

С.В. ИВАНОВА, к.м.н., доцент, Е.А. НЕСТЕРОВА, к.м.н., доцент,
 Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

СЕМЕЙСТВО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сердечная недостаточность является одной из основных проблем современного здравоохранения вследствие как высокой смертности и инвалидизации населения, так и связанных с этим экономических затрат общества [5]. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) растет в среднем на 1,2 человека на 1 тыс. населения в год. В России в 2003 г. ХСН была диагностирована у 92% больных, госпитализированных в кардиологические стационары [9]. Основной причиной увеличения количества и продолжительности госпитализаций больных ХСН является позднее выявление этой патологии.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность

Как правило, пациенты с ХСН обращаются за медицинской помощью только в том случае, когда клинические симптомы сердечной недостаточности причиняют им значительный дискомфорт и ограничивают повседневную деятельность [2]. Подобные явления характерны прежде всего для ХСН с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), т. е. со сниженной фракцией выброса (ФВ). В то же время ХСН с сохраненной или нормальной систолической функцией ЛЖ, как правило, связана с нарушением диастолической функции сердца и характеризуется слабо выраженной клинической симптоматикой, что затрудняет своевременную диагностику и лечение таких больных. Стремительное развитие передовых технологий, инновационных технических устройств, ультразвуковых приборов и цифровых технологий, широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов АПФ и β -блокаторов, использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, применение ресинхронизирующей терапии значительно улучшили прогноз, однако не уменьшили экономических затрат здравоохранения для данной категории больных. Залогом успеха лечения ХСН является максимально ранняя ее диагностика, раннее выявление нарушений структурно-функционального состояния сердца, а также комплексная патогенетическая терапия, предотвращающая переход от «бессимптомной» к «симптоматической» стадии заболевания. В современном обществе проблема своевременной диагностики и лечения ХСН становится одной из основных забот врачей поликлинического звена.

К сложностям, стоящим на пути раннего выявления ХСН, можно отнести неспецифичность и широкую распространенность основных ее клинических проявлений, не всегда позволяющих правильно поставить диагноз, т. к. зачастую могут быть проявлением других заболеваний (хронические обструк-

тивные заболевания легких, болезни крови, метаболический синдром и т. д.). Так, самым частым симптомом ХСН является одышка, которая выявляется у 98,4% больных, вторым и третьим по частоте признаками – утомляемость и сердцебиение, которые выявляются у 94,3 и 80,4% соответственно. Однако чувствительность одышки при ХСН составляет лишь 66%, а специфичность – 52% [1]. Поэтому нередким заблуждением является переоценка диагностической значимости этих симптомов, особенно при артериальной гипертензии, поскольку эти больные, как правило, имеют избыточный вес и ведут малоподвижный образ жизни. Для диагностики ХСН обязательно наличие объективных признаков дисфункции сердца.

■ Семейство натрийуретических пептидов играет ключевую роль в водно-солевом гомеостазе и регуляции артериального давления в организме за счет своего прямого сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия

Методы эхокардиографии, радионуклидной ангиографии и ядерно-магнитного резонанса, которые используются для диагностики сердечной недостаточности, малоинформативны при начальных стадиях, не обладают абсолютной достоверностью, кроме того, ряд из них являются весьма дорогостоящими. Именно поэтому в последние годы предметом научных исследований стал поиск дополнительной, потенциально возможной неинвазивной методики для выявления пациентов с начальными стадиями сердечной недостаточности. Нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы находится в ведении сложных клеточных механизмов, нарушение балансов которых приводит к процессу ее ремоделирования [37]. Хотя изначально этот процесс адаптивный, его компенсирующее влияние ограничено во времени, и дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования приводит к патологическим изменениям на

молекулярном, клеточном и интерстициальном уровнях, что в конечном итоге может привести к нарушению функции сердца и развитию сердечной недостаточности [10, 40]. В этой связи большое внимание уделяется изучению биологически активных веществ, выработка которых оказывает заметное влияние на развитие сердечной недостаточности, что делает их концентрации в плазме крови клинически полезным диагностическим маркером выявления доклинических стадий ХСН. К таким веществам относятся натрийуретические пептиды (НУП), определение уровня которых в крови не требует больших временных затрат, наличия дорогостоящей аппаратуры и привлечения дополнительного медицинского персонала, поэтому может быть выполнено на амбулаторном этапе обследования больных.

