

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

АНДРЕЙ ПЕТРОВИЧ РЕБРОВ, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»
НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА КОШЕЛЕВА, ассистент кафедры госпитальной терапии
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»
НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА МОРОЗОВА, зав. отделением лабораторной диагностики
Саратовской областной клинической больницы с патолого-анатомическим центром
СВЕТЛАНА СТАНИСЛАВОВНА ШИРОКОВА, врач отделения лабораторной диагностики
Саратовской областной клинической больницы с патолого-анатомическим центром
ИРИНА НИКОЛАЕВНА АГАЕВА, врач отделения лабораторной диагностики
Саратовской областной клинической больницы с патолого-анатомическим центром

Реферат. Целью исследования стало определение диагностического значения NT-проМНП у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза. В исследование включены 69 больных, имеющих симптомы ХСН, развившиеся после перенесенного Q-инфаркта миокарда и подписавшие информированное согласие. Уровень NT-проМНП определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (Словакия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 7,0. Уровень NT-проМНП в группе обследуемых пациентов составил 120,0 [60; 470] пмоль/мл. Получена положительная достоверная связь ($p < 0,05$) между NT-проМНП и возрастом больных ($r = 0,35$), ИМТ ($r = 0,38$), ЧСС ($r = 0,50$), ФК ХСН ($r = 0,46$), СРБ ($r = 0,55$), КСР ЛП ($r = 0,53$), КСР ЛЖ ($r = 0,41$), КДР ЛЖ ($r = 0,40$), КСО ЛЖ ($r = 0,39$), КДО ЛЖ ($r = 0,38$), СДЛА ($r = 0,62$), ИММ ЛЖ ($r = 0,58$) и отрицательная достоверная связь ($p < 0,05$) с ФВ ($r = -0,54$). По уровню медианы признака NT-проМНП все обследуемые больные разделены на две группы: I группу составили пациенты с NT-проМНП меньше и равным 120,0 пмоль/мл (35 человек), II группу — больные с NT-проМНП больше 120,0 пмоль/мл (34 обследуемых). Пациенты II группы по сравнению с больными I группы были достоверно старше ($p = 0,04$), имели большее количество перенесенных инфарктов миокарда ($p = 0,01$), большую длительность проявлений сердечной недостаточности ($p = 0,04$), выше уровень ЧСС ($p = 0,003$), более высокий уровень СРБ ($p = 0,005$). Во II группе пациентов по сравнению с I группой достоверно больше общее число неблагоприятных событий ($p = 0,03$), ухудшений ХСН ($p = 0,03$), повторных инфарктов миокарда ($p = 0,02$), летальных исходов ($p = 0,01$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, NT-проМНП, неблагоприятные события.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF N-TERMINAL FRAGMENT OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS

A.P. REBROV, N.A. KOSHELEVA, N.A. MOROSOVA, S.S. SHIROKOVA, I.N. AGAYEVA

Abstract. Purpose: assessment of NT-proBNP diagnostic importance in CHF patients of ischemic genesis. Methods: 69 CHF patients were included in the study. Inclusion criteria were CHF symptoms developed after Q-wave myocardial infarction and shown in ECG findings, and informed consent of the patients. NT-proBNP level was defined by enzyme immunoassay. Statistical processing of the data obtained was performed using software package STATISTICA 7,0. Results were considered statistically significant at $p < 0,05$. Numerical data is presented in the form of Me [10-90%] (mediana, 10-90 per cent). Results: NT-proBNP level in the study group was 120,0 [60; 470] pg/ml. Correlation analysis of NT-proBNP level and the studied clinical indices was carried out. Positive significant relation ($p < 0,05$) was noted between NT-proBNP and the patients' age ($r = 0,35$), body mass index (BMI) ($r = 0,38$), heart rate (HR) ($r = 0,50$), CHF functional class ($r = 0,46$), C-reactive protein (CRP) ($r = 0,55$), left atrial end-systolic dimension (LAESD) ($r = 0,53$), left ventricular end-systolic dimension (LVESD) ($r = 0,41$), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) ($r = 0,40$), left ventricular end-systolic volume (LVESV) ($r = 0,39$), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) ($r = 0,38$), systolic pulmonary artery pressure (sPAP) ($r = 0,62$), left ventricular myocardial mass index (LVMMI) ($r = 0,58$). Negative significant relation ($p < 0,05$) was noted between NT-proBNP and left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0,54$). According to mediana level the patients were divided into two groups: group I enrolled patients with NT-proBNP ≤ 120 , pg/ml (35 patients), group II enrolled patients with NT-proBNP $> 120,0$ pg/ml (34 patients). Patients in group II were significantly older ($p = 0,04$), had a history of old myocardial infarctions ($p = 0,01$), longer period of CF manifestations ($p = 0,04$), more increased HR ($p = 0,003$), higher CRP level ($p = 0,005$). In group II in comparison with the group I the patients had more unfavorable events ($p = 0,03$), CHF progression ($p = 0,03$), recurrent myocardial infarctions ($p = 0,02$), lethal outcomes ($p = 0,01$).

Key words: chronic heart failure, NT-proBNP, unfavorable events.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира. Распространенность ХСН в развитых странах мира составляет не менее 1—2% населения и непрерывно возрастает. По данным эпидемиологических исследований последних лет, выявлено, что в Российской Федерации 8,1 млн человек имеют четкие признаки ХСН [1]. Распространенность тяжелой ХСН III—IV функционального класса (ФК) в европейской части России составляет 3,4 млн случаев. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26—29%, т.е. за один год в РФ умирают от 880 до 986 тыс. больных ХСН [2]. Определение течения и прогноза ХСН представляется исключительно важным для принятия решения о применении тех или иных фармакологических и инструментальных вмешательств [3]. В развитии и прогрессировании ХСН принимает участие симпатoadреналовая, ренин-ангиотензиновая, альдостероновая системы, а также комплекс натрийуретических пептидов. В 1981 г. А. J. de Bold и соавт. обнаружили, что введение экстракта миокарда предсердий экспериментальным животным вызывает натрийурез и диурез [4]. Данное активное вещество было названо предсердным натрийуретическим пептидом. В 1988 г. похожий натрийуретический пептид был выделен из мозгового вещества свиней и назван мозговым натрийуретическим пептидом (МНП) [5]. Последующие эксперименты показали, что МНП продуцируется кардиомиоцитами желудочков [6]. Роль данных натрийуретических пептидов в регуляции гомеостаза и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний велика. Так, уровень мозговых натрийуретических пептидов тесно коррелирует с размерами, функцией и массой левого желудочка [7], они имеют важное значение в диагностике ХСН и прогнозе этих больных [8,9]. Работ о роли N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-проМНП) у больных ХСН ишемического генеза в отечественных публикациях недостаточно.

Целью нашего исследования стала определение диагностического значения NT-проМНП у больных ХСН ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование были включены 69 человек (60 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 40 до 72 лет [средний возраст (56,0±6,7) года], перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ, имеющие проявления ХСН различной степени выраженности. Из исследования исключались пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда в течение последних 3 мес, выраженной печеночной и почечной недостаточностью.

Всем больным проводились общеклиническое обследование, включающее измерение артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова, подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС), определение индекса массы тела (ИМТ), проба с дистанционной ходьбой в течение 6 мин по стандартной методике [10]. Эхокардиография выполнялась на комплексе Acuson 128 XP/10. Использовались M-модальный режим, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных эхокардиографических позициях. Высококочувствительный С-реактивный белок (СРБ) определяли с помощью реактивов фирмы Diasys (Германия). Уровень NT-проМНП определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы

Biomedica (Словакия). Согласно методу значения NT-проМНП представлены в виде фмоль/мл или пмоль/л. Полученные значения NT-проМНП в пмоль/л умножали на коэффициент 8,457 для перевода в общепринятые единицы пг/мл.

Все больные наблюдались в течение 12 мес. За это время фиксировались следующие конечные точки: ухудшение ХСН, потребовавшее госпитализации, развитие нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, летальный исход, общее количество сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 7,0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Учитывая непараметрический характер распределения данных в исследуемых группах, переменные представлены в виде Me [10—90%] (медиана, 10—90 перцентиль). Для выявления взаимосвязи между определяемыми показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения двух несвязанных групп использовали критерий Манна—Уитни. Для анализа таблиц сопряженности применяли точный критерий Фишера. Для определения влияния признака на развитие неблагоприятного события использовалась логистическая регрессия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень NT-проМНП в группе обследуемых пациентов составил 120,0 [60; 470] пмоль/мл. Был проведен корреляционный анализ уровня NT-проМНП и исследуемыми клиническими показателями. Получена положительная достоверная связь ($p < 0,05$) между NT-проМНП и возрастом больных ($r=0,35$), ИМТ ($r=0,38$), ЧСС ($r=0,50$), ФК ХСН ($r=0,46$), СРБ ($r=0,55$), КСР ЛП ($r=0,53$), КСР ЛЖ ($r=0,41$), КДР ЛЖ ($r=0,40$), КСО ЛЖ ($r=0,39$), КДО ЛЖ ($r=0,38$), СДЛА ($r=0,62$), ИММ ЛЖ ($r=0,58$) и отрицательная достоверная связь ($p < 0,05$) с ФВ ($r=-0,54$). Между NT-проМНП и остальными изучаемыми показателями достоверной связи не было ($p > 0,05$).

По уровню медианы признака NT-проМНП все обследуемые больные разделены на две группы: I группу составили пациенты с NT-проМНП меньше и равным 120,0 пмоль/мл (35 человек), II группу — больные с NT-проМНП больше 120,0 пмоль/мл (34 обследуемых). Клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП представлена в *табл. 1*.

Обследуемые I и II групп были сопоставимы по полу, по числу курильщиков, по функциональному классу стабильной стенокардии (IV функциональный класс), по числу больных, имеющих артериальную гипертензию, по длительности артериальной гипертензии, по количеству пациентов, страдающих сахарным диабетом, по индексу массы тела (27,6 и 29,5 кг/м соответственно), по уровню систолического и диастолического артериального давления (медиана составила 120 и 80 мм рт. ст. в каждой группе), по дистанции 6-минутного теста. Наблюдаемые нами больные сопоставимы по I и II функциональным классам (ФК) ХСН, однако среди пациентов II группы больше больных с IV ФК ХСН.

Пациенты II группы по сравнению с больными I группы были достоверно старше ($p=0,04$), имели большее количество перенесенных инфарктов миокарда ($p=0,01$), большую длительность проявлений сердечной недостаточности ($p=0,04$), выше уровень ЧСС ($p=0,003$), более высокий уровень СРБ ($p=0,005$).

Клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП

Характеристика	Группа I (NT-проМНП<и=120 пг/мл), n=35	Группа II (NT-проМНП>120 пг/мл), n=34	p
Пол (мужчины/ женщины), абс. число	30/5	30/4	
Возраст, годы	54,1 [46; 59]	58,0 [51; 67]	0,04
Курение, абс. число	19	19	
Количество перенесенных инфарктов миокарда, абс. число	1,3 [1,0; 2,0]	1,9 [1,0; 3,0]	0,01
Длительность проявлений сердечной недостаточности, годы	3,0 [0,5; 7,0]	3,0 [1,0; 10,0]	0,04
Стабильная стенокардия, ФК	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,24
Артериальная гипертензия, абс. число	31	30	
Длительность артериальной гипертензии, годы	7,0 [0,5; 27]	10,0 [1,0; 28]	0,53
Сахарный диабет, абс. число	7	7	
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 [23; 34,7]	29,5 [23,5; 34]	0,53
САД, мм рт. ст.	120 [110; 140]	120 [105; 140]	0,73
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 90]	80 [70; 90]	0,57
ЧСС, уд/мин	68 [60; 80]	76 [60; 88]	0,003
6-минутный тест, м	300 [150; 500]	300 [100; 500]	0,28
ФК NYHA			
I	7	8	
II	8	7	
III	15	8	
IV	4	12	
УО, мл	76,0 [56; 97]	76,0 [60; 93]	0,99
КСР ЛП, см	4,4 [4; 4,9]	4,5 [3,9; 5,3]	0,054
КСР ЛЖ, см	5,03 [4,2; 6,2]	5,5 [4,3; 6,9]	0,02
КДР ЛЖ, см	6,3 [5,3; 7,2]	6,9 [5,8; 8,0]	0,03
КСО ЛЖ, мл	120,6 [79,3; 190,4]	148,5 [74; 250]	0,05
КДО ЛЖ, мл	203,8 [138; 274]	216 [167,5; 334]	0,05
ФВ, %	41,1 [29,2; 47]	36,1 [23; 45]	0,002
СДЛА, мм рт. ст.	42,9 [37,3; 52]	47,9 [41; 74,2]	0,007
Тзс	1,1 [0,8; 1,57]	1,0 [0,7; 1,4]	0,24
Тмжп	1,2 [0,8; 1,5]	1,1 [0,8; 1,5]	0,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	141,8 [118,1; 185,7]	163,0 [124; 288,6]	0,002
СРБ, г/л	1,9 [0,6; 15,6]	11,6 [1,8; 53,7]	0,005

Примечание: * данные представлены в виде медианы (10 перцентиль; 90 перцентиль).

УО — ударный объем;

КСР ЛП — конечно-систолический размер левого предсердия;

КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка;

КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка;

КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка;

КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка;

ФВ — фракция выброса;

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии;

Тзс — толщина задней стенки;

Тмжп — толщина межжелудочковой перегородки;

ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

По данным эхокардиографии у больных II группы по сравнению с пациентами I группы были достоверно больше конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) ($p=0,02$), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) ($p=0,03$), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) ($p=0,05$), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) ($p=0,05$), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ($p=0,007$), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) ($p=0,002$) и имела достоверно более низкая фракция выброса (ФВ) ($p=0,002$).

В течение года у 31 пациента из 69 развились сердечно-сосудистые осложнения (ССО): у 15

больных произошло ухудшение ХСН, потребовавшее госпитализации, у 16 — дестабилизация ИБС (5 случаев повторного инфаркта миокарда и 11 случаев нестабильной стенокардии), 9 летальных исходов. У 10 больных в течение года наблюдалась как дестабилизация ИБС, так и ухудшение ХСН, потребовавшие госпитализации.

Развившиеся неблагоприятные события у больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП представлены в табл. 2.

Во II группе пациентов по сравнению с I группой достоверно больше общее число неблагоприятных событий ($p=0,03$), ухудшений ХСН ($p=0,03$), повторных

Развившиеся неблагоприятные события у больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП

Параметры	Группа I (NT-проМНП<и=120 пг/мл), n=35 чел.	Группа II (NT-проМНП>120 пг/мл), n=34 чел.	p
Общее число неблагоприятных событий	11	19	0,03
Ухудшение ХСН	4	11	0,03
Нестабильная стенокардия	6	5	0,5
Повторный инфаркт миокарда	0	5	0,02
Летальный исход	1	8	0,01

инфарктов миокарда ($p=0,02$), летальных исходов ($p=0,01$). Недостоверны различия между группами по количеству случаев развития нестабильной стенокардии ($p=0,52$).

