

Роль мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа

Бондарь И.А., Гражданкина Д.В.

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор – проф. И.О. Маринкин)

В обзоре обобщены данные о мозговом натрийуретическом пептиде (МНП) и N-проМНП, их роли для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, сахарный диабет, бессимптомная дисфункция левого желудочка

The role of brain natriuretic peptide and NT-probrain natriuretic peptide in diagnostics of chronic heart failure and asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

Bondar I.A., Grazhdankina D.V.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Key words: natriuretic peptide, heart failure, diabetes mellitus, asymptomatic left ventricular dysfunction

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является третьей причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) после артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Тот факт, что СД2 – это независимый фактор риска развития ХСН, был доказан в исследовании Framingham. Риск ХСН был в 2 раза выше у мужчин и в 5 раз выше у женщин, больных диабетом. При этом у женщин, больных СД2 в возрасте до 65 лет, риск развития ХСН был в 8 раз выше, а у мужчин – в 4 раза выше, чем у лиц без диабета [2]. При СД2 частота АГ и ИБС значительно выше, чем у людей без диабета, что позволяет объяснить раннее развитие ХСН. К числу независимых факторов риска развития ХСН при СД2 относится также высокий гликированный гемоглобин, увеличение индекса массы тела (ИМТ), пожилой возраст, инсулинотерапия, микроальбуминурия, протеинурия, ретинопатия и длительная гипергликемия [3].

По данным исследования DIABHYCAR (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril), смертность больных СД2 при наличии ХСН оказалась в 12 раз выше, чем у больных диабетом без ХСН [4]. Частота госпитализаций и длительность пребывания в стационаре по поводу декомпенсации ХСН у больных СД2 значительно выше, чем у больных без диабета, что подтверждено крупномасштабными исследованиями BEST (акроним от голландского Behandel-Strategieën – лечебные стратегии), RESOLVD (the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [3]. Больные ХСН и СД2 имели более низкие показатели теста 6-минутной ходьбы, толерантность к физической нагрузке и показатели легочной функции в сравнении с больными ХСН без СД2 [3].

При СД2, особенно в сочетании с АГ, возрастает число больных, имеющих ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-СФВ ЛЖ) [1].

В качестве биологических маркеров при диагностике ХСН используются натрийуретические гормоны. В настоящее время известны предсердный (ПНП), мозговой (МНП) и N-концевой предшественник мозгового (N-проМНП), со-

судистый (ЦНП) и дендроаспидный (ДНП) натрийуретические гормоны [5]. Для диагностики ХСН обычно используются МНП и N-проМНП. Также определена роль данных пептидов как прогностических маркеров в отношении смертности от сердечно-сосудистых осложнений [1].

Целью данного обзора явилось обобщение данных о МНП и N-проМНП, определение их роли для диагностики ХСН при СД2 и оценки прогноза данной категории больных.

Физиология и патофизиология МНП и N-проМНП

МНП выявлен в 1988 г. Т. Sudoh и соавт. в головном мозге свиньи. Первоначально он секретируется в виде прогормона, содержащего 108 аминокислотных остатков, который в дальнейшем распадается на 32-аминокислотный активный (МНП) и аминоконцевой неактивный (N-проМНП) фрагменты, содержащиеся в плазме крови примерно в одинаковых количествах. МНП присутствует в головном мозге человека, но, в основном, секретируется кардиомиоцитами желудочков и, отчасти, предсердий [6].

Натрийуретические гормоны осуществляют свои функции путем взаимодействия с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Выделены 3 типа данных рецепторов: А, В и С. А и В рецепторы имеют схожую структуру. При связывании с ними молекул гормона активируется гуанилатциклаза, приводящая к повышению внутриклеточной цГМФ. С-рецептор участвует в клиренсе данных пептидов, который, кроме того, осуществляется посредством нейтральных эндопептидаз, присутствующих в клетках сосудов и почечных канальцах [7]. Низкая аффинность МНП к С-рецептору обеспечивает более длительный период его полужизни в плазме крови в сравнении с предсердным натрийуретическим пептидом [8].

