

УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

## **РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАК МАРКЕРА ПРОГНОЗА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ В РЕМИССИИ**

**Самура Б.Б.**

*Запорожский государственный медицинский университет*

Цель работы – выявить прогностическую значимость циркулирующего NT-pro-MНУП в возникновении кардиоваскулярных событий, выживаемости пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии.

Материалы и методы. В исследование были включены 156 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии, период наблюдения составил 12 месяцев. Уровень циркулирующего NT-pro-MНУП в плазме крови определяли с помощью иммуносорбентного метода. Гемодинамические показатели оценивали с помощью эхокардиографии.

Результаты и обсуждение. Было зафиксировано 216 кардиоваскулярных событий у 51 пациента (32,7 %): 7 смертей, 122 кардиальных аритмий, 16 ишемических событий, 3 инсульта, 30 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Медиана уровня циркулирующего NT-pro-MНУП у пациентов без кардиоваскулярных событий и с кардиоваскулярными событиями составила 13,14 нг/мл (95 % доверительный интервал [ДИ] = 10,94-15,35 нг/мл) и 22,97 нг/мл (95 % ДИ = 12,69-33,62 нг/мл), соответственно ( $p = 0,07$ ). Мультифакторный регрессионный анализ показал, что циркулирующий NT-pro-MНУП является независимым прогностическим фактором возникновения кардиоваскулярных событий (отношение шансов 1,05; 95 % ДИ = 1,02–1,14;  $p < 0,001$ ) на протяжении 1 года.

Выводы. У пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии повышение циркулирующего NT-pro-MНУП может ассоциироваться с возникновением кардиоваскулярных событий на протяжении 1 года.

**Ключевые слова:** *N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, хроническая лимфоцитарная лейкемия, выживание, прогноз.*

Развитие хронической лимфоцитарной лейкемии ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных событий. Кардиоваскулярные события, возникающие у пациентов хронической лимфоцитарной лейкемией после лечения, могут быть причиной снижения качества жизни, смерти пациентов, которые не погибли вследствие основного заболевания. Риск развития кардиоваскулярных событий после лечения хронической лимфоцитарной лейкемии увеличивают некоторые факторы, которые включают возраст (боль-

ные пожилого и старческого возраста имеют больший риск по сравнению с молодыми пациентами) [4, 5], заболевания сердца в анамнезе [4, 11], артериальная гипертензия [3, 4], предшествующая химиотерапия [4, 5].

В связи с достаточно частыми кардиоваскулярными событиями после достижения регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии с помощью курсов химиотерапии принципиальным является их прогнозирование до возникновения клинических проявлений. Прогностический маркер должен быть

высоко чувствительным и специфичным, неинвазивным и доступным.

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и N-терминальный фрагмент его предшественника (NT-pro-MНУП) являются признанными биомаркерами оценки функции сердца и отдаленного прогноза [2]. NT-pro-MНУП секретируется в желудочках сердца в ответ на перегрузку объемом и давлением [1]. Он принимает активное участие в модулировании сосудистого тонуса, повышении эффективности натрийуреза, активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, а также оказывает митотический, пролиферативный и проапоптотический эффекты [9]. Эти нейрогормоны играют ключевую роль в поддержании компенсированного состояния больных с начальными проявлениями сердечной недостаточности, в первую очередь благодаря влиянию на почечный гомеостаз, водно-солевое равновесие и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в условиях сниженного сердечного выброса.

Содержание NT-pro-MНУП и МНУП в плазме крови повышается в течение первого года после химиотерапии, содержащей умеренные дозы антрациклинов [6, 7]. Необходимо отметить, что не получено доказательств прогностической значимости уровня МНУП в отношении симптоматической дисфункции миокарда. Хотя при лечении антрациклинами диагностическая ценность определения МНУП не сопоставима с определением фракции выброса, повышение уровня МНУП в плазме может быть использовано для идентификации пациентов с риском развития нарушения функции сердца в отдаленные сроки, которые нуждаются в более интенсивной терапии сопровождения.

Исследования показали, что NT-pro-MНУП имеет более длительный период полужизни, чем МНУП, в связи с чем последние исследования про-

водились с NT-pro-MНУП. Поскольку молекула МНУП имеет короткий период полужизни в плазме крови, поэтому с целью повышения точности измерения ее концентрации принято идентифицировать содержание стабильного метаболита последнего – NT-pro-MНУП [10]. При этом ассоциация между содержанием в плазме крови МНУП и NT-pro-MНУП носит линейный характер [10]. В онкогематологии исследования значения NT-pro-MНУП в основном посвящены диагностике кардиоваскулярных событий во время химиотерапии острых лейкозов [13].

Целью настоящего исследования является выявление прогностической значимости циркулирующего NT-pro-MНУП в возникновении кардиоваскулярных событий, выживаемости пациентов с полной или частичной ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 156 пациентов после достижения ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии. Согласно клиническим протоколам устанавливали диагноз, для достижения ремиссии заболевания пациенты получали курсы химиотерапии [11]. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография, а также выполнен забор образцов крови. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и зако-

нодательства Украины.

Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии в соответствии с требованиями Американского эхокардиографического общества [8] на сканере “MyLab 50” (Италия) в М-и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5-3,5 МГц. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объёмы левого желудочка измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров.

Образцы крови для последующего определения уровня NT-pro-MHUP отбирались в утренние часы (7<sup>00</sup>-8<sup>00</sup>), в охлажденные силиконовые пробирки и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течении 15 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре не более -35°C. Содержание NT-pro-MHUP было измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов Human NT-proBNP Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

В плазме крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, креатинин определяли на биохимическом анализаторе POINTE-180 (США).

Клинические визиты осуществлялись ежемесячно на протяжении 1 года после включения в исследование, во время которых фиксировали сердечно-сосудистые события: инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистая смерть, кардиальные аритмии,

коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, впервые установленная хроническая сердечная недостаточность. Также фиксировали смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми событиями. Впервые установленные инсульты были подтверждены компьютерной томографией. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (группа 1) или отсутствия (группа 2) сердечно-сосудистых событий в течение 1 года.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Чикаго, США). Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от их типа распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (y), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ<sup>2</sup>. Потенциальные факторы (возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), NT-pro-MHUP, тощаковая глюкоза, гиперхолестеринемия, триглицериды, ЛПНП, креатинин, гликированный гемоглобин (HbA1c), которые могут ассоциироваться с сердечно-сосудистыми событиями, идентифицировали сначала с помощью унивариантного анализа (ANOVA), после с помощью мультивариантного регрессионного анализа. При p < 0,05 различия данных считали статистически значимыми.

### Результаты и обсуждение

У 51 (32,7 %) из включенных в исследование пациентов зафиксировано

216 клинических события, которые распределены следующим образом: 122 эпизода кардиальных аритмий; 16 кардиальных ишемических событий; 3 инсульта; 30 случаев развития хронической сердечной недостаточности; 38 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами; 7 смертей, связанных с кардиоваскулярными событиями. Кроме того, зафиксировано 18 смертей, не связанных с кардиоваскулярными событиями.

По демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа, индексу массы тела, ожирение),

биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, тощаковая глюкоза) и гемодинамическим параметрам (САД, ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к кровотоку во время систолы предсердий (E/A), (E/E')) не выявлено значимой разницы между обеими когортами пациентов (табл. 1).

Пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n = 51)	Группа 2 (n = 105)	p
Возраст, годы	62,02 ± 8,48	60,79 ± 9,26	0,40
Мужчины, n (%)	31 (60,8)	55 (52,4)	0,34
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (10,8)	14 (13,3)	0,19
Дислипидемия, n (%)	19 (37,6)	27 (25,7)	0,44
Сахарный диабет II типа, n (%)	3 (5,9)	3 (2,9)	0,62
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,48 ± 3,51	27,15 ± 3,49	0,83
Ожирение, n (%)	10 (19,6)	11 (10,5)	0,81
Избыточная масса тела, n (%)	10 (19,6)	38 (36,1,6)	0,45
Приверженность курению, n (%)	6 (11,8)	6 (5,7)	0,41
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	107,08 ± 15,93	102,09 ± 19,28	0,07
Hba1c, %	5,41 ± 0,68	5,27 ± 0,74	0,32
Глюкоза, ммоль/л	4,71 ± 0,65	4,69 ± 0,60	0,79
Креатинин, μмоль/л	67,66 ± 11,88	69,04 ± 13,88	0,78
Общий холестерин, ммоль/л	4,91 ± 0,92	4,89 ± 0,72	0,96
ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 0,88	3,06 ± 0,79	0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,29 ± 0,41	1,35 ± 0,37	0,38
САД, мм рт.ст.	120,41 ± 18,67	118,59 ± 15,61	0,52
ЧСС, ударов 1 мин.	78,08 ± 10,82	80,48 ± 9,53	0,28
ФВЛЖ, %	54,36 ± 3,55	56,83 ± 5,63	0,71
E/A, ед.	1,00 ± 0,21	1,02 ± 0,14	0,14
E/E', ед.	8,72 ± 2,60	7,02 ± 1,59	0,11
ИАПФ или АРАII, n (%)	12 (23,5)	9 (8,6)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	47 (92,1)	85 (80,9)	0,21
Статины, n (%)	15 (29,4)	55 (52,4)	<0,01
Метформин, n (%)	3 (5,9)	3 (2,9)	0,03
Диуретики, n (%)	10 (19,6)	3 (2,9)	0,001
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов, n (%)	6 (11,8)	2 (1,9)	0,001

Примечание: \* — статистически значимая разница между двумя группами (P < 0.05); СД II типа — сахарный диабет II типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, NT-pro-BNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ФВ — фракция выброса левого желудочка, E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A — пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, E' — ранняя диастолическая миокардиальная скорость, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРАII — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

рецепторов, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень глюкозы контролировался соблюдением диеты, модификацией образа жизни, назначением метформина в обеих когортах.

В группе 1 чаще использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, диуретики в связи с лечением сердечной недостаточности.

Медиана уровня NT-pro-MHUP у пациентов без кардиоваскулярных со-

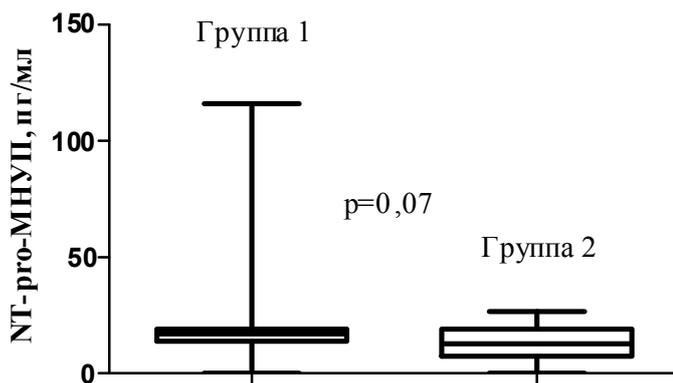


Рис. 1. Уровень циркулирующего NT-pro-MHNP у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии с сердечно-сосудистыми событиями (группа 1) и без сердечно-сосудистых событий (группа 2) на протяжении 1 года.

бытий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 13,14 нг/мл (95 % доверительный интервал [ДИ] = 10,94-15,35 нг/мл) и 22,97 нг/мл (95 % ДИ = 12,69-33,62 нг/мл), соответственно ( $p = 0,07$ ) (рис. 1).

Полученные данные показывают прямую связь NT-pro-BNP с ожирением ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,004$ ), сахарным диабетом II типа ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,001$ ). Зафиксирована слабая положительная связь между NT-pro-BNP и E/E', хотя статистическая значимость этой связи недостаточна ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,081$ ).

Унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ использовали для разграничения двух когорт с помощью биомаркера. При унивариантном регрессионном анализе основными факторами, независимо связанными с сердечно-сосудистыми событиями, были NT-pro-BNP, E/E', ФВ, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, ожирение.

Мультивариантный логистический регрессионный анализ выявил независимую значимость циркулирующего NT-pro-MHNP для прогноза сердечно-сосудистых событий (отношение шансов ОШ = 1,05; 95 % ДИ 1,02–1,14;  $p < 0,001$ ) на протяжении 1 года, в то время, как сахарный диабет 2 типа, гипертензия, ожирение, ФВ не обладали предиктор-

ными свойствами.

Несмотря на имеющиеся международные руководства по лечению лимфопролиферативных заболеваний, остаются различия в результатах лечения пациентов в рамках крупных исследований и ежедневной практикой [4, 10]. Остаются также неясными факторы, влияющие на это несоответствие. Выяснено, что часть пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией могут

иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Традиционное лечение, используемое в большинстве случаев лейкемии и имеющиеся факторы риска ухудшают миокардиальную функцию. В этом аспекте выглядят обнадеживающе биологические маркеры, отражающие тяжесть сердечной недостаточности. Необходимо отметить, что при рассмотрении новых биомаркеров необходимо анализировать улучшение стратификации риска кумулятивных сердечно-сосудистых событий на клинической прогностической модели.

### Выводы

Установлено, что среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией увеличение циркулирующего NT-pro-MHNP может ассоциироваться с увеличением кумулятивных сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года, хотя прогностическая значимость изолированного применения данного биомаркера недостаточна.

Перспективным является изучение значимости комбинации NT-pro-MHNP с другими биологическими маркерами в прогнозе развития сердечно-сосудистых событий у пациентов в ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии.

### Литература (References)

1. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273

- patients / Praga C., Beretta G., Vigo P.L. [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1979. – Vol. 63. – P. 827-834.
2. Alexander J. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology / Alexander J., Dainlak N., Berger H.J. // *N. Engl. J. Med.* 1979. – Vol. 300. – P. 430-435.
  3. Al-Nasser I.A. In vivo prevention of adriamycin cardiotoxicity by cyclosporin A or FK506 / Al-Nasser I.A. // *Toxicology.* – 1998. – Vol. 131. – P. 175-181.
  4. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / Dnmal J, Зъровб-Nedelcevovб J, Knezi V. [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2006. – Vol. 27, Suppl 2. – P. 176-179.
  5. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death / L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R. [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291(3). – P. H1273- H1280.
  6. Epirubicin: clinical toxicity during the phase II program in endometrial and cervical cancer / Calero F., Jimeno J., Rodriguez-Escudero F. [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 13. – P. 83-89.
  7. Ferrero M.E. Adriamycin: energy metabolism and mitochondrial oxidations in the heart of treated rabbits / Ferrero M.E., Ferrero E., Gaja U. // *Biochem. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 25. – P. 125-130.
  8. Gardin J.M., Adams D.B., Douglas P.S., Feigenbaum H., Forst D.H., Fraser A.G., Grayburn P.A., Katz A.S., Keller A.M., Kerber R.E., Khandheria B K, Klein A L., Lang R.M., Pierard L.A., Quinones M.A., Schnittger I. (2002) American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, Vol. 15(3), 275-290.
  9. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
  10. Lewandrowski K. Point-of-care testing for cardiac markers in acute coronary syndromes and heart failure / K. Lewandrowski // *Clin. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 29, N 3. – P. 561-571.
  11. Mills B.A. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature / Mills B.A., Roberts R.W. // *Cancer* – 1979. – Vol. 43. – P. 2223-2226.
  12. Oscier D., Dearden C., Eren E. Fegan C., Follows G., Hillmen P., Illidge T., Matutes E., Milligan D.W., Pettitt A., Schuh A., Wimperis J. (2012) Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 59(5), 541-564.
  13. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines / Mladosevicova B, Urbanova D., Radvanska E. [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 31. – P. 86.

### Резюме

#### ЗНАЧЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧОГО N-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В ПРОГНОЗУВАННІ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ЛІМФОЦИТАРНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ В РЕМІСІЇ

Самура Б.Б.

*Мета роботи* – виявлення прогностичної значущості циркулюючого NT-pro-MНУП у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаємості пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії.

*Матеріали і методи.* В дослідження були включені 156 пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії, період спостереження становив 12 місяців. Рівень циркулюючого NT-pro-MНУП визначали за допомогою імуносорбентного методу. Гемодинамічні показники оцінювали за допомогою ехокардіографії.

*Результати та обговорення.* Було зафіксовано 216 кардіоваскулярних подій у 51 пацієнта (32,7 %): 7 смертей, 122 кардіальних аритмій, 16 ішемічних подій, 3 інсульта, 30 випадків хронічної серцевої недостатності, 38

госпіталізацій, пов'язаних з кардіоваскулярними причинами. Медіана циркулюючого NT-pro-MHUP у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і у пацієнтів з кардіоваскулярними подіями склала 13,14 нг/мл (95 % довірчий інтервал [ДІ] = 10,94-15,35 нг/мл) і 22,97 нг/мл (95 % ДІ = 12,69-33,62 нг/мл), відповідно ( $p = 0,07$ ). Мультифакторний регресійний аналіз показав, що циркулюючий NT-pro-MHUP є незалежним прогностичним фактором виникнення кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1.05; 95 % ДІ = 1,02–1,14;  $p < 0,001$ ) протягом 1 року.

**Висновки.** Серед пацієнтів з документованою хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії підвищення циркулюючого NT-pro-MHUP може асоціюватися з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року.

**Ключові слова:** *N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду, хронічна лімфоцитарна лейкемія, виживання, прогноз.*

#### Summary

VALUE OF CIRCULATING N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE FOR PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN REMISSION

*Samura B.B.*

**Purpose** – to evaluate the prognostic value of circulating NT-proBNP for cumulative survival in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

**Materials and methods.** One hundred fifty six out subjects with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of NT-proBNP was used. Hemodynamic evaluation was performed by transthoracic echocardiography.

**Results and discussion.** Two hundred sixteen cumulative clinical events occurred in 51 patients (32,7 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 7 deaths, 122 cardiac arrhythmias, 16 cardiac ischemic events, 3 strokes, 30 chronic heart failures and 38 hospital admissions for cardiovascular reasons.

Medians of circulating levels of NT-proBNP in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 13,14 ng/ml (95 % confidence interval [CI] = 10,94-15,35 ng/ml) and 22,97 ng/ml (95 % CI = 12,69-33,62 ng/ml) ( $p = 0,07$ ). In multivariate logistic regression circulating VE-catherin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR] = 1,05; 95 % CI = 1,02–1,14;  $p < 0,001$ ) within 12 months of observation period.

**Conclusions.** Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission increased circulating NT-proBNP may associate with increased cumulative cardiovascular events within 12 months.

**Key words:** *NT-proBNP; chronic lymphocytic leukemia; survival; prognosis.*

*Впервые поступила в редакцию 11.11.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*