



Матюкевич М.Ч.✉, Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Металлопротеиназа (неприлизин) и натрийуретические пептиды: взаимосвязь метаболического влияния и клиническая значимость исследования у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Матюкевич М.Ч. – концепция и дизайн исследования, сбор материала и данных для анализа, анализ и статистическая обработка полученных данных, подготовка текста рукописи; Снежицкий В.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Подана: 30.08.2022

Принята: 14.11.2022

Контакты: marinamat0305@gmail.com

### Резюме

**Введение.** Механизм регуляции содержания металлопротеиназы (неприлизина) и натрийуретических пептидов (НУП) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и фибрилляцией предсердий (ФП), по данным доступной литературы, остается неизученным. Отсутствуют сведения и о прогностической ценности исследования показателей этих тестов при сердечной недостаточности на фоне фибрилляции предсердий. С учетом особенностей метаболического влияния металлопротеиназы на определенные субстраты можно полагать, что определение уровня растворимого неприлизина даст возможность получить представление о механизмах регуляции НУП, а определение статуса отдельных компонентов натрийуретических пептидов позволит лучше стратифицировать группы риска и обозначить индивидуальный подход в терапии.

**Цель.** На основании определения корреляционных связей между уровнем растворимого неприлизина и другими представителями системы НУП, а также с учетом других факторов оценить прогностическую значимость оценки уровня неприлизина и НУП у пациентов с СН и ФП в отношении риска госпитализации, связанной с прогрессированием сердечной недостаточности.

**Материалы и методы.** Исследовано 164 пациента с ишемической болезнью сердца и СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%. Всем пациентам были выполнены: ЭхоКГ, 24-часовое мониторирование ЭКГ, определение уровня неприлизина, BNP, NT-proBNP и ANP. Первичной конечной точкой принята госпитализация по причине прогрессирования СН.

**Результаты.** Обнаружена слабая положительная корреляционная связь между уровнем неприлизина и BNP ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ), корреляционная связь исчезала в группе пациентов с СН и ФП, но сохранялась в группе с СН и CP ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ). Положительная корреляционная связь между уровнем неприлизина и ANP ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ )



сохранялась независимо от наличия ФП ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$  для пациентов с СН и ФП и  $r=0,45$ ;  $p<0,05$  для пациентов с СН и синусовым ритмом). Уровень неприлизина не коррелировал с таковым NT-proBNP. Пациенты с более высокими уровнями НУП имеют повышенный риск госпитализации, связанной с прогрессированием СН, для ANP  $\geq 226$  нг/л ОШ=6,87 (95% ДИ от 2,49 до 18,9), для уровня BNP  $\geq 412$  нг/л ОШ=3,22 (95% ДИ от 1,24 до 8,33), для NT-proBNP  $\geq 1184$  нг/л ОШ=5,58 (95% ДИ от 2,1 до 15,2). Однако в многофакторном регрессионном анализе прогностически значимым остался только ANP.

**Выводы.** Уровень циркулирующего неприлизина не обладает прогностической значимостью у пациентов с СН с ФВ ЛЖ  $<50\%$  и ФП в оценке риска госпитализации, связанной с прогрессированием СН. Повышенный уровень ANP определен независимым маркером высокого риска госпитализации, связанной с прогрессированием СН у пациентов с СН с ФВ ЛЖ  $<50\%$  и ФП.

**Ключевые слова:** неприлизин, натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, госпитализация

Matsiukevich M.✉, Snezhitskiy V.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Metalloproteinase (Neprilysin) and Natriuretic Peptides: Relationship of Metabolic Effects and Clinical Significance in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Matsiukevich M. – concept and design of the study, collection of materials, analysis and statistical processing of data received, manuscript preparation; Snezhitskiy V. – concept and design of the study, editing.

Submitted: 30.08.2022

Accepted: 14.11.2022

Contacts: marinamat0305@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** The regulatory mechanism of neprilysin and natriuretic peptides (NPs) and their predictive value in patients with heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) have not been studied. Determination of soluble neprilysin level will provide an opportunity to gain insight into NPs regulation mechanisms. It can be assumed that determination of individual NP components status will allow a better risk groups stratification and designation of an individual approach to therapy.

**Purpose.** To determine correlations between soluble neprilysin level and other components of NP system. To evaluate prognostic significance of neprilysin and NP levels in patients with HF and AF in relation to the risk of hospitalization due to HF progression.

**Materials and methods.** A total of 164 patients with ischemic heart disease and HF with a left ventricular ejection fraction (LVEF)  $<50\%$  were examined. All patients underwent:

echocardiography, 24-hour ECG monitoring, determination of the level of neprilysin, BNP, NT-proBNP and ANP. The primary endpoint was hospitalization due to progression of HF.

**Results.** A weak positive correlation was found between neprilysin and BNP levels ( $r=0.25$ ;  $p<0.05$ ); the correlation disappeared in the group of patients with HF and AF, but remained significant in the group with HF and SR ( $r=0.3$ ;  $p<0.05$ ). A positive correlation between neprilysin and ANP levels ( $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ) persisted regardless of the presence of AF ( $r=0.41$ ;  $p<0.05$  for patients with HF and AF and  $r=0.45$ ;  $p<0.05$  for patients with HF and sinus rhythm). Neprilysin level did not correlate with NT-proBNP level. Patients with higher NP levels have an increased risk of HF hospitalization. For ANP  $\geq 226$  pg/ml OR=6.87 (95% CI 2.49–18.9), for BNP  $\geq 412$  pg/ml OR=3.22 (95% CI 1.24–8.33), for NT-proBNP  $\geq 1184$  pg/ml OR=5.58 (95% CI 2.1–15.2). However, in multiple regression analysis, only ANP remained predictive.

**Conclusions.** The level of soluble neprilysin has no predictive value in patients with HF with LVEF  $<50\%$  and AF due to HF hospitalization. An elevated ANP level has been identified as an independent predictor of future HF hospitalization.

**Keywords:** neprilysin, natriuretic peptides, heart failure, atrial fibrillation, hospitalization

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) – сложный клинический синдром, характеризующийся нарушениями структуры и функции сердца, прогрессирующим ремоделированием и многоуровневыми нарушениями системы нейрогуморальной регуляции [1]. Нарушения нейрогуморальной регуляции при СН реализуются через три основные системы: вегетативную нервную систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и систему натрийуретических пептидов (НУП). В систему НУП входят два биологически активных сердечных гормона: предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide (ANP)) и мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide (BNP)), которые секретируются миокардом предсердий и желудочков соответственно.

