УДК 616.12-008.331.1:577.1-074
https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2025.06

РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ЯК ІНСТРУМЕНТА СКРИНІНГУ ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇЇ НАСЛІДКАМИ

Ольга Л. Старжинська[1], Микола Ю. Кізлов[1], Олена О. Сакович[1], Марина О. Матохнюк[1], Тетяна В. Поліщук[1], Дмитро А. Багрій[2], Світлана В. Франчук[1], Вадим М. Жебель[1]

[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
[2]Медичний центр «Центр В», м. Вінниця, Україна

Резюме

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з провідних місць у структурі кардіоваскулярної смертності, втричі збільшуючи ризик виникнення серцево-судинних подій. Саме тому необхідні прості та дієві інструменти для масової скринінгової діагностики гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда, його дисфункції та серцевої недостатності (СН).
Мета. Дослідити та узагальнити наукові дані щодо можливості застосування біомаркерів у скринінгу гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда та розвитку СН на тлі АГ.
Матеріали та методи. Пошук інформації для огляду літератури здійснено в базах даних PubMed, Google scholar, електронних архівах вітчизняних медичних видань. Використали бібліосемантичний та метод систематичного аналізу. Організували пошукову стратегію із застосуванням ключових слів, обраних відповідно до таблиці PICOT. Перевагу надавали джерелам, опублікованим за останні десять років.
Результати. Дослідження показують, що такі пептиди, як мозковий натрійуретичний пептид (BNP), кардіотрофін-1 (CT-1), sST2, галектин-3, задіяні у патогенезі фіброзу та гіпертрофії міокарда, яка формується на тлі АГ, з подальшою його дисфункцією та формуванням СН. Визначено, що рівень вказаних речовин достовірно змінюється у пацієнтів з АГ, гіпертрофією лівого шлуночка та при СН, а отже, може маркувати ці патологічні стани. Доведена інформативність BNP, галектину-3 та sST2, як маркерів для діагностики та прогнозування розвитку СН, біомаркери включені за цим показанням у міжнародні та національні рекомендації щодо СН. Переконливо показано, що визначення плазмових рівнів BNP, CT-1, sST2, галектин-3 з достатньою точністю може застосовуватися при обстеженні пацієнтів з АГ з метою раннього скринінгу гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда та його дисфункції.
Висновки. Існує низка перспективних біомаркерів для оцінки стану пацієнтів з АГ та СН. Їх використання є патогенетично обґрунтованим і науково доведеним, а також може покращити скринінг гіпертензивного ремоделювання та дисфункції міокарда, прогнозування та управління цими захворюваннями. Однак, для повної інтеграції біомаркерів у клінічну практику необхідні подальші дослідження для уточнення стандартних референтних значень та оцінки впливу різних факторів на їх плазмовий рівень.

Ключові слова: **артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, мозковий натрійуретичний пептид (BNP), кардіотрофін-1 (CT-1), sST-2, sST2, галектин-3**

ВСТУП

Згідно сучасних статистичних даних 30-45% дорослого населення Європи має підвищений артеріальний тиск (АТ) [1]. Артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з провідних місць у структурі кардіоваскулярної патології та смертності від неї. АГ призводить приблизно у 20-50% випадків до гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та у 59% до розвитку хронічної серцевої недостатності (СН), втричі збільшує ризик виникнення серцево-судинних подій, а отже, і зростання рівня серцево-судинного ризику [2].

У цьому сенсі все більш актуальними стають інструменти для масової скринінгової діагностики АГ та обумовлених нею ушкоджень органів та тканин, що буде сприяти ранньому виявленню патології та призначенню терапії таким пацієнтам, і, в свою чергу, буде знижувати показники смертності та виникнення ускладнень, адже за статистикою не більше 20% людей з підвищеним тиском мають скарги на свій стан та знають про хворобу. Одним із сучасних напрямків є застосування з цією метою біомаркерів стану кардіоміоцитів та фіброзу тканин. До біомаркерів з доведеною інформативністю, які опосередковано можуть вказувати на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), відносять мозковий натрійуретичний пептид (BNP). Підвищення його вмісту у плазмі крові у хворих з АГ може вказувати на стійке підвищення АТ та наявність гіпертрофії міокарда [3]. При СН згаданий біомаркер розглядається в якості предиктора смертельних клінічних наслідків та повторної шпиталізації, широко застосовується як діагностичний критерій для диференціації причин синдрому задишки [4]. Формування гіпертрофії міокарда передбачає його фіброзування і подальший розвиток СН. Дослідження продемонстрували інформативність змін плазмової концентрації галектина-3, кардіотрофіна-1 (CT-1), sST2 як біомаркерів, що визначають активність фібротичних процесів, а отже як можливих показників гіпертрофії міокарда [5].

МЕТА

Дослідити та узагальнити наукові дані щодо можливості застосування вищезгаданих біомаркерів у скринінгу гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда та розвитку СН на тлі АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук інформації для огляду літератури щодо біомаркерів СН та гіпертензивно опосередкованого пошкодження міокарда здійснили в базах даних PubMed та Google scholar. Використали бібліосемантичний та метод систематичного аналізу. Організували пошукову стратегію із застосуванням ключових слів, обраних відповідно до таблиці PICOT: артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, кардіотрофін-1, sST2, галектин-3, мозковий натрійуретичний пептид. Також, провели пошук за ключовими словами у електронних архівах вітчизняних медичних видань. Перевагу надавали джерелам, опублікованим за останні десять років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Мозковий натрійуретичний пептид. BNP є одним з найбільш досліджених маркерів у кардіології. Визначення плазмових рівнів BNP та його попередника NT-proBNP уже тривалий час рекомендовано до використання в рутинній клінічній практиці, що знайшло відображення у міжнародних та вітчизняних клінічних рекомендаціях [6, 7, 8]. У них вказується, що у хворих навіть зі стабільною СН концентрації BNP та NT-proBNP мають високу прогностичну точність щодо смертності та госпіталізації з приводу декомпенсації СН [4]. Підвищені рівні BNP або NT-proBNP можуть допомогти виявити пацієнтів із прогресуванням симптомів СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзнФВ), а також, є корисними при проведенні контролю та оптимізації лікувальної стратегії, спрямованої проти стійкої нейрогормональної активації, яка ускладнює лікування СН [9]. Однак, оскільки BNP розщеплюється неприлізином, він не може буде точним інструментом для контролю ефективності лікування СН у пацієнтів, які приймають інгібітори неприлізину. У такої категорії хворих краще орієнтуватись на рівень NT-proBNP [10]. BNP та NT-proBNP є важливими кандидатами серед критичних факторів, що беруть участь у прогресуванні АГ, оскільки вони вивільняються кардіоміоцитами і надають плейотропні ефекти, такі як підтримання АТ, активація РААС, регулювання глюкозного та ліпідного обміну, а також широкий спектр кардіометаболічних властивостей, що призводять до формування ГЛШ та подальшого розвитку інтерстиціального фіброзу міокарда – одного з факторів формування ХСН у таких пацієнтів. Тому для ранньої неінвазивної діагностики інтерстиціального фіброзу та дисфункції міокарда, у тому числі на тлі АГ, пропонується визначати рівні BNP та NT-proBNP [11, 12]. Також підвищений рівень NT-proBNP асоціюється із значно вищим ризиком розвитку фібриляції передсердь (ФП) у осіб з наявністю СН. На думку дослідників, визначення плазмового рівня біомаркера дозволить покращити точність прогнозування ризику розвитку ФП [13]. Цукровий діабет (ЦД) є фактором ризику формування серцево-судинної патології, зокрема, і СН, що призводить до підвищення рівня захворюваності та смертності. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) підвищує сприйнятливість до СН шляхом безпосереднього погіршення серцевої функції, а також, через супутні захворювання, такі як АГ, ожиріння, порушення ліпідного обміну та функції нирок [14], а також прискорює прогресування СН від доклінічних стадій до більш пізніх [15]. Зокрема, у рандомізованих контрольованих дослідженнях STOP-HF, PONTIAC, EXAMINE, CANVAS було наголошено на перевагах більш інтенсивного лікування факторів ризику, орієнтованого на рівні BNP та NT-proBNP, у пацієнтів із ЦД [16]. Також визначення плазмових рівнів BNP та NT-pro BNP у пацієнтів із ЦД2 дозволяє виявляти такі приховані, але потенційно небезпечні серцеві аномалії, як ішемія міокарда, діастолічна дисфункція серця, гіпертрофія лівого передсердя та лівого шлуночка,

