца в ответ на механическое напряжение стенок миокарда и нейрогуморальную стимуляцию, и они оба обладают сходными физиологическими эффектами, стимулируя натрийурез, подавляя выработку ренина и альдостерона, снижая тонус сосудов и уровень артериального давления, а также препятствуя процессам гипертрофии и фиброза в миокарде и в мышечной оболочке сосудов. Сравнительно недавно было обнаружено, что ANP и BNP синтезируются в адипоцитах, где, модулируя эффекты адипокинов и через другие механизмы, способствуют снижению резистентности к инсулину и стимуляции липолиза. Считается, что у здорового человека в ответ на стимуляцию происходит преимущественно быстрая реализация ANP из гранул миоцитов предсердий, а уровень BNP нарастает в меньшей степени и относительно медленнее, но сохраняется несколько дольше, поскольку BNP обладает большей устойчивостью к деградации. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью выработка BNP повышается, приобретая большее регуляторное значение. Тем не менее, показано, что в клинической практике определение уровня ANP или его более устойчивого срединного фрагмента (MR-proANP) в крови допустимо, хотя и не обладает каким-либо преимуществом в сравнении с определением уровня BNP [11, 16–20].

NT-proBNP представляет собой небольшой полипептидный фрагмент, отщепляющийся при образовании активной формы BNP из его неактивного предшественника. Образующиеся концентрации NT-proBNP и BNP в крови эквимолярны, и, хотя уровни NT-proBNP и BNP в крови различаются, они тесно коррелируют друг с другом и обладают сопоставимой диагностической точностью. Поскольку NT-proBNP сохраняется в крови дольше, определение его концентрации представляется более оправданным, но многие исследователи используют два показателя одновременно — NT-proBNP и BNP [18, 21].

Пул BNP в крови определяется несколькими факторами, наиболее значимыми из которых являются биологический возраст и сердечная недостаточность (СН) с низкой фракцией выброса. Существенный вклад также вносят пол и наличие фибрилляции предсердий (ФП). Наименьшее влияние (не более нескольких процентов) на изменение уровня BNP оказывают сахарный диабет 2-го типа, повышенный индекс массы тела, хроническая болезнь почек и некоторые другие причины. При этом сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек и повышенный индекс массы тела обладают разнонаправленным действием на уровни BNP и NT-proBNP. Если при первых двух патологических состояниях они имеет тенденцию к повышению, то у людей с повышенной массой тела, наоборот, склонны снижаться [7, 15, 18, 22–27].

УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Связь уровня NT-proBNP и BNP со старением подтверждена в многочисленных исследованиях. По мере старения организма концентрация NT-proBNP (BNP) в крови неуклонно нарастает — логарифм концентрации положительно коррелирует с возрастом [21, 24, 28, 29].

Устойчивость этой связи позволяет многим авторам использовать концентрацию NT-proBNP в качестве биомаркера старения и учитывать его в расчётах биологического возраста, в частности, в одной из работ предлагаются следующие простые формулы:

для мужчин *биологический возраст = [ln(NT-proBNP)+1,2958]/0,0827;*

для женщин *биологический возрастм= [ln(NT-proBNP)–1,5258]/0,0478.*

Их корректность обосновывается на представительной выборке пациентов в возрасте от 65 до 80 лет без симптомов СН и ФП [7].

Зависимость от пола в уровнях NT-proBNP и BNP обнаруживают и другие исследователи. Уровни NT-proBNP и BNP у женщин во всех возрастных группах оказываются значимо выше, чем у мужчин [23, 24]. Для учёта названных отличий в уровнях NT-proBNP и BNP многие исследователи проводят собственные расчёты референсных интервалов для отдельных гендерно-возрастных групп. Однако подобный подход требует для каждой из групп тщательного подбора представительной выборки, состоящей из здоровых субъектов обоего пола, что бывает особенно затруднительно среди лиц пожилого и старческого возраста даже при использовании крупных баз данных. В то же время изучение малых выборок или набор больших групп разновозрастных пациентов без учёта имеющейся, в первую очередь, кардиальной патологии показывает значительные колебания уровней [7, 23, 24, 26–28, 30]. Медиана нижнего квартиля выборки из 3318 испытуемых в одном из исследований отличалась от медианы верхнего в 10 раз, что, естественно, не позволило корректно определить соответствующие референсные интервалы [27].

УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА — ПРЕДИКТОР НАСТУПЛЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ И СМЕРТИ

Анализ данных о прогностической ценности уровней NT-proBNP и BNP показал, что любой из них является значимым независимым фактором риска наступления неблагоприятных, в том числе сердечно-сосудистых, событий и общей смертности, как у здоровых пациентов, так и у пациентов с СН при сохранённой или пониженной фракции выброса [18, 20, 31]. При этом большая часть авторов обнаруживает, что уровни NT-proBNP и BNP обладают большей предсказательной ценностью у больных СН со сниженной фракцией выброса,

чем у пациентов с сохранённой фракцией выброса или у здоровых лиц [4, 6, 11, 21, 32], но некоторые свидетельствуют об обратном [14].

Повышение уровней положительно коррелирует с повышением смертности от всех причин вне зависимости от наличия или отсутствия связанной с возрастом хронической патологии. В частности, биологический возраст, рассчитанный по формулам, имеет большую, чем хронологический возраст предсказательную ценность в плане наступления смерти от любых причин, в случае их отличия на 11 и более лет [31].

Попытки поиска пороговых значений уровней NT-proBNP и BNP, превышение которых увеличивает риск неблагоприятных событий или смерти, сталкиваются с проблемами, аналогичными ситуации с определением референсных интервалов — отсутствие репрезентативных выборок в старших возрастных группах. Кроме того, верхние границы референсных интервалов и пороговые значения существенно отличаются не только у разных авторов, но даже в рамках одного исследования. Так, верхняя граница нормальных значений уровня NT-proBNP у пациентов старше 70 лет в одной из работ (540 пг/мл) оказалась в 3 раза ниже порогового значения, определяющего повышение общей смертности (1700 пг/мл) [28]. В итоге это приводит к необходимости внедрения в клиническую практику не только референсных, но и пороговых значений для каждого неблагоприятного события. Они из-за своей простоты иногда могут быть полезны в определении предела принятия клинически значимых решений, однако широкий разброс между верхним референсным и пороговыми значениями обусловливает возникновение обширной «серой зоны», в которой уровень NT-proBNP (BNP) не поддаётся однозначной трактовке [5, 14, 18, 28, 29, 31, 33–35].

В целом, в последние годы всё больше проявляется тенденция использования не дискретных, а непрерывных алгоритмов оценки уровней NT-proBNP и BNP, впрочем, как и других биомаркеров, то есть полагается, что пороговые значения, определяющие их прогностическую ценность, не существуют и, соответственно, не могут быть найдены. Вместо них разрабатываются формулы расчёта риска неблагоприятных событий (по аналогии с формулами расчёта скорости клубочковой фильтрации), учитывающие уровень биомаркеров, а также развиваются методики отслеживания и оценки динамических изменений [12, 18, 20, 26].

УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА — ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Развитие у пациента острой или хронической СН существенно снижает ценность уровней NT-proBNP и BNP как биомаркеров старения, поскольку определяющим их уровни фактором становится, главным образом, тяжесть кардиальной дисфункции. Как показано во многих отечественных и зарубежных исследованиях, степень снижения фракции выброса значимо коррелирует с более высокими уровнями NT-proBNP и BNP [4, 5, 23, 29, 31, 36].

Менее отчётливо проявляется эта связь у пациентов с наличием диастолической дисфункции и с сохранённой фракцией выброса. В этой группе обнаружена связь уровня NT-proBNP с объёмом, давлением в полости и сократительной функцией левого предсердия [23, 33, 37]. Очевидно, уровни NT-proBNP и BNP при СН с сохранённой фракцией выброса повышаются умеренно и занимают промежуточное положение между уровнями у здоровых лиц и уровнями у пациентов с низкой фракцией выброса [12, 15, 31, 38]. В этом аспекте фенотипирование СН с сохранённой фракцией выброса представляется серьёзной проблемой, и для её распознавания некоторыми авторами предлагаются сложные формулы, учитывающие помимо уровня NT-proBNP уровни других биомаркеров, таких как: С-реактивный белок, фактор дифференцировки роста-15 и растворимый ингибитор онкогенности-2 [39]. Однако, их определение, несомненно, удорожает стоимость исследования, и в практической медицине предпочтение обычно отдаётся выявлению признаков диастолической дисфункции посредством эхокардиографии [15, 40].