Результаты знакового исследования PARADIGM-HF [2] обозначили переход к принципиально новой концепции комплексной нейромодуляции, применению класса препаратов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ). Под влиянием АРНИ происходит одновременная модуляция двух противоположно направленных путей РААС и системы НУП [3]. Из-за высокого уровня участия в процессах нейрогуморальной регуляции неприлизин определен маркером в прогнозировании осложнений у пациентов с СН [4, 5]. Ряд исследований [6, 7] продемонстрировали наличие связи между повышенным уровнем неприлизина и повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $<50\%$ . В противоположность этому уровень растворимого неприлизина не коррелирует с риском осложнений у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ [8]. Ингибирование рецепторов 1-го типа ангиотензина II и неприлизина в значительной степени улучшает исходы у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [2]. Согласно данным исследования TRANSITION, начало терапии АРНИ на более ранних стадиях СН может способствовать замедлению прогрессирования СН [9].



Обсуждаются вопросы относительно групп пациентов, у которых применение нового класса препаратов АРНИ может проявить максимальный терапевтический эффект.

Неприлизин является трансмембранным ферментом с преимущественно тканевой активностью, но он может высвобождаться в кровоток при отщеплении эктодомена, хотя триггеры для секреции неприлизина не известны [10–13]. В исследовании A. Bayes-Genis et al. [14] установлено, что циркулирующая форма неприлизина также обладает биологической активностью и отражает степень активности тканевой формы у пациентов с СН.

Неприлизин – цинксодержащая металлопротеиназа, катализирующая деградацию ряда вазоактивных пептидов, в том числе ANP и BNP. Следует отметить, что ANP обладает наибольшим сродством к неприлизину и гораздо более активно расщепляется им в сравнении с BNP [15]. Вероятно, препараты АРНИ будут демонстрировать более высокую эффективность у пациентов с высоким уровнем неприлизина, т. е. когда механизм чрезмерного разрушения НУП неприлизином является преобладающим в развитии СН [16].

Механизм регуляции неприлизина и НУП, а также прогностическая ценность показателей этих тестов у пациентов с СН и ФП не изучены, определение уровня растворимого неприлизина у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и ФП даст возможность получить представление о механизмах регуляции НУП и неприлизина в данной группе пациентов, а также определить вектор будущих исследований. Можно предположить, что определение статуса отдельных компонентов НУП позволит с большей эффективностью прогнозировать ответ на лечение и обозначить индивидуальный подход в терапии.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить корреляционные связи между уровнем растворимого неприлизина (металлопротеиназы) и другими представителями системы НУП, а также оценить прогностическую значимость показателей этих тестов у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и постоянной или длительно персистирующей формой ФП в отношении риска госпитализации, связанной с прогрессированием СН.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 164 пациента с СН с ФВ ЛЖ <50% и ишемической болезнью сердца (ИБС). Критерии включения: документально зафиксированная манифестация СН в течение не менее трех месяцев до момента включения в исследование. Диагноз ИБС был верифицирован при наличии  $\geq 50\%$  стеноза коронарной артерии по данным коронарографии. Постоянная или длительно персистирующая (>12 месяцев) форма ФП. Критерии невключения: пароксизмальная форма ФП, острый инфаркт миокарда (ИМ) или ИМ давностью менее 6 месяцев в анамнезе, прогрессирующая стенокардия напряжения, стеноз коронарной артерии >90%, миокардит, СН в стадии декомпенсации, структурные заболевания клапанов, оперированные клапанные пороки любой локализации, выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м<sup>2</sup>), изменения уровня гормонов щитовидной железы и электролитные нарушения.

На момент включения в исследование всем пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ в положении пациента лежа на левом боку с использованием стандартных ЭхоКГ-позиций и оценка ФВ ЛЖ в В-режиме по методу Симпсона. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с трехканальной записью для оценки среднесуточных показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и характера ЖА. Функциональный класс СН по New York Heart Association (ФК NYHA) определялся с использованием теста с 6-минутной ходьбой, интерпретация результатов пройденного расстояния проводилась с учетом наличия у пациентов ИБС [12]. Фенотип СН определен на основании показателя ФВ ЛЖ согласно новейшей классификации [13]: ФВ ЛЖ <40% – сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ (СНснФВ ЛЖ); ФВ ЛЖ от 41% до 49% – сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНуснФВ ЛЖ).

Количественное определение уровней ANP, BNP, NT-proBNP и неприлизина в сыворотке венозной крови проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа Human ANP (Atrial Natriuretic Peptide) ELISA Kit, Human BNP (Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit, Human NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit, Human MME (Neprilysin) ELISA Kit соответственно. Методика проводилась согласно инструкции, предоставленной производителем. Ожидаемые нормальные значения: для ANP 50–200 нг/л; для BNP 0–30 нг/л; для NT-proBNP 0–125 нг/л и для неприлизина 0–20 нг/л.

Первичной конечной точкой определена госпитализация по причине прогрессирования СН. Критериями прогрессирования СН являлись нарастание клинических симптомов СН; повышение функционального класса СН по New York Heart Association; повышение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Описательные статистики численных показателей были представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me – медиана, Lq – 25-й процентиль; Uq – 75-й процентиль. Сравнение уровней показателей между 2 группами проводилось при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни, между тремя и более группами – непараметрического H-критерия Краскела – Уоллиса. Корреляционные связи между переменными описывались при помощи коэффициента ранговой корреляции  $\rho$  Спирмена. Качественные показатели в группах описывались при помощи абсолютной (n) и относительной частот встречаемости (процента). Для оценки прогностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод логистической регрессии с построением ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Этапы исследования соответствовали стандартам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.



## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 164 пациента с СН с ФВ ЛЖ <50% и ишемической болезнью сердца (ИБС). В группу 1 были включены 92 пациента (56,1%) с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП, в группу 2 были включены

**Таблица 1**  
**Характеристика принимаемой терапии**  
**Table 1**  
**Applied therapy characteristics**

|                           | СН и ФП<br>(n=92) | СН и СР<br>(n=72) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| БАБ, n (%)                | 90 (97,8)         | 66 (92)           |
| Амиодарон, n (%)          | 37 (40,2)         | 18 (25)           |
| иАПФ, n (%)               | 48 (52,2)         | 46 (63,9)         |
| БРА, n (%)                | 27 (29,3)         | 17 (23,6)         |
| АРНИ, n (%)               | 17 (18,5)         | 9 (12,5)          |
| АМКР, n (%)               | 63 (68,5)         | 42 (58,3)         |
| Петлевые диуретики, n (%) | 44 (47,8)         | 30 (41,7)         |
| Статины, n (%)            | 83 (90,2)         | 70 (97,2)         |

Примечания: \*  $p < 0,05$ ; БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

**Таблица 2**  
**Характеристика пациентов**  
**Table 2**  
**Patients' characteristics**

|                                                                               | СН и ФП<br>(n=92)                                              | СН и СР<br>(n=72)                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Возраст, лет                                                                  | 60 [53; 64]                                                    | 58 [54; 62]                         |
| Мужской пол, n (%)                                                            | 77 (83,7)                                                      | 61 (84,7)                           |
| Курение, n (%)                                                                | 59 (64,1)                                                      | 37 (51,4)                           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                        | 31,6 [27,9; 34,7]*                                             | 28,9 [24,7; 33]*                    |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                               | 63,2 [50,5; 72]                                                | 65 [52; 77]                         |
| Дислипидемия, n (%)                                                           | 49 (53,3)                                                      | 44 (61,1)                           |
| 1 и более эпизодов госпитализации из-за прогрессирования СН в анамнезе, n (%) | 33 (35,9)                                                      | 20 (27,8)                           |
| Перенесенный ИМ, n (%)                                                        | 29 (31,5)                                                      | 29 (40,3)                           |
| ИБС: кардиосклероз, n (%)                                                     | 39 (42,4)                                                      | 23 (31,9)                           |
| ССН, n (%)                                                                    | ФК I<br>30 (32,6)<br>ФК 2<br>18 (19,6)<br>ФК 3                 | 5 (6,9)<br>32 (44,4)<br>12 (16,7)   |
| СН (NYHA), n (%)                                                              | ФК I<br>4 (4,3)<br>ФК II<br>51 (55,4)*<br>ФК III<br>36 (39,1)* | 6 (8,3)<br>52 (72,2)*<br>14 (19,4)* |
| СНснФВ ЛЖ, n (%)                                                              | 34 (36,9)                                                      | 27 (37,5)                           |
| АГ, n (%)                                                                     | 80 (86,9)                                                      | 64 (88,9)                           |
| СД 2-й тип, n (%)                                                             | 21 (22,8)                                                      | 18 (25)                             |

Примечания: \*  $p \leq 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ; ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI), ИМ – инфаркт миокарда, ССН – стабильная стенокардия напряжения, ФК NYHA – функциональный класс New York Heart Association, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

72 пациента (43,9%) с синусовым ритмом (СР). Все пациенты имели стабильное течение СН и находились на сопоставимой антиаритмической терапии и терапии СН (табл. 1).

На момент включения в исследование среди пациентов с ФП 56 пациентов (60,9%) имели постоянную форму ФП с тактикой контроля ЧСС и 36 (39,1%) – длительно персистирующую форму ФП, им впоследствии было выполнено восстановление СР методом электроимпульсной терапии (ЭИТ). Пациенты с СН и ФП имели значимо более высокий показатель индекса массы тела в сравнении с пациентами с СН и СР (31,6 [27,9; 34,7] против 28,9 [24,7; 33] соответственно;  $p=0,007$ ). Клинические проявления СН ФК III NYHA чаще встречались в группе пациентов с СН и ФП в сравнении с группой пациентов с СН и СР (36 пациентов (39,1%) против 14 пациентов (19,4%) соответственно;  $p=0,01$ ) (табл. 2).

Эхокардиографические параметры пациентов с СН и ФП были сопоставимы с параметрами пациентов с СН и СР, за исключением передне-заднего размера ЛП и систолического давления в легочной артерии (табл. 3).

В группе пациентов с СН и ФП в сравнении с пациентами с СН и СР чаще регистрировались парная ЖЭС (49 пациентов (53,3%) против 26 (36,1%),  $p=0,04$ ) и НУЖТ (48 пациентов (52,2%) против 21 пациента (29,2%),  $p=0,005$ ), характеристики желудочковых нарушений ритма представлены в табл. 4.

Уровни компонентов системы НУП были значимо выше в группе пациентов с СН и ФП в сравнении с пациентами с СН и СР, за исключением уровня неприлизина, уровень неприлизина между группами не различался (табл. 5).

При анализе корреляционных связей уровня неприлизина с уровнями НУП обнаружена слабая положительная корреляционная связь с уровнем BNP ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ), при этом корреляционная связь отсутствовала в группе пациентов с СН и ФП, но сохранялась в группе пациентов с СН и СР ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ) (см. рисунок). В отличие от этого сильная положительная корреляционная связь между уровнем неприлизина и уровнем ANP ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ) сохранялась независимо от наличия ФП и составила в группе с СН и ФП  $r=0,41$ ;  $p<0,05$  и в группе с СН и СР  $r=0,45$ ;  $p<0,05$  (см. рисунок). Корреляционной связи между уровнем неприлизина и NT-proBNP не обнаружено. Уровни ANP и BNP также имели слабую положительную корреляционную связь ( $r=0,15$ ;  $p<0,05$ ).

Период наблюдения пациентов составил 12,1 (от 9 до 14) месяца. Всего за период наблюдения по причине прогрессирования СН были госпитализированы 34 пациента (20,7%), из них 25 пациентов (73,7%) имели ФП. Пациенты из группы с СН и ФП, госпитализированные по причине прогрессирования СН, были включены в подгруппу А – 25 пациентов (27%), пациенты, у которых госпитализация по причине прогрессирования СН не наступила, были включены в подгруппу В – 67 пациентов (73%). Пациенты из группы с СН и СР, которые были госпитализированы по причине прогрессирования СН, были включены в подгруппу С – 9 пациентов (13%), пациенты, у которых госпитализация по причине прогрессирования СН не наступила, были включены в подгруппу D – 63 пациента (87%). Общая характеристика подгрупп на момент включения в исследование в зависимости от наступления госпитализации, связанной с прогрессированием СН, представлена в табл. 6.