МНП элиминируется из организма с помощью рецепторов, локализованных в печени, легких, почках и эндотелии сосудов, в то время как клиренс N-проМНП осуществляется, в основном, через почки [9].

Основным стимулом для высвобождения МНП и N-проМНП является повышение напряжения миокарда как результат увеличения конечно-диастолического давления (КДД) в левом желудочке (ЛЖ) [10]. При бессимптомной дисфункции ЛЖ повышение концентрации МНП и N-проМНП ингибирует эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС). Блокирование действия МНП и N-проМНП приводит к развитию клинически явной ХСН. Влияние натрийуретических гормонов на почки уменьшается при прогрессировании ХСН, что ведет к задержке натрия и воды и дальнейшему ухудшению сердечной функции [7].

Синтез данных пептидов также может быть вызван тахикардией, глюкокортикоидами, тиреоидными гормонами и вазоактивными пептидами – эндотелином I и ангиотензином II независимо от гемодинамических эффектов данных факторов [11].

Физиологическая роль МНП и N-проМНП осуществляется путем воздействия на сердечно-сосудистую, мочевыделительную и нервную систему через рецептор А. Их эффекты приводят к увеличению скорости клубочковой фильтрации, натрийурезу, блокаде РААС; подавлению спонтанной и индуцированной ангиотензином II жажды; торможению высвобождения аргинина и вазопрессина; ослаблению вазоконстрикторного действия эндотелина-1, а также симпатической иннервации сосудов [7, 12]. Вследствие этого достигается снижение давления в полостях сердца и увеличение его ударного объема, уменьшение тонуса сосудов, общего периферического сопротивления и артериального давления (АД). [13]. Натрийуретические гормоны обладают антимиотогенной активностью через цГМФ-зависимый механизм.

Высвобождение МНП и N-проМНП может происходить даже без повышения диастолического давления в ЛЖ во время коротких эпизодов ишемии миокарда. Данное наблюдение совместимо с теорией, согласно которой ишемия сама по себе является стимулом для высвобождения МНП и N-проМНП, и что данные пептиды могут обладать цитопротективным эффектом [14].

МНП имеет период полужизни в плазме крови около 20 мин, N-проМНП – 60–120 минут. Таким образом, концентрация N-проМНП в плазме крови в 3–5 раз выше концентрации МНП. N-проМНП стабилен около 72 ч при комнатной температуре, в то время как МНП – около 4 ч [15].

Факторы, влияющие на концентрацию МНП в плазме крови

По данным М. Redfield и соавт. показано, что уровень МНП в плазме крови увеличивался с возрастом и был выше у женщин, чем у мужчин в подгруппе из 767 человек, не имеющих анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и структурных изменений сердца по данным эхокардиографии. Данная взаимосвязь не зависела от возрастных или половых различий в АД, почечной функции или в структуре сердца. Возможно, более высокий уровень МНП у женщин объясняется эстрогенным статусом, так как уровень МНП оказался выше у пациенток, получавших заместительную гормональную терапию [16].

Нарушение функции почек влияет на оба пептида, но в большей степени на N-проМНП, что, вероятно, связано с его более длительным периодом полужизни в плазме крови. Это может объяснить высокую частоту левожелудочковой дисфункции при наличии у больного хронической почечной недостаточности (ХПН) [9].

Уровень МНП в плазме крови зависит от ИМТ. В исследовании Dallas Heart Study при обследовании 2707 пациентов установлено, что имеется обратная корреляция между уровнем МНП, N-проМНП и ИМТ. S.R. Das и соавт. [17] считают,

что это может быть связано со снижением высвобождения натрийуретических гормонов желудочками сердца. Данные рентгеновской абсорбциометрии выявили, что не жировая, а тощая масса была ответственна за ассоциацию между низким уровнем МНП, N-проМНП и ожирением.