Ввиду изложенного становится очевидным, почему уровни NT-proBNP и BNP обладают невысокой чувствительностью и, следовательно, пред-

ставляют небольшую ценность для выявления СН, а имеют преимущественно отрицательное диагностическое значение. Например, как указано в европейских и отечественных клинических рекомендациях, низкий уровень NT-proBNP (до 300 пг/мл) или BNP (до 100 пг/мл) по результатам экспресс-определения позволяет исключить сердечный генез внезапного приступа одышки (удушья) у экстренно госпитализированного пациента. Иначе уровни NT-proBNP (BNP) или оказываются в «серой зоне», или превышают возрастные пороговые значения, свидетельствуя о вероятной острой СН. В любом случае такие пациенты для подтверждения/исключения СН требуют обязательной маршрутизации на эхокардиографию. При этом повышение уровней NT-proBNP или BNP не позволяет установить этиологию острой СН, в качестве которой может выступать практически любое стрессорное воздействие на миокард — инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, кардиогенный или септический шок, острое лёгочное сердце на фоне пневмонии или тромбоэмболии лёгочной артерии и другие причины, — а степень повышения натрийуретических пептидов не обладает предсказательной ценностью в плане исхода острой СН [17, 18, 31, 34, 35].

У амбулаторных пациентов, обратившихся к врачу по поводу появления одышки, утомляемости, снижения толерантности к физической нагрузке иногда в сочетании с развитием отёков лодыжек, уровни NT-proBNP в пределах до 125 пг/мл, или BNP — до 35 пг/мл позволяют с высокой степенью вероятности исключить кардиальный генез симптомов [17, 18, 31, 34, 35].

Поскольку определение концентрации NT-proBNP или BNP в крови согласно европейским и национальным рекомендациям входит в начальный алгоритм диагностики СН, некоторые клиницисты предлагают использовать нарастание уровней NT-proBNP или BNP как показание к проведению эхокардиографии у амбулаторных пациентов. По сути, предлагается применять один из этих показателей в системе диспансерного наблюдения в качестве более доступного маркера в сравнении с получением данных эхокардиографического исследования [18, 29, 30].

Существенно затрудняет использование уровней NT-proBNP или BNP в диагностике СН наличие фибрилляции предсердий и других форм аритмий, при которых уровни натрийуретических пептидов также повышаются [8, 15, 41]. Кроме того, СН и ФП имеют сходные клинические проявления и обладают взаимной причинно-следственной связью, то есть ФП способствует развитию СН нередко с сохранённой фракцией выброса, а наличие СН может спровоцировать развитие ФП. При этом выявление характерных эхокардиографических признаков диастолической дисфункции и, следовательно, присутствия СН с сохранённой фракцией выброса у пациентов с ФП бывает практически неосуществимо без использования дополнительных методов. Этой проблеме посвящено относительно небольшое число источников, в них же дискутируется возможное прогностическое значение уровней NT-proBNP или BNP у больных с ФП и СН с сохранённой фракцией выброса [2, 8, 15, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день установлено, что степень повышения уровней NT-proBNP и BNP прямо коррелирует с вероятностью наличия у пациентов СН, однако рекомендованные формулы для их непрерывной оценки на настоящий момент отсутствуют, в связи с чем диагностическая ценность метода оказывается несколько снижена. Он применим для скрининга пациентов с клинической картиной острой или хронической СН. Уровни NT-proBNP и BNP ниже установленных значений позволяют уверенно исключить кардиальный генез симптомов, тогда как превышение требует для подтверждения диагноза и выявления причин заболевания проведения дополнительных методов исследования — эхокардиографии с обязательной оценкой диастолической функции миокарда. Трактовку повышенных уровней натрийуретических пептидов существенно изменяет наличие дополнительных возмущающих факторов, важнейшим из которых является фибрилляция предсердий особенно у пациентов с сохранённой фракцией выброса [3, 5, 6, 8, 42, 43].

Прогностическая ценность уровней BNP и NT-proBNP доказана для пациентов с хрониче-

ской кардиальной патологией и для здоровых лиц. Полученные научные данные могут интерпретироваться по-разному. Первоначально считалось, что повышение уровней BNP и NT-proBNP связано с наличием у испытуемых скрытой патологии сердца и дебютом процессов ремоделирования миокарда, возможно, пока ещё невидимых на эхокардиографии. С этой концепцией хорошо согласовывались данные о нарастании частоты выявления сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности пропорционально выявляемому увеличению уровней натрийуретических пептидов [6, 21, 36].

Однако после получения данных о связи уровней BNP и NT-proBNP с популяционной смертностью от всех причин после исключения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний полнота этой концепции была поставлена под сомнение. Очевидно, уровень BNP в крови как активного гормона определяется несколькими факторами и состоит из нескольких компонент. Базальная (фоновая) компонента, зависящая от пола и возраста, принимает участие в реализации на настоящий момент до конца неустановленных механизмов старения и морбидности. Болюсная — отражает реакцию сердца на острые или хронические стрессовые воздействия, главным образом, на перерастяжение миокарда [7, 21, 31].

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные, подтверждают возможность использования уровней натрийуретических пептидов в качестве биомаркера возраста среди здоровых субъектов или биомаркера сердечно-сосудистой патологии у пациентов со сниженной фракцией выброса. Менее достоверный объём информации, требующий продолжения научного поиска, существует для других категорий, в частности, для лиц старших возрастных групп, пациентов, страдающих СН с сохранённой фракцией выброса и ФП. В перспективе уровни BNP и NT-proBNP потенциально способны играть роль суррогатной конечной точки в научных исследованиях. Кроме того, существуют предположения, что они могут быть полезны при составлении индивидуальных планов лечения и мониторинге терапевтических реакций [5, 7, 9, 15, 31].

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Espeland MA, Crimmins EM, Grossardt BR, et al. Clinical Trials Targeting Aging and Age-Related Multimorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2017**;72(3):355-361. DOI: 10.1093/gerona/glw220. EDN: YYHWWF
2. Justice JN, Ferrucci L, Newman AB, et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup. *Geroscience*. **2018**;40(5-6):419-436. DOI: 10.1007/s11357-018-0042-y. EDN: PCDIOT
3. Lyu YX, Fu Q, Wilczok D, et al. Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity. *Aging (Albany NY)*. **2024**;16(20):12955-12976. DOI: 10.18632/aging.206135. EDN: NWLNLB
4. Зуховицкая ЕВ, Снежицкий ВА, Пьрочкин ВМ, и др. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, **2009**;3(27):68-71. [Zukhovitskaya EV, Snezhitskii VA, P'rochkin VM., et al. Values of some biomarkers in chronic heart failure due to idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Journal GrSMU*. **2009**;3(27):68-71.(in Russ.)]. EDN: QBUPJN

5. Косарев ММ, Обрезан АГ, Стрельников АА. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*. **2010**;11.(3):177-184. [Kosarev MM, Obrezan AG, Strel'nikov AA. Clinical and laboratory-instrumental markers for the diagnosis of CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. **2010**;11.(3):177-184. (in Russ.)]. EDN: MUHVBX
6. Иванова СВ, Васюк ЮА, Шупенина ЕЮ, и др. Мозговой натрий-уретический пептид как биохимический маркер структурно- функциональных нарушений сердца у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. **2015**;(12):56-62. [Ivanova SV, Vasyuk YA, Shupenina EY, et al. Brain natriuretic peptide as biochemical marker for structural and functional heart disorders in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. **2015**;(12):56-62. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-56-62. EDN: UXMJUZ
7. Muscari A, Bianchi G, Forti P, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a possible surrogate of biological age in the elderly people. *Geroscience*. **2021**;43(2):845-857. DOI: 10.1007/s11357-020-00249-2. EDN: KXCPDC
8. Матюкевич МЧ, Снежицкий ВА. Влияние фибрилляции предсердий на прогностическую ценность мозгового натрийуретического пептида (BNP) в оценке риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии. *Уральский медицинский журнал*. **2022**;21(5):51-57. [Matsiukevich MC, Snezhitskiy VA. The influence of atrial fibrillation on the prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in risk assesment of paroxysmal ventricular tachycardia. *Ural medical journal*. **2022**;21(5):51-57. (In Russ.)]. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-5-51-57. EDN: RRIKMB
9. Николаев КЮ, Шилова АВ, Ковалева АЯ, и др. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. **2023**;28(1):111-116. [Nikolaev KY, Shilova AV, Kovaleva AY, et al. Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension. *Russ J Cardiol*. **2023**;28(1):111-116. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5188. EDN: SCOROR
10. Baker GT 3rd, Sprott RL. Biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. **1988**;23(4-5):223-239. DOI: 10.1016/0531-5565(88)90025-3
11. Berezin AE. Prognostication in Different Heart Failure Phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. *J Circ Biomark*. **2016**;5:6. DOI: 10.5772/62797. EDN: VAVYRH
12. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. **2016**;18(1):81-88. DOI: 10.1002/ejhf.431
13. Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA, et al. Eleven Telomere, Epigenetic Clock, and Biomarker-Composite Quantifications of Biological Aging: Do They Measure the Same Thing?. *Am J Epidemiol*. **2018**;187(6):1220-1230. DOI: 10.1093/aje/kwx346. EDN: YGKQEH
14. Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiol*. **2018**;73(1):41-48. DOI: 10.1080/00015385.2017.1325617
15. Tah S, Valderrama M, Afzal M, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Evolving Understanding. *Cureus*. **2023**;15(9):e46152. DOI: 10.7759/cureus.46152. EDN: JQLAVM
16. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. **2004**;6(3):257-260. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
17. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева ЛВ, и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. **2016**;8(136):86-91. [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, et al. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. **2016**;8(136):86-91 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91. EDN: WHURJT
18. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. **2019**;21(6):715-731. DOI: 10.1002/ejhf.1494. EDN: XXMKXK

19. Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc*. **2020**;4(6):bvaa052. DOI: 10.1210/jendso/bvaa052. EDN: TFSISP
20. Jehn S, Mahabadi AA, Pfohl C, et al. BNP and NT-proBNP Thresholds for the Assessment of Prognosis in Patients Without Heart Failure. *JACC Adv*. **2023**;2(10):100688. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100688. EDN: KTDQMM
21. Dietl A, Stark K, Zimmermann ME, et al. NT-proBNP Predicts Cardiovascular Death in the General Population Independent of Left Ventricular Mass and Function: Insights from a Large Population-Based Study with Long-Term Follow-Up. *PLoS One*. **2016**;11(10):e0164060. DOI: 10.1371/journal.pone.0164060
22. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. **2005**;46(4):610-620. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.06.017
23. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. **2006**;47(2):345-353. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.025
24. Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, et al. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med*. **2014**;52(9):1341-1346. DOI: 10.1515/cclm-2013-0791
25. Lelli D, Pedone C, Rossi FF, Incalzi RA. Clinical and echocardiographic characteristics of elderly hospitalized patients with high levels of NT-proBNP without clinical diagnosis of heart failure. *Aging Clin Exp Res*. **2014**;26(6):607-613. DOI: 10.1007/s40520-014-0226-y
26. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail*. **2013**;15(8):859-867. DOI: 10.1093/eurjhf/hft048
27. Kim F, Biggs ML, Kizer JR, et al. Brain natriuretic peptide and insulin resistance in older adults. *Diabet Med*. **2017**;34(2):235-238. DOI: 10.1111/dme.13139
28. Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta*. **2007**;382(1-2):8-14. DOI: 10.1016/j.cca.2007.03.005
29. Landolfo M, Spannella F, Giulietti F, et al. Role of NT-proBNP and lung ultrasound in diagnosing and classifying heart failure in a hospitalized oldest-old population: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. **2024**;24(1):354. DOI: 10.1186/s12877-024-04977-4. EDN: PNDWXZ
30. Bosch L, Assmann P, de Grauw WJC, et al. Heart failure in primary care: prevalence related to age and comorbidity. *Prim Health Care Res Dev*. **2019**;20:e79. DOI: 10.1017/S1463423618000889
31. Marinescu M, Oprea VD, Nechita A, et al. The Use of Brain Natriuretic Peptide in the Evaluation of Heart Failure in Geriatric Patients. *Diagnostics (Basel)*. **2023**;13(9):1512. DOI: 10.3390/diagnostics13091512. EDN: LTUXMN
32. Ammar LA, Massoud GP, Chidiac C, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: A systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. **2024**. Published online October 7, 2024. DOI: 10.1007/s10741-024-10442-6.
33. Hoshida S, Tachibana K, Shinoda Y, et al. Left atrial pressure overload and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective multicenter observational study. *BMJ Open*. **2021**;11(9):e044605. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044605. EDN: CVVAJV
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. **2021**;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368. EDN: JMLXGH

35. Российское кардиологическое общество (РКО) Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность 2024. **2024**;29(11):6162. [Russian Society of Cardiology (RSC) Clinical practice guidelines for Chronic heart failure 2024. **2024**;29(11):6162 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
36. Яковлев АА, Рукавишникова СА, Трофимова СВ. Опыт определения мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. **2010**;23(2):314-318. [Yakovlev AA, Rukavishnikova SA, Trofimova SV. Experience of definition of brain natriuretic peptide (bnp) in patients with chronic heart failure of elderly and senile age. *Uspekhi gerontologii*. **2010**;23(2):314-318. (in Russ.)]. EDN: MSVIPP
37. Abbasi SA, Shah RV, McNulty SE, et al. Left Atrial Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A RELAX Substudy. *PLoS One*. **2016**;11(11):e0164914. DOI: 10.1371/journal.pone.0164914
38. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. **2012**;14(12):1338-1347. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs130
39. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, et al. Biomarkers for characterization of heart failure - Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. **2017**;227:272-277. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.110
40. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. **2014**;63(5):407-416. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.063. EDN: SOXGZD
41. Sitar Taut AV, Pop D, Zdrenghea DT. NT-proBNP values in elderly heart failure patients with atrial fibrillation and diabetes. *J Diabetes Complications*. **2015**;29(8):1119-1123. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.013
42. Zhao X, Li H, Liu C, et al. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. **2022**;45(1):68-74. DOI: 10.1002/clc.23760. EDN: AGOTPG
43. Liu X, Chen S, Pan H, et al. Predictive value of NT pro BNP for new-onset atrial fibrillation in heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. **2024**;11(6):4296-4307. DOI: 10.1002/ehf2.14951. EDN: VARRYY

АВТОРЫ | AUTHORS

Дзеранова Наталья Яковлевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0009-0002-8356-0718.

Natalia Y. Dzeranova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0009-0002-8356-0718.

Исаков Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0003-2014-0847.

Vladimir A. Isakov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0003-2014-0847.

✉ *Позднякова Татьяна Дмитриевна,* аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0009-0009-2807-4822; email: doc.tatapz@vk.com.

✉ *Tatiana D. Pozdnyakova,* Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0009-0009-2807-4822; email: doc.tatapz@vk.com.

Холкина Александра Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заведующая отделением скорой медицинской помощи краткосрочного пребывания, Городская Мариинская больница; ORCID: 0009-0003-7070-9795.

Alexandra A. Kholkina, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Head of the Short-term Stay Emergency Medical Care Department, City Mariinsky Hospital; ORCID: 0009-0003-7070-9795.

Поступила в редакцию: | Received: 14.11.2024
Поступила после доработки: | Revised: 18.12.2024
Принята: | Accepted: 23.12.2024