**Таблица 3**  
**Эхокардиографические параметры**  
**Table 3**  
**Echocardiographic parameters**

|                                     | <b>СН и ФП<br/>(n=92)</b> | <b>СН и СР<br/>(n=72)</b> |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Размер ЛП (передне-задний), мм      | 46 [43; 50]*              | 39,5 [37; 42]*            |
| КДР ЛЖ, мм                          | 60,9 [57; 64]             | 62 [56; 66]               |
| КСР ЛЖ, мм                          | 47 [42; 53]               | 47 [41; 54]               |
| КДО ЛЖ, мл                          | 182 [159; 209]            | 187 [159; 227]            |
| КСО ЛЖ, мл                          | 101 [86,5; 135,5]         | 108,5 [88; 140]           |
| УО ЛЖ, мл                           | 77 [64; 87]               | 75,5 [70; 89]             |
| ФВ ЛЖ (%)                           | 41 [37; 46,5]             | 43 [38; 47]               |
| Систолическое ДЛА, мм рт. ст.       | 39 [33; 45]*              | 29 [25; 34]*              |
| ММ ЛЖ, г                            | 343 [299; 403,5]          | 346,5 [304; 420]          |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>            | 159,5 [143; 191]          | 171,5 [149; 198]          |
| МЖПд, мм                            | 13 [12; 14]               | 13 [12,5; 14]             |
| ТЗС ЛЖд, мм                         | 12 [12; 13]               | 12 [11; 13]               |
| ОТС ЛЖ                              | 0,41 [0,37; 0,45]         | 0,4 [0,34; 0,45]          |
| Геометрическая модель сердца, n (%) |                           |                           |
| – нормальная геометрия              | 7 (7,6)                   | 3 (4,2)                   |
| – концентрическое ремоделирование   | 8 (8,7)                   | 3 (4,2)                   |
| – концентрическая гипертрофия       | 31 (33,7)                 | 25 (34,7)                 |
| – эксцентрическая гипертрофия       | 46 (50)                   | 41 (56,9)                 |

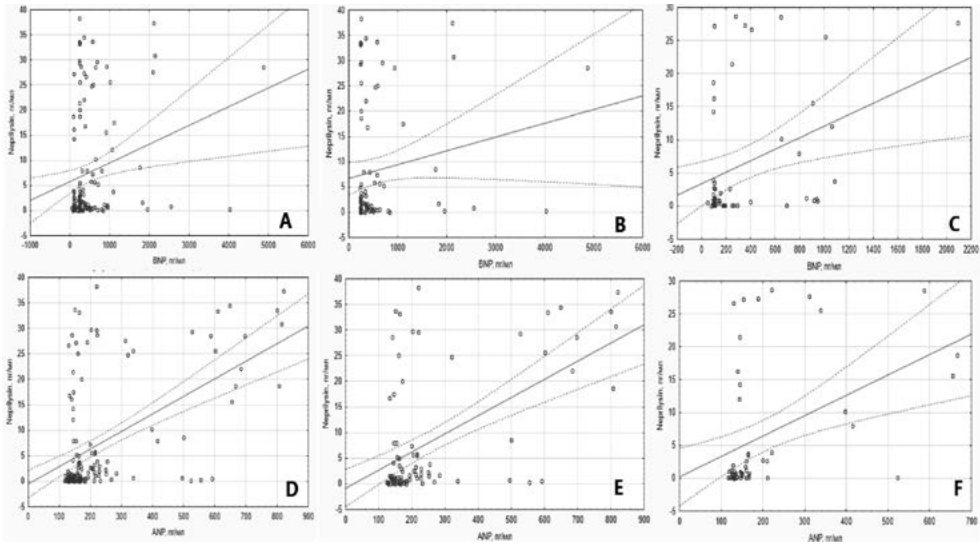
Примечания: \* p<0,001; ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ДЛА – давление в легочной артерии, ММ – масса миокарда левого желудочка, ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки.

**Таблица 4**  
**Структура и характеристика желудочковых аритмий**  
**Table 4**  
**Ventricular arrhythmias characteristics**

|                                               | <b>СН и ФП<br/>(n=92)</b>     | <b>СН и СР<br/>(n=72)</b>  |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Средняя ЧСС/сутки, уд/мин                     | 87 [74; 99]*                  | 77 [68; 83]*               |
| Частая ЖЭС (>30/час), n (%)                   | 45 (48,9)                     | 28 (38,9)                  |
| Максимальное количество ЖЭС/час               | 41 [7; 148]                   | 28 [7; 89]                 |
| Парная ЖЭС, n (%)                             | 49 (53,3) <sup>#</sup>        | 26 (36,1) <sup>#</sup>     |
| Парная ЖЭС, количество/сутки                  | 27,5 [18,5; 135] <sup>#</sup> | 19,5 [12; 58] <sup>#</sup> |
| НУЖТ, n (%)                                   | 48 (52,2)*                    | 21 (29,2)*                 |
| Количество эпизодов НУЖТ/сутки                | 4 [1; 8] <sup>#</sup>         | 1 [1; 4] <sup>#</sup>      |
| Наиболее продолжительная НУЖТ, количество QRS | 5 [4; 8,5] <sup>#</sup>       | 4 [3; 5,5] <sup>#</sup>    |

Примечания: \* p<0,001; <sup>#</sup> p<0,05; ЧСС – частота сердечных сокращений, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия.





Корреляционные связи между уровнем растворимого неприлизина и уровнем натрийуретических пептидов в исследуемых группах пациентов

Примечания: А – корреляционная связь между уровнем неприлизина и уровнем BNP у всех пациентов с СН ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ); В – корреляционная связь между уровнем неприлизина и BNP у пациентов с СН и ФП ( $r=0,1$ ;  $p>0,05$ ); С – корреляционная связь между уровнем неприлизина и BNP у пациентов с СН и СР ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ); D – корреляционная связь между уровнем неприлизина и уровнем ANP у всех пациентов с СН ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ); E – корреляционная связь между уровнем неприлизина и ANP у пациентов с СН и ФП ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ); F – корреляционная связь между уровнем неприлизина и ANP у пациентов с СН и СР ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ).