T. Wang и соавт. на примере 3333 участников Framingham Heart Study показали, что имеется обратная взаимосвязь между уровнем МНП, N-проМНП и компонентами метаболического синдрома: висцеральным ожирением, повышением триглицеридов, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемией натощак и инсулинорезистентностью, рассчитанной по индексу НОМА-IR. При этом не установлено корреляции между значениями МНП, N-проМНП и показателями АД. Исследователи полагают, что сниженный уровень МНП и N-проМНП при метаболическом синдроме определяет повышенную склонность к развитию АГ и гипертрофии ЛЖ у данной категории пациентов [18].

У пациентов с декомпенсацией ХСН фибрилляция предсердий не влияет на концентрации МНП в плазме крови. В то же время нарушение сердечного ритма ассоциировано с повышением данного маркера при отсутствии у больного симптомов ХСН [19].

Важно отметить, что лекарственные средства, использующиеся в лечении АГ, в частности, ингибиторы АПФ (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, могут снижать уровень МНП в плазме крови. О влиянии β -блокаторов получены противоречивые данные. Применение данных препаратов может уменьшать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, затрудняя, таким образом, интерпретацию влияния МНП на прогноз [20].

Использование натрийуретических гормонов в диагностических и прогностических целях

Более 20 лет МНП и N-проМНП считаются надежными биомаркерами ХСН [15]. Больные ХСН имеют высокие концентрации МНП и N-проМНП в крови, которые коррелируют со степенью левожелудочковой дисфункции и тяжестью клинических симптомов [21, 22]. В исследовании P. Bettencourt и соавт. было подтверждено влияние N-проМНП на прогноз больных ХСН: повышение уровня данного маркера связано с увеличением смертности и частоты повторных госпитализаций в связи с выраженной декомпенсацией заболевания [23].

Измерение МНП и N-проМНП в неотложной медицине помогает дифференцировать одышку сердечной и внесердечной этиологии: чем выше уровень гормонов, тем более вероятно наличие у больного сердечной недостаточности. При обследовании 250 пациентов с одышкой среднее значение МНП 1076 ± 138 пг/мл указывало на наличие острой сердечной недостаточности и 38 ± 4 пг/мл на отсутствие таковой [24]. В рандомизированном исследовании BASEL (Beta-Blocker Survival Trial: акроним от голландского Behandel-Strategieen – лечебные стратегии) на примере 452 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи с острой одышкой, было показано, что измерение у них уровня МНП сокращает сроки госпитализации за счет своевременной постановки верного диагноза [21].

Уровень МНП менее 100 пг/мл при наличии острой одышки позволяет предсказать отсутствие сердечной недостаточности с вероятностью 89% [25]. Концентрация МНП в плазме крови выше 400 пг/мл подтверждает диагноз ХСН в 95% случаев. Тем не менее, около 25% пациентов с острой одышкой имеют уровень МНП между 100 и 400 пг/мл, что может быть обусловлено перегрузкой правых отделов сердца, в частности, развитием легочной гипертензии или тромбоэмболии легочной артерии. При возможности исключения данных состояний такая концентрация МНП наиболее вероятно указывает на на-

личие ХСН [26]. По данным исследования PRIDE (The N-terminal proBNP investigation of dyspnea in the emergency department study), для диагностики ХСН были предложены следующие значения N-проМНП: более 450 пг/мл для больных до 50 лет, более 900 пг/мл для больных старше 50 лет и более 1800 пг/мл для пациентов старше 75 лет [27]. Уровень N-проМНП менее 125 пг/мл у больных до 75 лет и менее 450 пг/мл у больных старше 75 лет исключает наличие ХСН в 100% случаев [15].

Grewal J. и соавт. [28] изучали влияние уровня МНП и N-проМНП у 181 больного ХСН-СФВ ЛЖ на смертность от сердечно-сосудистых осложнений, частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или на развитие инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения. Было показано, что повышение уровня N-проМНП более 300 пг/мл в сочетании с умеренной или тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ по данным ЭхоКГ либо изолированное повышение N-проМНП более 600 пг/мл, либо повышение МНП более 100 пг/мл ухудшало прогноз данной категории пациентов. Авторы установили, что СД2 является независимым предиктором диастолической дисфункции ЛЖ.