Для определения влияния изучаемых признаков на исход заболевания использована логистическая регрессия. Так, вероятность развития неблагоприятного события (y) в течение года может быть определена:

$$y = -52,6 - 1,9 \times \text{возраст} + 0,7 \times \text{вес} + 0,4 \times \text{ЧСС} + 0,3 \times \text{систолическое АД} + 8,3 \times \text{функциональный класс ХСН} + 0,9 \times \text{СРБ.}$$

Для определения вероятности ухудшения ХСН (y_1) в течение года наибольшее значение имеет уровень NT-проМНП.

$$(y_1) = -1,6 + 0,004 \times \text{NT - проМНП.}$$

В настоящее время NT-проМНП признан наиболее точным фактором, определяющим прогноз при ХСН [11, 12]. Нами выявлена положительная достоверная связь между NT-проМНП и увеличением возраста больных ($r=0,35$). По данным авторов, исследовавших натрийуретические пептиды у здоровых лиц, было показано, что NT-проМНП у мужчин 45—59 лет и старше 60 лет равен в среднем 100 пг/мл и 172 пг/мл, у женщин — 164 пг/мл и 225 пг/мл соответственно [13]. Такие различия уровней NT-проМНП в зависимости от возраста предположительно объясняются двумя факторами: 1) развитием фиброза сердца и появлением диастолической ХСН; 2) возрастным снижением почечного клиренса, в том числе клиренса NT-проМНП [13].

Имеются данные о том, что уровень NT-проМНП зависит от массы тела. В одних работах продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между уровнем МНП и ИМТ. Авторы показали, что у лиц с наибольшими и наименьшими показателями ИМТ уровни МНП могут различаться более чем в 3 раза. Так, из 1586 обследованных лиц с ИМТ более 40 кг/м² уровень МНП был в среднем менее 176 пг/мл, а у обследованных с ИМТ менее 20 кг/м² в среднем составил 516 пг/мл [14]. В нашем исследовании между уровнем NT-проМНП и ИМТ была выявлена положительная достоверная корреляция ($r=0,38$), что согласуется с данными литературы [15]. Следует однако отметить, что в нашем исследовании лиц с ИМТ менее 20 кг/м² и более 35 кг/м² не было, медиана ИМТ составила 28,5 (23; 34,7).

Известно, что увеличение ЧСС является прогностическим неблагоприятным фактором [16]. Исследователи связывают этот факт с выраженной активацией симпатической нервной системы, внешним проявлением которой и является тахикардия. В нашем исследовании

между уровнем NT-проМНП и ЧСС также выявлена положительная достоверная связь ($r=0,50$).

Положительная достоверная связь ($r=0,46$) была выявлена и между ФК ХСН и уровнем NT-проМНП. Высокий уровень NT-проМНП свидетельствует о низкой толерантности к физическим нагрузкам у больных ХСН ишемического генеза [15, 17].

Известно, что уровень С-реактивного белка (СРБ) — один из основных маркеров воспаления, характеризующий тяжесть заболевания, а NT-проМНП — степень декомпенсации кровообращения [17]. В нашем исследовании получена положительная достоверная связь между NT-проМНП и СРБ ($r=0,55$, $p<0,05$). Установлено, что высокие уровни NT-проМНП и СРБ являются предикторами летальности [18].

В нашем исследовании проведен анализ взаимосвязи уровня NT-проМНП с показателями ЭхоКГ. Получена положительная достоверная связь между NT-проМНП и КСР ЛП ($r=0,53$), КСР ЛЖ ($r=0,41$), КДР ЛЖ ($r=0,40$), КСО ЛЖ ($r=0,39$), КДО ЛЖ ($r=0,38$), СДЛА ($r=0,62$), ИММ ЛЖ ($r=0,58$) и отрицательная достоверная связь с ФВ ($r=-0,54$). Обнаруженные взаимосвязи подтверждают, что с растяжением стенок сердца, увеличением ИММ ЛЖ и снижением сократимости миокарда увеличивается продукция NT-проМНП [19].