Correlations between soluble neprilysin and natriuretic peptides levels in studied groups of patients

Notes: A – correlation between neprilysin and BNP levels in all patients with HF ( $r=0.25$ ;  $p<0.05$ ); B – correlation between neprilysin and BNP levels in patients with HF and AF ( $r=0.1$ ;  $p>0.05$ ); C – correlation between neprilysin and BNP levels in patients with HF and sinus rhythm ( $r=0.3$ ;  $p<0.05$ ); D – correlation between neprilysin and ANP levels in all patients with HF ( $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ); E – correlation between neprilysin and ANP levels in patients with HF and AF ( $r=0.41$ ;  $p<0.05$ ); F – correlation between neprilysin and ANP levels in patients with HF and sinus rhythm ( $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ).

Таблица 5  
Уровни НУП и неприлизина в исследуемых группах  
Table 5  
Neprilysin and natriuretic peptide levels in studied groups

|                  | СН и ФП<br>(n=92)                   | СН и СР<br>(n=72)                 |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| BNP, нг/л        | 238,2 [146,4; 443] <sup>#</sup>     | 124 [94,3; 398,5] <sup>#</sup>    |
| NT-proBNP, нг/л  | 1443,5 [912,5; 3338,5] <sup>*</sup> | 934 [581; 1334,5] <sup>*</sup>    |
| ANP, нг/л        | 178,9 [148; 246] <sup>*</sup>       | 146,9 [131,5; 167,4] <sup>*</sup> |
| Неприлизин, нг/л | 1,6 [0,44; 8,58]                    | 1,04 [0,23; 10,23]                |

Примечания: \*  $p<0,001$ ; <sup>#</sup>  $p<0,05$ ; BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ANP – предсердный натрийуретический пептид.



**Таблица 6**  
**Общая характеристика подгрупп**  
**Table 6**  
**General subgroups characteristic**

|                                   | СН и ФП<br>(n=92) |                     | СН и СР<br>(n=72) |                     |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|                                   | Госпит.<br>(n=25) | Негоспит.<br>(n=67) | Госпит.<br>(n=9)  | Негоспит.<br>(n=63) |
| Возраст, лет                      | 56 [50; 65]       | 61 [53; 66]         | 62 [55; 64]       | 59 [54; 62]         |
| Мужской пол, n (%)                | 21 (84)           | 58 (86)             | 6 (67)            | 55 (87)             |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>            | 31 [26,4; 35]     | 30 [27; 34,7]       | 32,6 [25,4; 37,2] | 27,7 [24,7; 32,5]   |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>   | 59 [49; 73]       | 68 [53; 74]         | 66 [50; 88]       | 62 [54; 77]         |
| СН (NYHA), n (%)                  |                   |                     |                   |                     |
| ФК I                              | 1 (4)             | 3 (5)               | 0 (0)             | 6 (9,5)             |
| ФК II                             | 15 (60)           | 43 (64)             | 6 (67)            | 46 (73)             |
| ФК III                            | 9 (36)            | 21 (31)             | 3 (33)            | 11 (17,5)           |
| АГ, n (%)                         | 23 (92)           | 61 (91)             | 8 (89)            | 56 (89)             |
| СД 2-й тип, n (%)                 | 5 (20)            | 16 (24)             | 3 (33)            | 15 (24)             |
| Размер ЛП<br>(передне-задний), мм | 49 [45; 51]*      | 45 [42,5; 48,5]*    | 46 [35; 50]       | 40 [38; 45]         |
| ФВ ЛЖ (%)                         | 39 [34; 45]       | 42 [38; 46]         | 40 [34; 42]       | 43 [38; 47]         |
| Систолическое ДЛА,<br>мм рт. ст.  | 39 [33,5; 45,5]   | 39 [33; 44]         | 30,5 [27,5; 40]   | 29 [25; 34]         |
| Средняя ЧСС/сутки, уд/мин         | 87,5 [74,5; 98,5] | 83 [74; 99]         | 73 [66; 82]       | 75,5 [67; 83]       |
| НУЖТ, n (%)                       | 18 (69,2)*        | 30 (45,5)*          | 4 (44)            | 17 (27)             |
| БАБ, n (%)                        | 25 (100)          | 65 (95,5)           | 8 (89)            | 58 (92)             |
| иАПФ, n (%)                       | 9 (36)            | 37 (55)             | 7 (78)            | 39 (62)             |
| БРА, n (%)                        | 9 (36)            | 18 (27)             | 1 (11)            | 16 (25)             |
| АРНИ, n (%)                       | 7 (28)            | 12 (18)             | 1 (11)            | 8 (13)              |
| АМКР, n (%)                       | 15 (60)           | 46 (69)             | 6 (67)            | 36 (57)             |
| Петлевые диуретики, n (%)         | 12 (48)           | 27 (40)             | 6 (67)            | 24 (38)             |

Примечания: \* p<0,05; ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), ФК NYHA – функциональный класс New York Heart Association, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ДЛА – давление в легочной артерии, НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия, БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

У пациентов, госпитализированных по причине прогрессирования СН за период наблюдения, исходные уровни НУП были значимо выше в сравнении с пациентами, которые не были госпитализированы. Различия между подгруппами наблюдались независимо от наличия ФП, данные представлены в табл. 7. Уровни ANP в подгруппе пациентов, госпитализированных по причине прогрессирования, были сопоставимы независимо от наличия ФП. Стоит отметить, что уровни неприлизина значимо различались между подгруппами госпитализированных и негоспитализированных пациентов только в группе с СН и СР (табл. 7).

Для оценки прогностической значимости определения уровней НУП в отношении риска госпитализации, связанной с прогрессированием СН, был проведен ROC-анализ для каждого из компонентов системы НУП. У пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и постоянной или персистирующей формой ФП ANP, BNP и NT-proBNP обладали

**Таблица 7**  
**Уровни компонентов системы НУП на момент включения в исследование в зависимости от наступления госпитализации, связанной с прогрессированием СН**  
**Table 7**  
**Levels of natriuretic system components at the time of inclusion, depending on the onset of hospitalization due to HF progression**

|                  | СН и ФП<br>(n=92)     |                     | СН и СР<br>(n=72)     |                     |
|------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|                  | Госпит.<br>(n=25)     | Негоспит.<br>(n=67) | Госпит.<br>(n=9)      | Негоспит.<br>(n=63) |
| BNP, нг/л        | 490*<br>[294; 1828]   | 253*<br>[245; 450]  | 408*<br>[246; 1012]   | 139*<br>[99; 383]   |
| NT-proBNP, нг/л  | 2293*<br>[1300; 4675] | 989*<br>[758; 1600] | 1176*<br>[1075; 2791] | 784*<br>[345; 1097] |
| ANP, нг/л        | 249*<br>[193; 697]    | 166*<br>[146; 215]  | 338*<br>[143; 587]    | 147*<br>[131; 164]  |
| Неприлизин, нг/л | 4,2<br>[0,5; 25]      | 1,3<br>[0,4; 8]     | 10*<br>[2,7; 19]      | 1,8*<br>[0,23; 4]   |

Примечания: \* p<0,005; \* p<0,05.