В других исследованиях [29, 20] показано, что повышение МНП даже при отсутствии клинических симптомов ХСН имеет важное прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, T. Wang и соавт. при изучении популяции без признаков ХСН и нарушения функции почек определили, что увеличение МНП в плазме крови сопряжено со значительным повышением риска смерти, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, инсульта или транзиторной ишемической атаки за 5,2 лет наблюдения [29]. Эти данные были подтверждены исследованием Paul M. McKie и соавт., в котором принимали участие 1991 человек без ХСН и ХПН. В результате определения у них уровня МНП и N-проМНП 3 различными способами была выявлена взаимосвязь повышения данных биомаркеров с увеличением смертности за 7 лет наблюдения. Уровень N-проМНП имел большее, чем МНП, предсказующее значение даже после поправки на структурные изменения сердца по данным ЭхоКГ. Повышение МНП имело связь с диастолической дисфункцией ЛЖ [20].

В исследовании Park HS и соавт. [30] определена роль не только N-проМНП, но и мочевой кислоты как независимого клинического предиктора краткосрочных событий у 193 больных ХСН. Комбинация значений мочевой кислоты с N-проМНП оказалась более значимой для прогноза таких пациентов. Уровень мочевой кислоты у больных ХСН выше 8 мг/дл и N-проМНП выше 4210 пг/мл ассоциировался со значительным повышением риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Обсуждается роль серийного определения N-проМНП для назначения адекватной терапии ХСН. По данным исследования Battlescared [31] с участием 364 больных, госпитализированных по поводу ХСН, установлено, что интенсивное наблюдение и лечение, в сравнении со стандартным, улучшает однолетнюю выживаемость пациентов. На фоне терапии ХСН под контролем N-проМНП отмечалось улучшение выживаемости больных в возрасте до 75 лет.

По данным Christopher R. deFilippi, у людей старше 65 лет повышение N-проМНП в плазме крови является долгосрочным прогностическим фактором новых случаев ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, уровень данного пептида может изменяться в течение 2–3 лет, и его повышение в динамике приводит к значительному увеличению сердечно-сосудистого риска независимо от фракции выброса ЛЖ и медикаментозной терапии [32].

В исследовании M. Richards и соавт. [33] было включено 1049 пациентов со стабильной ИБС. Проводилась оценка влияния натрийуретических гормонов (МНП и N-проМНП) на прогноз смерти от сердечно-сосудистых осложнений

и на выявление систолической дисфункции левого желудочка (ФВ<30%), а также их сравнение между собой. Эффективность как МНП, так и N-проМНП для выявления тяжелой систолической дисфункции и прогнозирования смертности от всех причин была выраженной у данной категории больных. Не было отмечено влияния возраста, пола и функции почек на показатели натрийуретических гормонов.

Исследования, посвященные МНП и N-проМНП как прогностическим маркерам при стабильной стенокардии, показали тесную взаимосвязь повышения их уровня более 80 пг/мл и 250 пг/мл соответственно с неблагоприятным прогнозом в отношении развития ХСН и смерти. При стабильной стенокардии риск, связанный с повышением концентрации МНП и N-проМНП в плазме крови, был независим от других известных факторов риска – возраста, пола больного, левожелудочковой дисфункции, почечной функции, уровня тропонинов и С-реактивного белка (СРБ). Тем не менее, этих данных оказалось недостаточно для принятия решений о назначении терапии больным стабильной ИБС по уровню МНП и N-проМНП [34]. В диагностике ишемии миокарда или острого коронарного синдрома (ОКС) МНП и N-проМНП не используются [15].