що може бути використано з метою посилення потенційної терапії для зменшення кардіотоксичних ефектів ЦД2 [17]. Враховуючи всі ці переконливі докази, настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) 2023 року та Американської діабетичної асоціації (ADA) 2024 року рекомендують регулярно спостерігати за пацієнтами із ЦД щодо симптомів та ознак СН (таких, як задишка, втома та периферичний набряк), і за наявності одного або кількох симптомів, а також у безсимптомних пацієнтів, слід вимірювати плазмові рівні BNP та NT-pro BNP з метою стратифікації ризику чи для виявлення пацієнтів з підозрою на СН [18, 19].

Кардіотрофін-1. Наступним розглянемо кардіотрофін-1 (CT-1) – протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, що належить до родини інтерлейкіну-6 (IL-6), який продукується кардіоміоцитами і серцевими фібробластами в ситуаціях біохімічного стресу та під впливом гуморальних факторів [20]. Після секреції він взаємодіє зі своїм рецептором, який є гетеродимером, утвореним глікопротеїном-130 і рецептором фактора інгібування лейкемії (LIF), активуючи різні сигнальні шляхи, що призводить тим самим до дисфункції кардіоміоцитів [21]. Рецептори до CT-1 виявлені в багатьох тканинах та органах, однак CT-1 діє головним чином у серці, кардіоміоцити секретують його у коронарну систему, після чого в достатніх концентраціях пептид визначається у периферичній крові. Концентрації CT-1 у циркулюючій крові прямо корелюють з рівнями експресії CT-1 у міокарді. Недавні дослідження показали, що CT-1 бере участь у серцево-судинному ремоделюванні, викликаному АГ та СН [22]. CT-1 може регулювати гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу і запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) і МАРК (мітоген-активована протеїнкіназа) [23]. Концентрація CT-1 у плазмі крові позитивно корелює з систолічним АТ і швидкістю пульсової хвилі, індексом жорсткості артерій, і значно підвищується у пацієнтів з АГ [24]. Дані останніх досліджень свідчать, що концентрація CT-1 у плазмі пов'язана з АГ, а саме, концентрація пептиду вища у гіпертензивних осіб і позитивно корелює з ГЛШ та негативно з фракцією викиду (ФВ) [25, 26]. Встановлено, що CT-1 бере участь у ремоделюванні судин шляхом впливу на МАРК гладком'язових клітин медії артерій, моноцитів та ендотеліоцитів, внаслідок чого відбувається проліферація гладком'язових клітин, підвищення продукції позаклітинного матриксу та колагену, формування ендотеліальної дисфункції та підвищення периферичного судинного опору [24]. Надмірна експресія CT-1 пов'язана з фіброзом міокарда, з підвищеною експресією колагену у пацієнтів з АГ та СН [22].

Стимулюючий фактор росту sST2. Стимулюючий фактор росту sST2 є ще одним представником сімейства інтерлейкінів, входить до групи рецепторів до інтерлейкіну-1. Відомо про експресію пептида на кардіоміоцитах, фібробластах та ендотеліальних клітинах [27]. sST2 є розчинною формою рецептора, який при взаємодії з інтерлейкіном-33 утворює сигнальний шлях, задіяний у процесах кардіопротекції через вплив на запалення, фіброзування та ремоделювання міокарда [28]. Отже, зміни плазмового рівня sST2 можуть маркувати процеси фіброзу і, як наслідок, гіпертрофію та дисфункцію міокарда при АГ та СН. Коливання концентрації стимулюючого фактора росту широко вивчалися у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями [29]. Зокрема, у низці досліджень було показано, що плазмовий рівень sST2 суттєво змінюється у зв'язку з розвитком АГ та формуванням ГЛШ [30]. Так Ozdemir та ін. [31] встановили, що підвищений рівень пептида незалежно маркує розвиток АГ, особливо для пацієнтів з патерном nondipper. Farcaş та ін. [32] визначили, що плазмова концентрація sST2 у гіпертензивних хворих з ГЛШ достовірно вища, ніж у пацієнтів без ознак ремоделювання міокарда. Чеські дослідники показали, що рівень пептиду у плазмі крові достовірно корелює з масою міокарда ЛШ та суттєво зростає у хворих з ГЛШ, яка виникла на тлі АГ [33]. Також для хворих з АГ встановили прямий кореляційний зв'язок між показником sST2 та наявністю діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ [34]. Таким чином, підвищений рівень sST2 у плазмі крові може бути маркером гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда з формуванням ГЛШ та дисфункції міокарда. У багатьох роботах показано, що концентрація пептида є суттєво вищою у пацієнтів з СН різної етіології. На тепер з'ясували, що підвищений рівень sST2 дозволяє виявити пацієнтів з високим ризиком несприятливих подій, корелює з більш тяжким перебігом СН, є незалежним предиктором смерті та госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН [35, 36, 37]. Усі вищезгадані наукові дані дозволили закріпити рекомендацію визначати показник sST2 у хворих з СН як маркер прогнозу ймовірності госпіталізації та смерті у гайдлайні ACC/AHA щодо діагностики та лікування серцевої недостатності [6]. Отже, sST2 є перспективним біомаркером для оцінки стану пацієнтів з АГ та СН, його застосування у клініці може покращити діагностику, прогнозування та управління цими захворюваннями.

Галектин-3. Ще одним новим біомаркером СН з потенцією у оцінці тяжкості та прогнозуванні ризику прогресування захворювання є галектин-3. Пептид як маркер фіброзу міокарда, включено до європейських [38], американських [6] та українських рекомендацій [8] застосування для діагностики та прогнозування перебігу СН.

Галектин-3 є ключовим у численних біологічних діях, включаючи запалення, фіброз, ангіогенез, ріст клітин, апоптоз, вроджений імунітет та аутоімунні процеси, метастазування пухлин [39]. Незалежно від етіології при серцевій недостатності розвивається реактивний інтерстиціальний фіброз міокарда. Галектин-3 бере участь у патогенезі серцево-судинного ремоделювання [40]. У гіпертензивних пацієнтів виявлено значимий кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 та ступенем АГ, тривалістю гіпертензивного анамнезу, більш важкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда [41], вищими показниками смертності [42]. Підвищені рівні галектину-3 у плазмі відіграють важливу роль у профілактиці, класифікації та індивідуальній терапії серцевої недостатності, а також прогнозуванні перебігу хвороби [43, 44].

При аналізі результатів клінічного обстеження 180 жінок постменопаузального віку (середній вік 57,43±0,45 років), мешканок Подільського регіону України Поліщук та ін. [45] виявили, що концентрація галектину-3 в плазмі крові при ГХ II стадії була достовірно вищою, ніж в контрольній групі (15,27±0,46 нг/мл проти 32,06±1,30 нг/мл, $p<0,0001$), а при ГХ з СН достовірно вищою, ніж при неускладненому перебігу хвороби (32,06±1,30 нг/мл проти 15,27±0,46 нг/мл $p<0,0001$). Більш високі рівні галектину-3 в плазмі крові асоціювалися з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, вищим ступенем діастолічної дисфункції та зниженою ФВ ЛШ (41-49%). Причому при ексцентричній гіпертрофії лівого шлуночка (ЕГЛШ) рівень галектину-3 був достовірно вищий, ніж при концентричному типі (КГЛШ) у хворих на ГХ з ХСН: 37,94±12,46 нг/мл проти 28,84±12,35 нг/мл ($p<0,001$). Це вказує на наявність більш вираженого фіброзу міокарда у таких хворих.

ВИСНОВКИ

Існує низка перспективних біомаркерів для оцінки стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю. Їх використання є патогенетично обґрунтованим і науково доведеним та може покращити діагностику дисфункції міокарда, прогнозування й управління цими захворюваннями. Однак для повної інтеграції біомаркерів у клінічну практику необхідні подальші дослідження для встановлення стандартних референтних значень та оцінки впливу різних факторів на їх плазмовий рівень.

Перспективи подальших досліджень. Аналіз існуючих наукових даних показав великий потенціал сучасних біомаркерів для скринінгових стратегій для діагностики та прогнозування пошкодження міокарда у пацієнтів з АГ та СН. Разом з тим, необхідно детальніше вивчити різні фактори, які можуть впливати на діагностичну цінність різних пептидів у хворих з АГ та СН: вік, стать, наявність ожиріння чи інших коморбідностей; варто оцінити можливість застосування мультимаркерного підходу. Крім того, така стратегія потребує додаткового вивчення можливостей інтеграції у персоналізовану медицину з створенням індивідуальних програм діагностики, лікування та прогнозування перебігу АГ та СН на базі оцінки панелі маркерів, даних інструментального обстеження з урахуванням генетичної складової за допомогою, наприклад, штучного інтелекту.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Робота виконана в рамках НДР «Клінічні, генетичні та діагностично-прогностичні особливості використання біомаркерів стану організму людини при захворюваннях внутрішніх органів» 0122U000536. Автори повідомляють про відсутність будь-якого фактичного або потенційного конфлікту інтересів, фінансових зобов'язань у зв'язку з даною науковою роботою.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дана оглядова стаття базується на аналізі публічно доступних наукових даних, опублікованих у рецензованих журналах, клінічних рекомендаціях та базах даних. Під час роботи не використовувалися дані, що можуть ідентифікувати пацієнтів, а також не було необхідності отримання схвалення від етичного комітету, оскільки дослідження не включало нові клінічні втручання чи первинний збір інформації про пацієнтів.

Автори дотримувались етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та міжнародних стандартів для публікацій у медичних журналах, включаючи рекомендації ICMJE (Міжнародного комітету редакторів медичних журналів).

Жоден елемент роботи не містить плагіату чи фабрикації даних. Всі джерела інформації відповідно процитовані та належним чином оформлені.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Старжинська О. Л.[B, D, E]

Кізлов М. Ю.[B, D]

Сакович О. О.[B, D]

Матохнюк М. О.[B, D]

Поліщук Т. В.[B, D]

Багрій Д. А.[B]

Франчук С. В.[B, D]

Жебель В. М.[A, E, F]

REFERENCES

1. Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., Danser, A. H. J., … Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of hypertension, 41(12), 1874-2071. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. Lancet (London, England), 389(10064), 37-55. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5
3. Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., & de Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. Nature reviews. Cardiology, 17(11), 698-717. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0
4. Senni, M., Lopez-Sendon, J., Cohen-Solal, A., Ponikowski, P., Nkulikiyinka, R., Freitas, C., Vlajnic,V. M., Roessig, L., & Pieske, B. (2022). Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. ESC Heart Failure, 9(6), 3791-3803. https://doi.org/10.1002/ehf2.14050
5. Ravassa, S., López, B., Treibel, T. A., San José, G., Losada-Fuentenebro, B., Tapia, L., Bayés-Genís, A., Díez, J., & González, A. (2023). Cardiac Fibrosis in heart failure: Focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies. Molecular aspects of medicine, 93, 101194. https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101194
6. Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., & Milano, C. A. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation, 145(18), e895-e1032 https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063
7. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., & Lam., C. S.P. (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal, 44(37), 3627-3639. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195
8. 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) Biolohichni markery ta yikh zastosuvannia pry sertsevii nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiolohiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z nevidkladnoi kardiolohii. [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.]. Ukrainian Journal of Cardiology, 26(2), 11-22. http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/16692
9. Bozkurt, B., Nair, A. P., Misra, A., Scott, C. Z., Mahar, J. H., & Fedson, S. (2022). Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. JACC. Basic to translational science, 8(1), 88-105. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.05.010
10. Nakamura, A., Kagaya, Y., Saito, H., Kanazawa, M., Miura, M., Kondo, M., Sato, K., & Endo, H. (2023). Effects of switching from sacubitril/valsartan to valsartan alone on plasma levels of natriuretic peptides and myocardial remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. BMC cardiovascular disorders, 23(1), 39. https://doi.org/10.1186/s12872-023-03077-2
11. Shelke, V., Dagar, N., Puri, B., & Gaikwad, A. B. (2024). Natriuretic peptide system in hypertension: Current understandings of its regulation, targeted therapies and future challenges. European Journal of Pharmacology, 976, 176664. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176664
12. Díez, J., & Butler, J. (2023). Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action. Hypertension (Dallas, Tex.:1979), 80(1),13-21. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373
13. Wang, W., Zhou, T., Li, J., Yuan, C., Li, C., Chen, S., Shen, C., Gu, D., Lu, X., & Liu, F. (2025). Association between NT-proBNP levels and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Heart (British Cardiac Society), 111(3), 109-116. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324685

14. Palazzuoli, A., & Iacoviello, M. (2023). Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. Heart failure reviews, 28(3), 585-596. https://doi.org/10.1007/s10741-022-10238-6
15. Verma, S, Pandey, A, Bhatt, D. Forecasting Heart Failure Risk in Diabetes. JACC. 2022 Jun, 79 (23) 2294-2297. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.011
16. Tiwari, D., & Aw, T. C. (2024). Emerging Role of Natriuretic Peptides in Diabetes Care: A Brief Review of Pertinent Recent Literature. Diagnostics, 14(19), 2251. https://doi.org/10.3390/diagnostics14192251
17. Sakovych, O. O., Antoniuk, Y. O. ., Humeniuk, A. F., & Zhebel, V. M. (2024). Brain natriuretic peptide: diagnostic and prognostic value in chronic heart failure (a literature review). Zaporozhye Medical Journal, 26(3), 234-241. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.297277
18. Marx, N., Federici, M., Schütt, K., Müller-Wieland, D., Ajjan, R. A., Antunes, M. J., Christodorescu, R. M., Crawford, C., Di Angelantonio, E., Eliasson, B., Espinola-Klein, C., Fauchier, L., Halle, M., Herrington, W. G., Kautzky-Willer, A., Lambrinou, E., Lesiak, M., Lettino, M., McGuire, D. K., Mullens, W., … ESC Scientific Document Group (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European heart journal, 44(39), 4043-4140. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes care, 47(Suppl 1), S179–S218. https://doi.org/10.2337/dc24-S010
20. Asai, S., Saito, Y., Kuwahara, K., Mizuno, Y., Yoshimura, M., Higashikubo, C., Tsuji, T., Kishimoto, I., Harada, M., Hamanaka, I., Takahashi, N., Yasue, H., & Nakao, K. (2000). The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. Biochemical and biophysical research communications, 279(2), 320-323. https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3932
21. Sharif, S., Saleem, A., Naz, S., Rashid, F., Iqtedar, M., Kaleem, A., & Latif, A. (2021). Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. Balkan journal of medical genetics: BJMG, 24(1), 21-26. https://doi.org/10.2478/bjmg-2021-0008
22. Martínez-Martínez, E., Brugnolaro, C., Ibarrola, J., Ravassa, S., Buonafine, M., López, B., Fernández-Celis, A., Querejeta, R., Santamaria, E., Fernández-Irigoyen, J., Rábago, G., Moreno, M. U., Jaisser, F., Díez, J., González, A., & López-Andrés, N. (2019). CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 73(3), 602-611. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874
23. Gamella-Pozuelo, L., Fuentes-Calvo, I., Gómez-Marcos, M. A., Recio-Rodriguez, J. I., Agudo-Conde, C., Fernández-Martín, J. L., Cannata-Andía, J. B., López-Novoa, J. M., García-Ortiz, L., & Martínez-Salgado, C. (2015). Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. Medicine, 94(30), e1218. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001218
24. Liu, X., Yang, M., Lip, G. Y. H., & McDowell, G. (2024). Plasma Biomarkers for Hypertension-Mediated Organ Damage Detection: A Narrative Review. Biomedicines, 12(5), 1071. https://doi.org/10.3390/biomedicines12051071
25. Vlahodimitris, I., Karangelis, D., Moschaki, M., Moyssakis, I., Christodoulou, K. C., Perrea, D. N., Mourouzis, I., & Papadogiannis, D. (2023). Cardiotrophin-1 in Asymptomatic Hypertensive Patients With Mild Diastolic Dysfunction: Potential Prognostic Value in Early Stages of Hypertensive Heart Disease. Cureus, 15(10), e46516. https://doi.org/10.7759/cureus.46516
26. Matokhniuk, M.O., Limanskiy, O.V., Maiko, O.V., Zhebel, V., Shevchuk, O.K., & Palii, I.K. (2021) Prognostic Significance of Blood Marker of Hypertrophy – Cardiotrophin-1 When Carrying Different Variants of Its Gene in Men with Essential Hypertension. Wiadomości Lek., 74, 273-277. https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202102118.pdf
27. Pascual-Figal, D. A., Lax, A., Perez-Martinez, M. T., del Carmen Asensio-Lopez, M., Sanchez-Mas, J., & GREAT Network (2016). Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. Clinical chemistry and laboratory medicine, 54(1), 29-35. https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0074
28. Oppedisano, F., Mollace, R., Tavernese, A., Gliozzi, M., Musolino, V., Macrì, R., Carresi, C., Maiuolo, J., Serra, M., Cardamone, A., Volterrani, M., & Mollace, V. (2021). PUFA Supplementation and Heart Failure: Effects on Fibrosis and Cardiac Remodeling. Nutrients, 13(9), 2965. https://doi.org/10.3390/nu13092965
29. Filali, Y., Kesäniemi, Y. A., & Ukkola, O. (2021). Soluble ST2, a biomarker of fibrosis, is associated with multiple risk factors, chronic diseases and total mortality in the OPERA study. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 81(4), 324-331. https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1904518
30. Kolesnyk, M., Sokolova, M. V., Nikityuk, O. V., & Horlova, I. V. (2021). Dynamics of left ventricle myocardial deformation, soluble ST2 and cardiotrophin-1 in hypertensive women on combined valsartan/ hydrochlorothiazide therapy. European Heart Journal. Cardiovascular Imaging, 22, P. Jeaa356.113. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.113

31. Ozdemir, E., Stavileci, B., Ozdemir, B., Aksoy, F. A., Colakoglu Gevher, C. Z., Dogan, A., & Ziyrek, M. (2024). Could soluble ST2 levels be used to detect nondipper hypertensive subgroup in newly diagnosed hypertension patients. Blood pressure monitoring, 29(6), 284-289. https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000714
32. Farcaş, A. D., Mocan, M., Anton, F. P., Diana, M. L., Chiorescu, R. M., Stoia, M. A., Vonica, C. L., Goidescu, C. M., & Vida-Simiti, L. A. (2020). Short-Term Prognosis Value of sST2 for an Unfavorable Outcome in Hypertensive Patients. Disease markers, 2020, 8143737. https://doi.org/10.1155/2020/8143737
33. Andreasova, T., Malek, F., Jiraskova Zakostelska, Z., Neuzil, P., & Vranova, J. (2024). Association of biomarkers of cardiac remodeling, myocardial fibrosis and inflammation with parameters of heart function and structure in patients with arterial hypertension. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 10.5507/bp.2024.036. Advance online publication. https://doi.org/10.5507/bp.2024.036
34. Bahrii D. A., O. L. Starzhynska, V. M. Zhebel (2020). Kontsentratsiia rozchynnoho ST2 u plazmi krovi ta dysfunktsiia sertsia v patsiientiv z esentsialnoiu hipertenziieiu [Concentration of soluble ST2 in blood plasma and cardiac dysfunction in patients with essential hypertension]. Ukrainian Journal of Cardiology, 5, 53-59. https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.5359
35. Najjar, E., Faxén, U. L., Hage, C., Donal, E., Daubert, J. C., Linde, C., & Lund, L. H. (2019). ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. Scandinavian cardiovascular journal: SCJ, 53(1), 21-27. https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1583363
36. Matyar, S., Açıkalın Akpınar, A., Dişel, N. R., Avci, A., Çağlayan, Ç. E., Yıldırım, A., & Akpınar, O. (2024). Prognostic value of sSt2 in long-term mortality in acute heart failure. Acta cardiologica, 79(8), 924-934. https://doi.org/10.1080/00015385.2024.2406683
37. Chen, Y., Guan, J., Qi, C., Wu, Y., Wang, J., Zhao, X., Li, X., He, C., Zhang, J., & Zhang, Y. (2024). Association of point-of-care testing for sST2 with clinical outcomes in patients hospitalized with heart failure. ESC heart failure, 11(5), 2857-2868. https://doi.org/10.1002/ehf2.14860
38. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal, 42(36), 3599-3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368
39. Dong, R., Zhang, M., Hu, Q., Zheng, S., Soh, A., Zheng, Y., & Yuan, H. (2018). Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). International journal of molecular medicine, 41(2), 599-614. https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3311
40. Dupuy, A. M., Kuster, N., Curinier, C., Huet, F., Plawecki, M., Solecki, K., Roubille, F., & Cristol, J. P. (2019). Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 490, 167-171. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.042
41. Suthahar, N., Meijers, W. C., Silljé, H. H. W., Ho, J. E., Liu, F. T., & de Boer, R. A. (2018). Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. Theranostics, 8(3), 593-609. https://doi.org/10.7150/thno.22196
42. Kochi, A. N., Pimentel, M., Andrades, M., Zimerman, T., Zimerman, L. I., & Rohde, L. E. (2021). Predictors of Total Mortality and Serious Arrhythmic Events in Non-Ischemic Heart Failure Patients: The Role of Galectin-3. Preditores de Mortalidade Total e Eventos Arrítmicos Graves em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Não Isquêmica: O Papel da Galectina-3. Arquivos brasileiros de cardiologia, 117(3), 531-541. https://doi.org/10.36660/abc.20200353
43. Binas, D., Daniel, H., Richter, A., Ruppert, V., Schlüter, K. D., Schieffer, B., & Pankuweit, S. (2018). The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. Open heart, 5(1), e000750. https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000750
44. Dong, T., Li, H., Wang, S., & Chen, W. (2020). Efficacy evaluation of serum galectin-3 in hypertension complicated with diastolic dysfunction. Experimental and therapeutic medicine, 19(1), 147-152. https://doi.org/10.3892/etm.2019.8215
45. Polishchuk TV., Zhebel V. M. (2023) Vplyv polimorfizmu hena LGALS-3 (rs2274273) na plazmovi rivni halektynu-3 u zhinok khvorykh na hipertonichnu khvorobu ta khronichnu sertsevu nedostatnist, meshkanok Podilskoho rehionu Ukrainy [Influence of LGALS-3 gene polymorphism (rs2274273) on the plasma levels of galectin-3 in women with essential hypertension and chronic heart failure in residents of the Podilly region of Ukraine]. Medical science of Ukraine, 19(4), 70-80. https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.09

Abstract

THE ROLE OF BIOMARKERS AS A TOOL FOR SCREENING INDIVIDUALS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS CONSEQUENCES

Olha L. Starzhynska[1], Mykola Yu. Kizlov[1], Olena O. Sakovych[1], Maryna O. Matokhniuk[1], Tetiana V. Polishchuk[1], Dmytro A. Bahrii[2], Svitlana V. Franchuk[1], Vadym M. Zhebel[1]

[1]National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsia, Ukraine
[2]Medical center «Center B», Vinnytsia, Ukraine

Introduction. Arterial hypertension (AH) occupies one of the leading positions in the structure of cardiovascular mortality, tripling the risk of cardiovascular events. Therefore, simple and effective tools are necessary for mass screening diagnostics of hypertension-induced myocardial damage, its dysfunction, and heart failure (HF).
Aim. To analyze and summarize scientific data on the potential use of biomarkers in the screening of hypertension-induced myocardial damage and HF development against the background of AH.
Materials and methods. The information for this literature review was gathered from the PubMed database, Google Scholar, and electronic archives of national medical journals. Bibliosemantic and systematic analysis methods were employed. The search strategy was organized using keywords selected according to the PICOT framework. Priority was given to sources published within the last ten years.
Results. Research demonstrates that peptides such as brain natriuretic peptide (BNP), cardiotrophin-1 (CT-1), sST2, galectin-3 are involved in the pathogenesis of myocardial fibrosis and hypertrophy, which develops against the background of AH, eventually leading to dysfunction and HF. It was found that the levels of these substances significantly change in patients with AH, left ventricular hypertrophy (LVH), and HF, making them potential markers of these pathological conditions. The informativeness of BNP, galectin-3, and sST2 as markers for diagnosing and predicting HF development has been proven. These biomarkers have been included in international and national HF guidelines for these indications. Convincing evidence indicates that plasma levels of BNP, CT-1, sST2, galectin-3 can be used with sufficient accuracy in the examination of patients with hypertension for the purpose of early screening of hypertensive-induced myocardial damage and its dysfunction.
Conclusions. There are a number of promising biomarkers for assessing the condition of patients with AH and HF. Their use is pathogenetically justified and scientifically proven, and it can improve the screening of hypertensive remodeling and myocardial dysfunction, as well as the prognosis and management of these diseases. However, for the full integration of biomarkers into clinical practice, further studies are needed to clarify standard reference values and assess the influence of various factors on their plasma levels.

Keywords: **arterial hypertension, heart failure, brain natriuretic peptide (BNP), cardiotrophin-1 (CT-1), sST-2, sST2, galectin-3**

Received: 8.01.2025
Accepted: 17.02.2025