**Таблица 8**  
**Характеристики ROC-анализа для представителей НУП в отношении риска госпитализации по причине прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП**  
**Table 8**  
**ROC analysis for natriuretic system components regarding the risk of hospitalization due to HF progression in patients with AF**

|                 | Cut-off | AUC<br>(95% CI)          | Se, % | Sp, % | PPV | NPV | p      |
|-----------------|---------|--------------------------|-------|-------|-----|-----|--------|
| ANP, нг/л       | ≥226    | 0,77±0,06<br>(0,65–0,89) | 64    | 82    | 57  | 86  | <0,001 |
| BNP, нг/л       | ≥412    | 0,69±0,07<br>(0,56–0,82) | 60    | 71    | 44  | 83  | 0,005  |
| NT-proBNP, нг/л | ≥1184   | 0,74±0,06<br>(0,61–0,86) | 80    | 67    | 48  | 90  | <0,001 |

Примечания: cut-off – пороговое значение предиктора модели; AUC (area under the curve) – площадь под ROC-кривой; 95% CI (confidence interval) – нижняя и верхняя граница 95% доверительного интервала; Se (sensitivity) – чувствительность, Sp (specificity) – специфичность, p – уровень статистической значимости, PPV (positive prognostic value) – положительная прогностическая ценность, NPV (negative prognostic value) – отрицательная прогностическая ценность.

прогностической значимостью в отношении риска госпитализации по причине прогрессирования СН, при этом модель с предиктором ANP имела наиболее оптимальные показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности (табл. 8).

Пациенты с более высокими уровнями НУП имеют более высокий риск госпитализации, связанной с прогрессированием СН. При повышении уровня ANP ≥226 нг/л отношения шансов (ОШ) 6,87 (95% доверительный интервал (ДИ) от 2,49 до 18,9), для уровня BNP ≥412 нг/л ОШ 3,22 (95% ДИ от 1,24 до 8,33), для NT-proBNP ≥1184 нг/л ОШ 5,58 (95% ДИ от 2,1 до 15,2) (табл. 9).

В однофакторном регрессионном анализе повышенные уровни BNP, NT-proBNP, ANP являлись значимыми предикторами госпитализации по причине прогрессирования СН у пациентов с ФП. При проведении многофакторного регрессионного



**Таблица 9**  
**Отношения шансов**  
**Table 9**  
**Odds ratio**

|                            | OR   | CI –95% | CI +95% | P      |
|----------------------------|------|---------|---------|--------|
| ANP $\geq 226$ нг/л        | 6,87 | 2,49    | 18,9    | <0,001 |
| BNP $\geq 412$ нг/л        | 3,22 | 1,24    | 8,33    | 0,005  |
| NT-proBNP $\geq 1184$ нг/л | 5,58 | 2,1     | 15,2    | <0,001 |

Примечания: OR – отношения шансов, CI (confidence interval) – доверительный интервал.

**Таблица 10**  
**Параметры многофакторного регрессионного анализа**  
**Table 10**  
**Multiple regression results**

|                 | b     | Std. Err. | CI –95% | CI +95% | p     |
|-----------------|-------|-----------|---------|---------|-------|
| ANP, нг/л       | 0,287 | 0,1       | 0,085   | 0,49    | 0,006 |
| NT-proBNP, нг/л | 0,252 | 0,12      | 0,013   | 0,49    | 0,038 |

Примечания: b (standardized regression coefficient) – стандартизированный регрессионный коэффициент; Std. Err. (standard error) – стандартная ошибка среднего; CI (confidence interval) – доверительный интервал.

анализа с учетом возраста, индекса массы тела, скорости клубочковой фильтрации и ФВ ЛЖ прогностически значимыми остались показатели ANP и NT-proBNP (табл. 10). Однако при дополнительном включении в многофакторный регрессионный анализ показателя средней ЧСС за сутки прогностически значимым остался только ANP.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании пациенты с СН с ФВ ЛЖ <50% и постоянной или длительно персистирующей формой ФП имеют более высокие уровни ANP, BNP и NT-proBNP в сравнении с пациентами с СН и синусовым ритмом, при этом уровень циркулирующего в крови неприлизина оказался сопоставимым между группами.

В проведенном исследовании уровни ANP в группе пациентов с СН и ФП были значимо выше в сравнении с таковыми у пациентов с СН и СР, но находились в пределах нормы. Такие результаты могли быть получены, потому что в нашем исследовании принимали участие пациенты с постоянной или персистирующей формой ФП. ANP секретируется миокардом предсердий в ответ на острое нарушение гемодинамики как защитный механизм. У пациентов с СН и длительно существующей ФП нарастание фиброзных изменений миокарда сопровождается снижением эндокринной функции ЛП [17].

У пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% выявлены положительные корреляционные связи уровня неприлизина с таковыми BNP и ANP. Парадигма о том, что высокие уровни неприлизина ассоциированы с более низкими уровнями НУП в результате их повышенного расщепления, возникла на основании результатов небольших исследований с участием пациентов с острой СН или СН со сниженной ФВ ЛЖ [18–20]. Однако в реальной клинической практике эти данные часто противоречивы. В исследовании [12] при анализе чувствительности к чрезмерному повышению уровня неприлизина у пациентов парадоксальным образом обнаруживались более высокие, а не более низкие уровни BNP, похожие данные получены и в нашем исследовании.

BNP секретируется в ответ на нарушение гемодинамики и повышение механической нагрузки на миокард желудочков. Его предшественник – прегормон proBNP – расщепляется с образованием биологически активной формы BNP и неактивной формы NT-proBNP в соотношении 1:1. Эти два продукта имеют различные пути выведения, BNP расщепляется неприлизином и рецептором НУП типа C, а NT-proBNP выводится почками. Эти различия обуславливают их разные периоды полувыведения и, соответственно, различные концентрации в крови [21, 22]. Одним из патофизиологических механизмов при развитии СН является нарушение процессов биодеградации НУП, в частности BNP, неприлизином. При этом образуется повышенное количество малоактивных форм, которые не дифференцируются современными анализаторами, в результате чего определяется повышенный уровень НУП при недостаточности биологической активности [23, 24]. Ibrahim et al. [25] проверили эту гипотезу с помощью пяти разных анализаторов BNP и получили высокую степень вариации результатов. При ингибировании неприлизина разные анализаторы определяют разнонаправленную динамику уровня BNP, что подтверждает теорию о том, что различные иммуноанализаторы способны обнаруживать различные продукты деградации BNP неприлизином. Таким образом, можно объяснить, почему в реальной диагностической практике при повышенном уровне компонентов системы НУП наблюдается недостаточность их биологических эффектов.

Положительная корреляционная связь между уровнем неприлизина и BNP исчезала у пациентов с СН и ФП и сохранялась в группе пациентов с СН и синусовым ритмом. Вероятно, при развитии ФП нарушение гемодинамики и повышение НУП происходит с вовлечением дополнительных патофизиологических механизмов [26].

В ряде исследований последних лет [16, 19] сообщено о положительной взаимосвязи уровня растворимого неприлизина с повышенным риском неблагоприятного исхода у пациентов с СН, а повышение уровня растворимого неприлизина является независимым прогностическим маркером у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [8, 27, 28]. На основании полученных нами результатов можно полагать, что уровень растворимого неприлизина не имеет прогностической значимости у пациентов с СН и ФП. Вероятно, у пациентов с СН и ФП повышение уровня неприлизина не является ведущим механизмом повышения НУП. Хотя этот механизм не может быть полностью исключен, так как неприлизин вызывает протеолиз не только НУП, но и ряда других биологически активных пептидов, таких как адреномедуллин, брадикинины, ангиотензин 1, эндотелин 1 и субстанция P, и любое из этих веществ может влиять на степень тяжести и прогрессирования СН [29].

ФП у пациентов с СН значимо ухудшает течение СН, качество жизни и отягощает прогноз [30]. В проведенном нами исследовании ANP и NT-proBNP имеют прогностическую значимость в оценке риска госпитализации, связанной с прогрессированием СН у пациентов с СН и ФП, для ANP  $\geq 226$  нг/л ОШ=6,87 (95% ДИ от 2,49 до 18,9;  $p < 0,001$ ), для NT-proBNP  $\geq 1184$  нг/л ОШ=5,58 (95% ДИ от 2,1 до 15,2;  $p < 0,001$ ). Результаты, близкие к нашим, получены в исследовании P.F. Brady [31], в котором повышение NT-proBNP  $\geq 1000$  нг/л имеет последовательную связь с будущей госпитализацией по поводу СН или смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ФП с СН. NT-proBNP сохраняет прогностическую значимость у пациентов с СН и ФП [32].

В исследовании S.P. Murphy et al. [33] продемонстрирована первостепенная роль ANP в патогенезе СН со сниженной ФВ ЛЖ, а в исследовании S. Takashio et al. [34]



установлена первостепенная значимость прогормона proANP (одна из биологически активных форм ANP) в оценке прогноза у пациентов с острой СН в сравнении с BNP и NT-proBNP. Научные данные о прогностической роли ANP у пациентов с СН и ФП сильно ограничены. Согласно результатам представленного нами исследования, ANP является независимым предиктором госпитализации, связанной с прогрессированием СН, и обладает сопоставимой прогностической значимостью с показателем NT-proBNP независимо от показателя среднесуточной ЧСС.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Пациенты с СН с ФВ ЛЖ <50% и постоянной или персистирующей формой ФП имеют значимо более высокие уровни ANP, BNP и NT-proBNP в сравнении с пациентами с СН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом.
2. Уровень циркулирующего неприлизина не обладает прогностической значимостью у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и ФП.
3. Повышенный уровень ANP  $\geq 226$  нг/л определен независимым предиктором госпитализации, связанной с прогрессированием СН у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и ФП, ОШ=6,87 (95% ДИ от 2,49 до 18,9).

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini F.L., Perlini S, Senni M. Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):710–717. doi: 10.1002/ehf.799
2. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., Ge J, Lam C.S.P., Maggioni A.P., Martinez F, Packer M., Pfeffer M.A., Pieske B., Redfield M.M., Rouleau J.L., van Veldhuisen D.J., Zannad F, Zile M.R., Desai A.S., Claggett B., Jhund P.S., Boytsov S.A., Comin-Colet J., Cleland J., Döngen H.D., Gonçalvesova E., Katova T., Kerr Saraiva J.F., Lelonek M., Merkely B., Senni M., Shah S.J., Zhou J., Rizkala A.R., Gong J, Shi V.C., Lefkowitz M.P.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
3. McMurray J.J. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):242–7. doi: 10.1002/ehf.250
4. Seronde M.F., Mebazaa A. Neprilysin: Biotarget and Biomarker in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(8):645–6. doi: 10.1016/j.jchf.2015.04.006
5. Bayes-Genis A., Barallat J., Galán A., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Gastelurrutia P., Vila J., Peñafiel J., Gálvez-Montón C., Lupón J. Multimarker Strategy for Heart Failure Prognostication. Value of Neurohormonal Biomarkers: Neprilysin vs NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(12):1075–84. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.001
6. Bayés-Genis A., Barallat J., Galán A., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Urrutia A., Lupón J. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):657–65. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048
7. Bayés-Genis A., Barallat J., Pascual-Figal D., Nuñez J., Miñana G., Sánchez-Mas J., Galán A., Sanchis J., Zamora E., Pérez-Martínez M.T., Lupón J. Prognostic Value and Kinetics of Soluble Neprilysin in Acute Heart Failure: A Pilot Study. *JACC Heart Fail.* 2015;3(8):641–4. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.006
8. Goliasch G., Pavo N., Zotter-Tufaro C., Kammerlander A., Duca F., Mascherbauer J., Bonderman D. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):89–93. doi: 10.1002/ehf.435
9. Goliasch G., Pavo N., Zotter-Tufaro C., Kammerlander A., Duca F., Mascherbauer J., Bonderman D. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):89–93. doi: 10.1002/ehf.435
10. Kuruppu S., Rajapakse N.W., Minond D., Smith A.I. Production of soluble Neprilysin by endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;446(2):423–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.158
11. Prausmüller S., Arfsten H., Spinka G., Freitag C., Bartko P.E., Goliasch G., Strunk G., Pavo N., Hülsmann M. Plasma Neprilysin Displays No Relevant Association With Neurohumoral Activation in Chronic HFrEF. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(11):e015071. doi: 10.1161/JAHA.119.015071
12. Reddy Y.N.V., Iyer S.R., Scott C.G., Rodeheffer R.J., Bailey K., Jenkins G., Batzler A., Redfield M.M., Burnett J.C. Jr, Pereira N.L. Soluble Neprilysin in the General Population: Clinical Determinants and Its Relationship to Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15):e012943. doi: 10.1161/JAHA.119.012943
13. Bayes-Genis A., Barallat J., Galán A., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Gastelurrutia P., Vila J., Peñafiel J., Gálvez-Montón C., Lupón J. Multimarker Strategy for Heart Failure Prognostication. Value of Neurohormonal Biomarkers: Neprilysin vs NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(12):1075–84. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.001
14. Bayes-Genis A., Prickett T.C., Richards A.M., Barallat J., Lupón J. Soluble neprilysin retains catalytic activity in heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):684–5. doi: 10.1016/j.jhealun.2015.12.015
15. Feygina E.E., Katrukha A.G., Semenov A.G. Neutral Endopeptidase (Neprilysin) in Therapy and Diagnostics: Yin and Yang. *Biochemistry (Moscow).* 2019;84(11):1346–1358. doi: 10.1134/S0006297919110105
16. Pavo N., Gugerell A., Goliasch G., Bartko P.E., Arfsten H., Novak J.F., Gyöngyösi M., Hülsmann M. Increased granulocyte membrane neprilysin (CD10) expression is associated with better prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):537–539. doi: 10.1002/ehf.1441

17. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularis J, Brutsaert D, Boudoulas H. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(11):1307–1320. doi: 10.1002/ehf.645
18. Florkowski C.M., Richards A.M., Espiner E.A., Yandle T.G., Sybertz E., Frampton C.M. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci (Lond).* 1997;92(3):255–60. doi: 10.1042/cs0920255
19. Richards A.M., Crozier I.G., Espiner E.A., Yandle T.G., Nicholls M.G. Plasma brain natriuretic peptide and endopeptidase 24.11 inhibition in hypertension. *Hypertension.* 1993;22(2):231–6. doi: 10.1161/01.hyp.22.2.231
20. Richards A.M., Wittert G.A., Crozier I.G., Espiner E.A., Yandle T.G., Ikram H., Frampton C. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens.* 1993;11(4):407–16. doi: 10.1097/00004872-199304000-00011
21. Bayes-Genis A., Morant-Talamante N., Lupón J. Neprilysin and Natriuretic Peptide Regulation in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:151–157. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0292-x>
22. Vasquez N., Carter S., Grodin J.L. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors and the Natriuretic Peptide Axis. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17(3):67–76. doi: 10.1007/s11897-020-00458-y
23. Miller W.L., Phelps M.A., Wood C.M., Schellenberger U., Van Le A., Perichon R., Jaffe A.S. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):355–60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960260
24. Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F., McMurray J.J., Packer M., Rouleau J.L., Swedberg K., Desai A.S., Gong J., Shi V.C., Solomon S.D. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425–2436. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931
25. Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S., Gaggin H.K., Mukai R., Symonifka J., Apple F.S., Burnett J.C. Jr, Iyer S., Januzzi J.L. Jr. Effect of Neprilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1273–1284. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.063
26. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E.; ESC Scientific Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
27. Bayes-Genis A., Barallat J., Galán A., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Gastelurrutia P., Vila J., Peñafiel J., Gálvez-Montón C., Lupón J. Multimarker Strategy for Heart Failure Prognostication. Value of Neurohormonal Biomarkers: Neprilysin vs NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(12):1075–84. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.001
28. Prausmüller S., Spinka G., Arfsten H., Stasek S., Rettl R., Bartko P.E., Goliash G., Strunk G., Riebandt J., Mascherbauer J., Bonderman D., Hengstenberg C., Hülsmann M., Pavo N. Relevance of Neutrophil Neprilysin in Heart Failure. *Cells.* 2021;10:2922. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells10112922>
29. Jaffe A.S. Unwinding the interaction of natriuretic peptides and neprilysin. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):666–7. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.011
30. Ardashev A., Belenkov Yu., Matsiukevich M., Snezhitskiy V. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologiya.* 2021;61(2):91–98. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348> (in Russian)
31. Brady P.F., Chua W., Nehaj F., Connolly D.L., Khashaba A., Purmah Y.J.V., Ul-Qamar M.J., Thomas M.R., Varma C., Schnabel R.B., Zeller T., Fabritz L., Kirchhof P.F. Interactions Between Atrial Fibrillation and Natriuretic Peptide in Predicting Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(4):e022833. doi: 10.1161/JAHA.121.022833
32. Zeng Q.X., Wei M.F., Zhang W., Zhang Y., Zhong J.Q. Level Of Natriuretic Peptide Determines Outcome In Atrial Fibrillation. *Journal of atrial fibrillation.* 2010;2(4):227. Available at: <https://doi.org/10.4022/jafb.227>
33. Murphy S.P., Prescott M.F., Camacho A., Iyer S.R., Maisel A.S., Felker G.M., Butler J., Piña I.L., Ibrahim N.E., Abbas C., Burnett J.C. Jr, Solomon S.D., Januzzi J.L. Atrial Natriuretic Peptide and Treatment With Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2021;9(2):127–136. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.013
34. Takashio S., Takahama H., Nishikimi T., Hayashi T., Nagai-Okatani C., Matsuo A., Nakagawa Y., Amano M., Hamatani Y., Okada A., Amaki M., Hasegawa T., Kanzaki H., Yasuda S., Kangawa K., Anzai T., Minamino N., Izumi C. Superiority of proatrial natriuretic peptide in the prognostic power in patients with acute decompensated heart failure on hospital admission: comparison with B-type natriuretic peptide and other natriuretic peptide forms. *Open Heart.* 2019;6(2):e001072. doi: 10.1136/openhrt-2019-001072