МНП и N-проМНП при СД2

M. Magnusson и соавт. [35] сравнивали показатели N-проМНП у 253 больных диабетом и у 230 больных без диабета, не имеющих клиники сердечно-сосудистой патологии. При СД2 было выявлено его повышение в 60% случаев; средние показатели N-проМНП у больных СД2 были выше (360,9 пмоль/л), чем у больных без СД2 (302,7 пмоль/л). Уровень N-проМНП имел взаимосвязь с СД2 после поправки на возраст, пол, систолическое и диастолическое АД, ИМТ, частоту сердечных сокращений, лекарственную терапию, сывороточный креатинин и цистеин С. Исследователи предположили, что повышенный уровень N-проМНП у больных СД2 был обусловлен более высокой частотой наличия у них бессимптомной дисфункции ЛЖ, чем у людей без диабета.

M. Igarashi и соавт. [36] на примере 223 больных СД2 показали, что уровень МНП в плазме крови значительно повышался с возрастом, при наличии АГ и ИБС, но не зависел от длительности диабета, показателей гликированного гемоглобина и гиперлипидемии. Уровень МНП был значительно ниже у пациентов, получающих комбинацию препаратов сульфонилмочевины с метформином или пиоглитазоном, чем у больных на инсулинотерапии. M. Igarashi и соавт. было отмечено, что плазменные показатели МНП у больных СД2 не зависели от микрососудистых осложнений и параметров компенсации диабета, а повышались только при прогрессировании макроангиопатии, в частности, ИБС.

Аналогичные результаты были получены во время исследования 133 больных СД2 без симптомов ХСН, однако повышение МНП отмечалось не только у пациентов с ИБС, но и при отсутствии ишемических изменений по результатам нагрузочных тестов в сравнении с контрольной группой. Отмечалась взаимосвязь МНП с индексом массы ЛЖ и отношением пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ в диастолу (Е/А), являющихся одними из показателей диастолических нарушений [37].

В исследовании V. Verges и соавт., включавшем 560 человек, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда (ИМ), 199 из которых имели СД2, был измерен N-проМНП, и оценено его влияние на внутрибольничную смертность и развитие кардиогенного шока. У больных СД2 среднее значение N-проМНП было значительно выше в сравнении с пациентами без диабета (245 и 130 пмоль/л соответственно). Повышение N-проМНП у больных диабетом имело тесную взаимосвязь

с развитием кардиогенного шока и увеличением внутрибольничной смертности. N-проМНП имел прямую корреляцию с уровнем тропонина I, возрастом, женским полом и СД2, обратную корреляцию – с клиренсом креатинина и ФВ ЛЖ [38].

Gaede P. и соавт. определили N-проМНП как маркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 с микроальбуминурией. Снижение уровня N-проМНП на 10 пг/мл было взаимосвязано с уменьшением на 1% риска сердечно-сосудистых событий у данной категории больных [39].

Повышение уровня МНП и N-проМНП у больных СД2 при отсутствии симптомов ИБС или ХСН может быть связано с субклинической формой диабетической кардиомиопатии или присутствием безболевого ишемии миокарда (БИМ) [40]. Rana B.S. и соавт. при исследовании 85 больных СД2 без сердечнососудистых заболеваний выявили статистически значимое повышение уровня МНП у пациентов, имеющих эпизоды БИМ, выявленные по результатам нагрузочного тестирования [41]. Тем не менее, использование МНП и N-проМНП с целью скрининга БИМ остается малоизученным.

В пилотном исследовании, включавшем 33 больных СД2, декомпенсированных на фоне приема таблетированных сахароснижающих препаратов, не имеющих симптомов ХСН, была изучена диастолическая функция ЛЖ методом доплерокардиографии и тканевой доплерометрии и ее взаимосвязь с уровнем МНП и N-проМНП. Нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено только у 5 больных СД2 (15%). Уровни МНП и N-проМНП оказались выше у пациентов, имеющих диастолические нарушения. Тем не менее, из всех эхокардиографических параметров только конечный систолический размер левого предсердия имел умеренно выраженную корреляционную связь с уровнем натрийуретических гормонов [42].