Семейство НУП у человека представлено предсердным натрийуретическим пептидом (ПНП), мозговым натрийуретическим пептидом (МНП) и С-типом натрийуретического пептида и играет ключевую роль в водно-солевом гомеостазе и регуляции артериального давления в организме за счет своего прямого сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия [34].

ПНП и МНП являются сердечными гормонами, которые синтезируются и выделяются кардиомиоцитами [29, 30]. Третий гомологичный натрийуретический пептид продуцируется в мозге и эндотелии. Каждый пептид обладает уникальным тканеспецифичным распределением и регуляцией. Первым представителем этого семейства явился ПНП, открытый De Dold и соавт. в 1981 г. Данный пептид первично продуцируется в предсердиях сердца. Повышенное натяжение предсердной стенки, к которому приводит увеличение внутрисосудистого объема, является доминирующим стимулом для высвобождения ПНП. Некоторые гормоны и нейротрансмиттеры, такие как эндотелин, аргинин, вазопрессин и катехоламины, напрямую стимулируют выделение предсердного пептида. В результате расщепления предшественника ПНП человека высвобождаются 98-аминокислотный терминальный фрагмент и 28-аминокислотный карбокси-терминальный фрагмент, являющийся зрелым ПНП. Оба фрагмента циркулируют в плазме, и их концентрации повышены у пациентов с повышенным внутрисосудистым объемом, таких как пациенты с застойной сердечной недостаточностью.

В 1988 г. Sudoh из Matsuo's research group выделил из мозга свиньи НУП, схожий по структуре с предсердным, который был назван МНП [38]. Последующие эксперименты показали, что МНП присутствует также и в мозге человека, однако его концентрация значительно выше в ткани желудочков сердца. Он продуцируется в кардиомиоцитах и имеет общие периферические рецепторы с ПНП. Исходно МНП синтезируется как прогормон (проМНП), который в последующем расщепляется на биологически активный С-терминальный (собственно МНП) и N-концевой неактивный фрагмент (NT-проМНП), накапливаясь в специфических гранулах кардиомиоцитов. Предшественник МНП (прогормон) человека состоит из 108 аминокислот, в результате метаболизма которого выделяется зрелая 32-аминокислотная молекула (собственно МНП) и NT-проМНП. В норме МНП и NT-проМНП

в равных пиколярных концентрациях присутствуют в плазме и могут быть определены методом иммунного анализа.

Натрийуретический пептид типа С является третьим членом семейства НУП [12, 43]. Молекулы этого пептида, состоящие из 22-х и 53-х аминокислот, были получены в опытах *in vivo*. Обе молекулы имеют единого предшественника, в результате переработки которого 22-аминокислотная форма содержится внутри карбокси-терминальной 53-аминокислотной формы. 22-аминокислотная форма преобладает в центральной нервной системе, переднем мозжечке, почках, в эндотелиальных сосудах клеток, плазме и обладает более выраженными эффектами, чем 53-аминокислотная форма. Этот тип НУП участвует в регулировании регионального кровотока. Концентрация С-типа натрийуретического пептида в плазме очень мала, и ее количественный подсчет крайне затруднен.

■ Натрийуретические пептиды – физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса

Реализация эффектов НУП осуществляется посредством трех типов специфических рецепторов, обнаруженных в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. Рецепторы А- и В-типа осуществляют сигнальные функции, рецепторы С-типа регулируют концентрацию гормонов в крови. ПНП и МНП оказывают свое биологическое действие через общий рецептор типа А. С-пептид имеет свой рецептор. Выведение НУП осуществляется двумя независимыми путями: это ферментная деградация с помощью нейтральной эндопептидазы, наибольшее количество которой определяется в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона и путем связывания с рецепторами типа С с последующим эндоцитозом и последующей лизосомальной деградацией. В условиях постоянной повышенной продукции НУП нейтральная эндопептидаза играет ведущую роль в связи с угнетением экспрессии С-рецепторов.

НУП – физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса. Основными физиологическими эффектами НУП является повышение натрийуреза и диуреза, вазодилатация, снижение АД, подавление секреции ренина и альдостерона, снижение симпатического тонуса периферических сосудов и порога активации вагусных афферентов, снижение пред- и постнагрузки, торможение роста гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов [19, 25, 43]. Каждый НУП обладает антимитогенной активностью как в сердечно-сосудистой системе, так и в других системах и органах в организме, тем самым потенциально ограничивая пролиферативную или гипертрофическую реакцию миокарда в ответ на повреждение или ишемию. В опытах *in vitro* ПНП вызывает апоптоз миоцитов,

подавляет рост фибробластов и отложение коллагена в сердце, снижая пролиферативное ремоделирование. Таким образом, НУП отражают структурно-функциональное состояние сердца, в т. ч. его сократительную функцию, что позволяет их использовать в диагностике сердечно-сосудистой патологии, и особенно сердечной недостаточности.

Наибольший клинический интерес в группе рассматриваемых пептидов вызывает МНП, поскольку его повышение является самым ранним и очень чувствительным маркером дисфункции сердца. Эффективное использование МНП в клинической практике объясняется тем, что его время полужизни почти в 7 раз больше, чем ПНП, т. к. его аффинность к рецепторам типа С, выводящим НУП из циркуляции, крайне низка. Кроме того, МНП в меньшей степени разрушается эндопептидазой.

Хотя точный механизм, влияющий на уровень МНП в плазме, остается до конца неизученным, ведущим фактором, повышающим его синтез и секрецию, является повышение растяжимости миокарда и давления в камерах сердца. Концентрация МНП в плазме коррелирует с конечно-диастолическим давлением ЛЖ, давлением в правом предсердии, средним давлением в легочной артерии, давлением заклинивания легочных капилляров, частотой сердечных сокращений и уровнями норэпинефрина и эндотелина-1 [18, 24]. При этом наиболее тесная взаимосвязь выявляется с конечно-диастолическим меридиональным миокардиальным стрессом стенки ЛЖ.

Уровень МНП увеличивается при декомпенсации ХСН, поражении клапанов сердца, ишемии миокарда, артериальной гипертензии, тромбоэмболии легочной артерии, при хронических заболеваниях печени, почек и легких [8, 26, 33, 39], обсуждается его роль в психосоматической патологии. В начале 1990-х гг. было обнаружено, что увеличение МНП выявляется уже на стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ [22, 27]. Это послужило поводом для дальнейших исследований НУП в качестве скринингового теста для максимально раннего выявления сердечной дисфункции. Необходимо отметить, что уровни МНП выше у женщин и пожилых людей, но ниже у пациентов с избыточной массой тела [32, 44, 45]. Последнее обстоятельство, вероятно, связано с высокой плотностью рецепторов С-типа, ответственных за удаление НУП в жировой ткани.

На сегодняшний день стандартом в диагностике сердечной недостаточности признано определение уровня NT-proMNP (терминального участка прогормона), который по сравнению с МНП обладает более продолжительным периодом полураспада и гораздо устойчивее к выведению из системы кровообращения. Кроме того, NT-proMNP очень «удобен» для практики. Анализ крови может быть взят в любое время суток, что делает ненужным стандартную утреннюю методику забора крови натощак. NT-proMNP стабилен в плазме в течение 2 сут. при комнатной температуре и до 3 сут. при температуре 2–8 °С, что позволяет направить пробу на исследование этого показателя даже на следующий день [7, 15]. В этой связи последние исследования в основном проводились именно с NT-proMNP. В многочисленных работах

показана диагностическая значимость и высокая прогнозирующая способность этого маркера. Так, в популяционном исследовании, включавшем в себя более 3 500 представителей корейского населения, независимыми клиническими факторами, способствующими повышению NT-proMNP, были возраст, индекс массы тела, наличие альбуминурии, уровень сывороточного креатинина и высокочувствительного С-реактивного белка. Среди этих переменных, наиболее тесно связанных с высокими NT-proMNP, оказались возраст и высокий уровень креатинина сыворотки [21]. Кроме того, в этом исследовании выявлена корреляционная взаимосвязь между плазменным уровнем NT-proMNP и числом факторов сердечно-сосудистого риска. Исследователи пришли к выводу, что определение уровней BNP или NT-proMNP может служить полезным маркером сердечно-сосудистого риска при скрининге общей популяции.

Сопоставление данных эхокардиографии с уровнями МНП показало возможность применения этого пептида для диагностики систолической или диастолической дисфункции ЛЖ. Установлена корреляционная связь между концентрацией циркулирующего МНП и функциональным классом сердечной недостаточности [28]. В целом ряде исследований была убедительно доказана прямая связь между повышением концентрации МНП и тяжестью клинического состояния пациентов с ХСН [13, 41, 42].

До настоящего времени вопрос об уровнях МНП и NT-proMNP, характеризующих наличие или отсутствие сердечной недостаточности, ее степень, является открытым. Референсные значения этих маркеров прежде всего зависят от фирмы – производителя наборов для определения уровня этих пептидов. К сожалению, до настоящего времени отсутствует стандартизация используемых методов, и в разных методиках используются антитела к различным аминокислотным последовательностям МНП. Так, фирма Shionogi&Co в качестве верхней границы нормы предлагает использовать значение МНП, равное 18 пг/мл [35], Peninsula Laboratories – 15,2 пг/мл [11], Bayer Diagnostics и Biosite Diagnostics – 100 пг/мл [6, 16]. Для N-proMNP (Roche Diagnostics) диапазон нормальных значений составляет 5–334 пг/мл [31].

■ Нормальный уровень мозгового натрийуретического пептида или NT-proBNP у нелеченных пациентов является фактором, исключаящим наличие значимой патологии сердца

В согласительном документе по определению роли МНП (Bayer Diagnostics, Biosite Diagnostics, Abbott Diagnostics) показано, что у больных, поступивших в стационар по поводу одышки, при концентрации МНП менее 100 пг/мл маркер обладает 90%-ным отрицательным предсказующим значением, при уровне более 500 пг/мл – 90%-ным положительным предсказующим значением в отношении ХСН. Пациентам с уровнем МНП от 100 до 500 пг/мл рекомендовано исключить другие причины его повышения (почечную недостаточность,

тромбоэмболию легочной артерии, хроническое легочное сердце и др.). При уровне МНП менее 100 пг/мл у пациентов с одышкой сердечную недостаточность диагностируют только в случае, если у них были причины, по которым не произошло растяжения стенки желудочка, а следовательно, и повышения биомаркера (отек легких менее чем через 1–2 ч после возникновения симптомов сердечной недостаточности, остро возникшая митральная регургитация вследствие отрыва папиллярной мышцы, ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м² и др.) [36].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению острой и ХСН (2012) и национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2009) еще раз подчеркнута роль МНП как маркера с отрицательным предсказующим значением, т. е. нормальный уровень МНП или NT-proBNP у нелеченных пациентов является фактором, исключающим наличие значимой патологии сердца [4, 17]. Это обстоятельство позволяет использовать эти биомаркеры в качестве скрининга и выделения групп повышенного риска, что имеет большое практическое значение, особенно для первичных медицинских учреждений. У пациентов, поступающих в плановом порядке в стационар или находящихся на амбулаторном наблюдении с вялым началом симптомов сердечной недостаточности, в качестве критерия отбора для дальнейшего исследования сердечно-сосудистой системы могут быть использованы ЭКГ и измерение уровня НУП пептида в плазме. При превышении максимально допустимого значения МНП или NT-proBNP и наличии изменений на ЭКГ этим пациентам показано дальнейшее инструментальное исследование, и в первую очередь проведение эхокардиографического исследования. В многочисленных исследованиях определяли пороговую концентрацию, исключающую сердечную недостаточность для МНП и NT-proМНП [14, 20]. Так, для пациентов, поступающих с острым началом заболевания или прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, оптимальное максимально допустимое значение для NT-proМНП – 300 пг/мл, для МНП – 100 пг/мл. Для пациентов в неострой форме оптимально допустимая точка NT-proМНП 125 пг/мл и 35 пг/мл для МНП. Таким образом, учитывая неспецифичность симптомов и признаков ХСН, у нелеченных пациентов с уровнем МНП и NT-proМНП ниже оптимально допустимого сердечная недостаточность маловероятна.

Высокий уровень МНП, сохраняющийся несмотря на полноценное лечение, указывает на плохой прогноз. Выявлена прямая связь между повышением концентрации МНП и тяжестью клинического состояния пациентов с ХСН, определена его роль в стратификации больных ХСН по степени риска. NT-proМНП оказался одним из лучших предикторов необходимости пересадки сердца и выживаемости больных ХСН на фоне лекарственной терапии [3]. Повышенный уровень пептида у пациентов с клиническими проявлениями ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ сердца тесно коррелирует с нарушением диастолы, что позволяет его использовать в диагностике диастолической сердечной недостаточности. Следует отметить, что уровень МНП у лиц

с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией сердца ЛЖ ниже, чем у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Точная диагностика сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией сердца затруднена. Это состояние часто остается нераспознанным. Ключевую роль в подтверждении диагноза сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией ЛЖ играет эхокардиография. Для постановки данного диагноза

■ Высокий уровень мозгового натрийуретического пептида, сохраняющийся несмотря на полноценное лечение, указывает на плохой прогноз. NT-proBNP оказался одним из лучших предикторов необходимости пересадки сердца и выживаемости больных ХСН на фоне лекарственной терапии

требуется выполнение ряда условий: наличие клинических признаков ХСН, нормальной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ и его диастолической дисфункции. Наиболее точная диагностика диастолической дисфункции возможна с помощью инвазивных методов оценки гемодинамики, что мало приемлемо для широкой практики. Более доступной является оценка диастолической функции с помощью тканевой доплерографии по индексу E/Ea (соотношение трансмитрального и тканевого показателей скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ). Значение этого показателя менее 8 исключает нарушение диастолической функции ЛЖ, значение более 15 позволяет диагностировать диастолическую дисфункцию. При промежуточном значении E/Ea от 8 до 15 для точной постановки диагноза необходимо подтверждение наличия диастолической дисфункции по повышенному уровню МНП. Согласно рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2009), у пациентов с симптомами ХСН возможен другой подход: первым шагом может стать определение МНП или NT-proМНП. При повышении их уровня выше величины 220 пг/мл и более 200 пг/мл соответственно наличие заболевания не вызывает сомнений, если показатель E/Ea более 8 или есть соответствующие доплерографические признаки диастолических расстройств. Основное преимущество теста на МНП у больных с подозрением на сердечную недостаточность с сохраненной систолической функцией – его высокая отрицательная диагностическая ценность. При уровне NT-proМНП меньше 125 пг/мл диагноз диастолической сердечной недостаточности практически исключен.

Концентрация МНП в плазме хорошо коррелирует с индексированной массой миокарда ЛЖ. В популяционном исследовании A. Luchner и соавт. выявили, что чувствительность и специфичность повышения уровня МНП в определении систолической дисфункции ЛЖ (фракция укорочения менее 28%) составили 28 и 86%, гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ более 110 г/м² для женщин и более 134 г/м² для мужчин) – 29 и 88%, систолической дисфункции

и гипертрофии ЛЖ – 60 и 86%, гипертрофии и тяжелой систолической дисфункции ЛЖ (фракция укорочения менее 22%) – 71 и 86% соответственно [23]. Следовательно, наибольшая прогностическая ценность повышения уровня МНП в плазме отмечена в выявлении тяжелой систолической дисфункции с сопутствующей гипертрофией ЛЖ.

Таким образом, семейство натрийуретических пептидов у человека представлено тремя гормонами – предсердным, мозговым и С-типом натрийуретического пептида. Натрийуретические пептиды относятся к сосудорасширяющим нейроромональным системам, выделяются в ответ на повышение напряжения стенок сердца, вызывая расширение сосудов и усиление диуреза. Натрийуретические пептиды играют ключевую роль в водно-солевом гомеостазе и регуляции артериального давления в организме. Для диагностики сердечной недостаточности и контроля за эффективностью лечения обычно используют тест на определение уровня

МНП или NT-proМНП. Помимо сердечной недостаточности, уровень натрийуретических гормонов может повышаться при гипертрофии ЛЖ, гемодинамической перегрузке правого желудочка, ишемии миокарда, гипоксемии, дисфункции почек, циррозе печени, сепсисе, у лиц пожилого возраста. Ожирение и лекарственная терапия, наоборот, снижают содержание этих гормонов. Натрийуретические пептиды могут использоваться в первичном медицинском звене с целью скрининга и выделения группы больных с высокой вероятностью сердечно-сосудистого риска и, следовательно, имеющих показания для дальнейшего обследования и наблюдения. Определение этих биомаркеров помогает в диагностике ранних стадий сердечной недостаточности, объективизации ее функционального класса, получении информации относительно прогноза кардиоваскулярных заболеваний, мониторинговании эффективности терапии больных сердечной недостаточностью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев Ю.В., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная недостаточность*, 2004, 5 (1): 4-7.
2. Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Сердечная недостаточность*, 2011, 12 (6(68)): 344-349.
3. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. *Тер. архив*, 2003, 9: 40-45.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность*, 2010, 11 (1(57)): 3-62.
5. Преображенский Д.В. Сидоренко Б.А. Диагностика и лечения хронической сердечной недостаточности. М., 2004.
6. BNP. ADVIA Centaur Assay Manual [product insert]. *Bayer Healthcare LLC*, 2003.
7. Buckley M, Marcus N, Yacoub M, Singer D. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. *Clin Sci*, 1998, 95: 235-239.
8. Choe H, Yoo BS, Ryu HY, et al. The early changing pattern of the B-type natriuretic peptide concentration and its significance as a prognostic marker after acute myocardial infarction. *Korean Circ J*, 2006, 36: 526-34.
9. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The Euro Heart survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003, 24 (5):442-463.
10. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 569-82.
11. Cowie M, Struthers A, Wood D et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*, 1997, 350: 1349-1353.
12. Cragill RL, Barr CS, Coutie WJ et al. C-type natriuretic peptide in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax*, 1994, 49: 1247-1249.
13. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 1990, 82: 1724-1729.
14. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WS, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*, 2006, 56: 327-333.
15. Gobinet-Georges A, Valli N, Filliatre H, Dubernet M, Dedeystere O, Bordenave O. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38: 519-523.
16. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1527-1560.
17. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology. *European Heart Journal*, 2012, 33: 1787-1847.
18. Kazanegra R, Van Cheng, Garcia A et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Car Fail*, 2001, 7: 21-29.
19. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Nat Acad Sci*, 2001, 98: 2703-2706.
20. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*, 2001, 111: 274-279.
21. Lee KH, Kim JY, Koh SB et al. N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels in the Korean General Population. Print ISSN 1738-5520 / On-line ISSN 1738-5555 Copyright © 2010 The Korean Society of Cardiology.
22. Lerman A, Gibbons R, Rodeheffer R et al. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV dysfunction. *Lancet*, 1993, 341: 1105-1109.
23. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as a marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens*, 2000, 18: 1121-1128.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.