У обследованных нами пациентов, перенесших трансмуральный инфаркт миокарда, имеющих систолическую дисфункцию левого желудочка и клинические проявления ХСН, в половине наблюдений уровень NT-проМНП составил 120 пг/мл и меньше, что свидетельствует о компенсации сердечной недостаточности [12]. Больные с уровнем NT-проМНП более 120 пг/мл имеют неблагоприятный прогноз, так как в этой группе пациентов в течение года достоверно чаще развивались декомпенсация ХСН, дестабилизация ИБС, наблюдались летальные исходы [20].

Наибольшее значение в развитии неблагоприятных событий у больных ХСН ишемического генеза в течение года имеют возраст, вес, ЧСС, систолическое АД, функциональный класс ХСН, уровень СРБ.

Для определения ухудшения ХСН в течение года наибольшее значение имеет уровень NT-проМНП.

Выводы:

1. Уровень NT-проМНП 120 пг/мл и меньше свидетельствует о компенсации сердечной недостаточности
2. У пациентов с ХСН ишемического генеза и уровнем NT-проМНП более 120 пг/мл риск развития неблагоприятного события в течение года выше, чем у больных с уровнем NT-проМНП менее 120 пг/мл.
3. Для прогнозирования декомпенсации ХСН в течение года наибольшее значение имеет уровень NT-проМНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2006. — № 3. — С. 112—115.
2. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 2. — С. 64—106.
3. Даниелян, М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.О. Даниелян. — М., 2001.
4. Bold de, A.J. Rapid and potent natriuretic response intra venous injection of atrial extracts in rats / A.J. de Bold, H.B. Boerenstein, A.T. Veress, H.A. Sonneberg // Life Sci. — 1981. — Vol. 28 (1). — P. 89—94.
5. Sudoh, T. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino, H. Matsuo // Nature. — 1988. — Vol. 332 (6159). — P. 78—81.
6. Suga, S. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide / S. Suga, K. Nakao, K. Nosoda [et al.] // Endocrinology. — 1992. — Vol. 130 (1). — P. 229—239.
7. Jaffe, A.S. Biomarkers in acute cardiac disease / A.S. Jaffe, L. Babuin, F.S. Apple // J. Am. Coll Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1—11.
8. Clerico, A. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review / A. Clerico, M. Emdin // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 33—50.
9. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 843—849.
10. Guyatt, G.H. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G.H. Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson [et al.] // Can. Med. Assoc. J. — 1985. — Vol. 132 (8). — P. 919—923.
11. Hobbs, F.D.R. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in diagnosis of heart failure / F.D.R. Hobbs, R.C. Davis [et al.] // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1498—1500.
12. O'Hanton, R. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients / R. O'Hanton, P. O'Shea, M. Ledwidge [et al.] // J. Card. Fail. — 2007. — Vol. 13(1). — P. 50—55.
13. Galasko, G. What is the normal range for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? / G. Galasko, A. Lahiri, S. Barnes [et al.] // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26(2). — P. 2269—2276.
14. McCord, J. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels / J. McCord, B.J. Mundy, M.P. Hudson [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164 (20). — P. 2247—2252.
15. Галявич, А.С. N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид и выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.С. Галявич, С.Н. Мерясов, Р.А. Галяви [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 4. — С. 188—191.
16. Bramah, N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate / N. Bramah // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut. — 2001. — Vol. 6(4). — P. 313—331.
17. Беленков, Ю.Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю.Н. Беленков, С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 3. — С. 137—139.
18. Ndrepepa, G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease / G. Ndrepepa, A. Kastrati, S. Braun [et al.] // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119(4). — P. 355.
19. Passotti, M. Echocardiographic correlates of plasma BNP in patients with chronic heart failure / M. Passotti, S. Ghio, R. Latini [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2006. — Vol. 7. — P. 535.
20. Wang, T.J. Plasma natriuretic peptide levels and risk of C.V. events and death / T.J. Wang, M.G. Larson [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 655—663.