Использование N-проМНП у больных СД2 для диагностики гипертрофии ЛЖ было показано в датском исследовании, включавшем 60 пациентов без микроальбуминурии. 16 пациентов с ГЛЖ имели повышенный уровень N-проМНП; причем показатели 110 пг/мл и более имели 80% чувствительность и 95% специфичность в определении ГЛЖ. Примерно у половины этих пациентов была диастолическая дисфункция ЛЖ, однако не определено разницы между уровнем N-проМНП у больных, имевших и не имевших диастолических нарушений. Тем не менее, выявлялась прямая коррелятивная связь между значениями N-проМНП и размерами левого предсердия [43].

В настоящее время зарубежными исследователями предложено использование МНП и N-проМНП для диагностики декомпенсированной ХСН в отделениях неотложной помощи, а также в целях скрининга ХСН при наличии у больного факторов риска (СД2, перенесенный ИМ, длительно текущая неконтролируемая АГ). Показано, что повышение плазменных уровней натрийуретических гормонов взаимосвязано с увеличением смертности больных от любых причин. Тем не менее, остаются противоречивыми результаты исследований, посвященных использованию натрийуретических гормонов в целях диагностики бессимптомной дисфункции ЛЖ и начальных стадий ХСН. В России исследования натрийуретических гормонов ограничены малым числом наблюдений. Остаются недостаточно изучены уровни МНП и N-проМНП у больных СД2. Не доказана и экономическая целесообразность скринингового использования натрийуретических гормонов для выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ у больных СД2. Не известны оптимальные значения МНП и N-проМНП у больных СД2, необходимая частота определений данных маркеров и тактика дальнейшего ведения пациентов с увеличенными показателями указанных гормонов.

Литература

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревишвили А.Ш. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11(1). – С. 3–62.
2. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study // Am. J. Cardiol. – 1974. – № 34. – P. 29–34.
3. MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N., Petrie J., Fisher M., McKelvie R., Aguilar D., Krum H., McMurray J. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure // Eur. Heart. J. – 2008. – № 29. – P. 1224–1240.
4. Vaur L., Gueret P., Lievre M., Chabaud S., Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the Diabhycar (type 2 Diabetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) study // Diabetes care. – 2003. – № 26. – P. 855–860.
5. Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Складная Е.В., Дубова Т.А., Зима О.О. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – С. 115–121.
6. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signaling // Basic. Res. Cardiology. – 2004. – № 99. – P. 77–78.
7. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides // N. Eng. J. Med. – 1998. – № 339. – P. 321–328.
8. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K., et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide // J. Clin. Invest. – 1991. – № 87. – P. 1402–1412.
9. Srisawasi P., Vanavanan S., Charoenpanichit C., Kroll M.H. The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. – № 133(1). – P. 14–23.
10. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A., et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // J. Card. Fail. – 2001. – № 7. – P. 21–29.
11. De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // The Lancet. – 2003. – № 362. – P. 316–322.
12. Azzazy H.M., Christenson R.H. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics // Heart Fail Rev. – 2003. – № 8. – P. 315–320.
13. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив. – 2003. – № 9. – С. 40–45.
14. D'Souza S.P., Baxter G.F. B-type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? // Heart. – 2003. – № 89. – P. 707–709.
15. Schreiber D., Nix D.A. Medscape medical news. Natriuretic peptides in congestive heart failure. <http://www.medscape.com/viewarticle/504382>. – accessed 8.07.2008.
16. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – № 40. – P. 976–982.
17. Das S.R., Drazner M.H., Dries D.L., Vega G.L., Stanek H.G., Abdullah S.M., Canham R.M., Chung A.K., Leonard D., Wians F.H., de Lemos J.A. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From the Dallas Heart Study // Circulation. – 2005. – № 112. – P. 2163–2168.
18. Wang T.J., Larson M.G., Keyes M.J., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 1345–1353.
19. Ellinor P. T., Low A.F., Patton K.K., Shea M.A., Macrae C.A. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – № 45(1). – P. 82–86.
20. McKie P. M., Rodeheffer R.J., Cataliotti A., Martin F.L., Urban L.H., Mahoney D.W., Jacobsen S.J., Redfield M.M., Burnett J.C. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide. Biomarkers for Mortality in a Large Community-Based Cohort Free of Heart Failure // Hypertension. – 2006. – № 47(5). – P. 874–880.
21. Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K., et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea // N. Eng. J. Med. – 2004. – № 350. – P. 647–654.
22. Maurellet J.D., Liu P. T. B-type natriuretic peptide in the management of heart failure // Hong Kong Med. J. – 2008. – № 14. – P. 216–219.
23. Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients // Circulation. – 2004. – № 110. – P. 2168–2174.

24. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – № 37. – P. 379–385.
25. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // *N Engl J Med.* – 2002. – № 347. – P. 161–167.
26. Maisel A. Updated algorithms for using B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Levels in the Diagnosis and Management of Congestive Heart Failure // *Critical Pathways in Cardiology.* – 2004. – № 3. – P. 144–149.
27. Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S. et al. The N-terminal proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 95(8). – P. 948–954.
28. Grewal J., McKelvie R.S., Persson H., Tait P., Carlsson J., Swedberg K., Ostergren J., Lonn E. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – № 102(6). – P. 733–737.
29. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Benjamin E.J., Leip E.P., Omland T., Wolf P. A., Vasan R.S. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350. – P. 655–663.
30. Park H.S., Kim H., Sohn J.H., Shin H.W., Cho Y.K. et al. Combination of uric acid and NT-proBNP: a more useful prognostic marker for short-term clinical outcomes in patients with acute heart failure // *Korean J Intern Med.* – 2010. – № 25(3). – P. 253–259.
31. Lainchbury J.G., Troughton R.W., Strangman K.M., Frampton C.M. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the Battlscarred (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – № 55(1). – P. 53–60.
32. De Filippi C.R., Christenon R.H., Gottdiener J.S., Kop W.J., Seliger S.L. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people: the role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – № 55(5). – P. 441–450.
33. Richards M., Nicholls M.G., Esspiner E.A. et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – № 47(1). – P. 52–60.
34. Omland T. B-type natriuretic peptides: Prognostic markers in stable coronary artery disease // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2008. – № 8(2). – P. 217–225.
35. Magnusson M., Melander O., Israelsson B., Grubb A. et al. Elevated plasma levels of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease // *Diabetes care.* – 2004. – № 27(8). – P. 1929–1935.
36. Igarashi M., Jimbu Y., Hirata A., Tominaga M. Characterization of plasma brain natriuretic peptide level in patients with type 2 diabetes // *Endocr J.* – 2005. – № 52. – P. 353–362.
37. Yukawa M., Imanishi K., Oishi C., Shimajiri Y., Futura M., Ueyama M., Sanke T. Clinical usefulness for measurement of plasma brain natriuretic peptide in diabetic patients // *Rinsho Byori.* – 2007. – № 55(10). – P. 906–911.
38. Verges B., Zeller M., Desgres J., Dentan G., Laurent Y., Janin-Manificat L., L'Huillier I., Rioufol G., Beer J.C., Makki H., Rochette L., Gamber P., Cottin Y. High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock // *Eur. Heart J.* – 2005. – № 26(17). – P. 1734–1741.
39. Gaede P., Hildebrandt P., Hess G., Parving H.H., Pedersen O. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptides a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // *Diabetologia.* – 2005. – № 48. – P. 149–155.
40. Somaratne J.B., Whalley G.A., Bagg W., Doughty R.N. Early detection and significance of structural cardiovascular abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2008. – № 6. – P. 109–125.
41. Rana B.S., Davies J.I., Band M.M., Pringle S.D., Morris A., Struthers A.D. B-type natriuretic peptide can detect silent myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetes // *Heart.* – 2006. – № 92(7). – P. 916–920.
42. Dencker M., Stagmo M., Dorkhan M. Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes // *Vasc Health Risk Manag.* – 2010. – № 6. – P. 373–382.
43. Andersen N.H., Poulsen S.H., Knudsen S.T., Heickendorff L., Mogensen C.E. NT-proBNP in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* – 2005. – № 22(2). – P. 188–195.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Гражданкина Дарья Владимировна

ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск