

Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии

А.М. Алиева

В обзоре обсуждаются проблемы диагностики сердечной недостаточности на ранних стадиях заболевания. Основное внимание уделено возможностям натрийуретических пептидов (NUP). Подробно рассмотрены возможности диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) с помощью определения уровня NUP, особенно мозгового NUP (BNP). Приводятся данные многочисленных исследований возможностей диагностики ХСН, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции в отсутствие сердечной недостаточности, сочетанной дисфункции, нестабильной стенокардии, острых нарушений дыхания кардиального генеза, прогностической ценности NUP, в частности для определения риска внезапной сердечно-сосудистой смерти и жизнеугрожающих аритмий. Обсуждаются результаты исследований возможности использования NUP для мониторинга медикаментозного лечения ХСН.

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых значимых проблем современного здравоохранения вследствие высокой смертности и инвалидизации населения и связанных с этим затрат [1–3]. Согласно российским статистическим данным, распространенность ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов) в европейской части нашей страны составляет 2,3%, а ХСН I–II ФК по NYHA – более 9%, что значительно превышает аналогичные показатели в Европе и Северной Америке [1, 2, 4].

Хроническая сердечная недостаточность, являясь исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги [4]. Перестройка структуры сердца, расширение его камер, уменьшение эластичности кардиальных клеток и подвижности сердечных структур, задержка жидкости и ремоделирование сосудов, повышающие нагрузку на левый желудочек (ЛЖ), нейрогуморальная атака являются звеньями одного патофизиологического механизма, представляющего “замкнутую цепь” патогенеза сердечной недостаточности (СН) [5]. Поиск действенного инструмента для скрининга бессимптомной дисфункции ЛЖ, мониторинга эффективности проводимой терапии и стратификации прогноза является предметом многочисленных научных анализов и обсуждений [4]. В настоящем обзоре рассматривается возможность применения для указанных целей семейства натрийуретических пептидов (natriuretic peptides, NUP), в частности мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP).

Амина Магомедовна Алиева – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, врач-кардиолог ФГБУЗ “Центральная клиническая больница” РАН, ФГБУ “Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева” МЗ РФ, Москва.

Контактная информация: amisha_alieva@mail.ru

Натрийуретические пептиды – семейство родственных пептидов, включающее ANP (atrial natriuretic peptide – предсердный натрийуретический пептид), BNP, а также позднее идентифицированные CNP (C-type natriuretic peptide – натрийуретический пептид типа C) и DNP (dendroaspis natriuretic peptide – D-натрийуретический пептид). ANP синтезируется преимущественно предсердиями, BNP – желудочками сердца, CNP – васкулярным эндотелием. Стимулирующим элементом повышенной секреции этих нейрогормонов является объемная перегрузка полостей сердца [6, 7].

Пептиды имеют сходную морфологическую структуру и состоят из кольцеобразного аминокислотного нуклеуса, а также C-карбоксильного и N-аминового фрагментов, отчасти они различаются по количеству и набору аминокислотных кислот, входящих в их состав. А- и В-типы белков синтезируются в виде неактивных прогормонов, которые под действием протеаз распадаются на активную C-концевую (ANP и BNP) и неактивную N-концевую (NT-proANP и NT-proBNP) составляющие. Понятие CNP также включает два пептида, происходящих из одного источника [8–10]. Рецепторы для NUP обнаружены в сосудах, мозге, легких, почках и надпочечниках [10].

Указанные нейрогормоны подавляют секрецию альдостерона, ренина и ангиотензина II, а также активацию симпатической нервной системы. Являясь природными антагонистами симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, вазопрессина и альдостерона, NUP вызывают периферическую вазодилатацию, усиливают диурез, снижают давление в артериях, пред- и постнагрузку, уменьшают синтез и высвобождение эндотелина, ослабляют рост гладкомышечных, кардиальных, эндотелиальных клеток и фибробластов кардиоцитов. Деградация пептидов происходит под воздействием эндопептидазы – фермента, который в наибольшем количестве выявлен в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек [7].

Концентрация NUP в крови в норме имеет определенную возрастную и половую вариабельность: она увеличивается

с возрастом и является более высокой у женщин. Известно, что у 90% молодых здоровых субъектов концентрация BNP составляет <25 пг/мл, а NT-proBNP – ≤ 70 пг/мл. При остро возникшей одышке уровни BNP <100 пг/мл и NT-proBNP <300 пг/мл позволяют исключить ее кардиальный генез [11]. В исследованиях, проводившихся в общей популяции в течение более 30 лет, была выявлена связь уровня указанных нейрогуморальных маркеров с нарушениями функции почек и печени, но прежде всего с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [12–14].

Впервые в истории медицины в 1986 г. J.C. Burnett et al. обнаружили увеличение концентрации ANP при выраженной ХСН [15]. Немного позднее М. Микоуама et al. при обследовании больных с ХСН различного генеза доказали прямую корреляционную связь между уровнем BNP и ФК ХСН [16].

В работе российских исследователей у 115 больных с диагностированным постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) средняя концентрация BNP составила $28,1 \pm 3,6$ пг/мл, что превышало этот показатель у здоровых респондентов более чем в 2,5 раза. У больных без признаков ХСН концентрация BNP составила $11,5 \pm 2,8$ пг/мл, при ХСН I ФК по NYHA – $8,6 \pm 2,7$ пг/мл и при ХСН II ФК – $8,9 \pm 2,6$ пг/мл. У больных с ХСН III ФК концентрация BNP составила $28,0 \pm 6,5$ пг/мл, что оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе и у больных с СН более низких ФК. Наиболее высокая концентрация BNP была отмечена у больных с ХСН IV ФК – $101,5 \pm 36,4$ пг/мл [17].

В исследовании по изучению связи концентрации BNP с эхокардиографическими параметрами J.G. Morwani et al. впервые доказали, что уровень BNP достоверно различается у больных с ПИКС и фракцией выброса (ФВ) менее 40%, у пациентов с менее выраженным ее снижением и нормальной ФВ ЛЖ и у здоровых субъектов [18].

В работе N.C. Davidson et al., в которой определяли уровень BNP у пациентов с ХСН, была продемонстрирована достоверно более высокая его концентрация по сравнению с нормой у больных с ФВ $<35\%$ [19]. В последующих исследованиях была подтверждена обратная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ [20].

При оценке концентрации BNP у 140 пациентов с митральной регургитацией по данным ультразвукового исследования сердца E.M. Abdel Fattah et al. обнаружили статистически значимую положительную корреляционную связь между концентрацией пептида и степенью недостаточности митрального клапана [21].

В британском исследовании, в которое методом случайной выборки было включено 1252 пациента различного возраста, у всех участников определяли концентрации биомаркеров [22]. Распространенность систолической дисфункции (СДФ) ЛЖ в изучаемой популяции составила более 3%. Использование оценки уровня BNP в плазме крови при выявлении ХСН и СДФ обеспечивало более высокую точность, чем применение для тех же целей опре-

деления ANP. Чувствительность и специфичность теста в отношении СДФ ЛЖ, которая была диагностирована при эхокардиографии (ЭхоКГ), при повышении уровня BNP более 17,9 пг/мл составили 77 и 87% соответственно, отрицательная прогностическая значимость – 97,5%. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 55 лет частота СДФ ЛЖ оказалась выше – 12,1%, чувствительность теста составила 92%, специфичность – 72%, отрицательная прогностическая значимость – 98,5%.

Результаты исследований, проведенных у пациентов с диастолической дисфункцией (ДДФ), свидетельствовали о том, что повышение концентрации NT-proBNP наблюдается и при изолированном нарушении диастолического расслабления ЛЖ в отсутствие СН (чувствительность до 75%). При этом была выявлена достоверная связь между уровнем белка в плазме и постоянной времени изоволюмического расслабления, и этот уровень был значимо более высоким у лиц с нарушенной релаксацией ЛЖ [23].

Следует отметить также исследование Е.Б. Александровой, Б.А. Сидоренко по оценке концентрации BNP у 220 пациентов с инструментальными признаками ДДФ ЛЖ [24]. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня пептида связано с нарушениями диастолической функции ЛЖ и может служить достоверным критерием ранней диагностики СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между расстоянием, пройденным в тесте с 6-минутной ходьбой, и уровнем этого биомаркера (точность прогноза приближалась к 100%). Кроме того, была выявлена сильная прямая корреляционная связь между временем замедления раннего диастолического тока крови и уровнем BNP (точность прогноза 99%).

В 2002 г. были представлены данные крупного многоцентрового исследования – Breathing Not Properly Multinational Study, в которое было включено 1586 пациентов с предполагаемой ХСН. По результатам этого протокола, для уровня BNP 100 пг/мл чувствительность составила 90%, специфичность – 76%, положительная и отрицательная прогностическая значимость – 79 и 89% соответственно, диагностическая точность – 83% [25].

В 2005 г. были опубликованы результаты английского исследования UK Natriuretic Peptide Study, включавшего 306 пациентов с подозрением на СДФ ЛЖ. После детального обследования у 104 больных (34%) была диагностирована СН. Для концентрации NT-proBNP выше 125 нг/мл положительная и отрицательная прогностическая значимость составила 44 и 97% соответственно, а для уровня BNP 100 пг/мл – 59 и 87% соответственно [26].

В 2006 г. были представлены результаты протокола, включавшего 357 пациентов с наличием или отсутствием ХСН. В группе больных с ХСН уровень BNP в среднем составил 469 пг/мл, а в группе больных без признаков СДФ ЛЖ – 43 пг/мл. Пациенты с диагностированной СН были разделены на три подгруппы: с ДДФ, с СДФ и с сочетанной дисфунк-

цией. В этих трех подгруппах концентрация BNP составила в среднем 373, 550 и 919 пг/мл соответственно [27].

Необходимо отметить и результаты исследования L. Gan et al. по изучению уровня NT-proBNP в плазме у пациентов со стенокардией, в котором были продемонстрированы более высокие значения гормона у больных с нестабильной стенокардией [28].

Интересные данные получены в работах английских и американских ученых по определению уровня BNP у больных с остро возникшим приступом удушья. Авторы отметили, что повышение концентрации пептида у таких пациентов с очень высокой степенью достоверности свидетельствует о кардиальном генезе одышки. При этом следует подчеркнуть, что для выявления нарушения насосной функции сердца в таких условиях имеет значение довольно высокий уровень BNP (более 300 пг/мл), в то время как умеренное его повышение (100–200 пг/мл) наблюдается и при других патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями дыхания [29, 30].

Одним из важных диагностических признаков ХСН является повышение уровней BNP и NT-proBNP в сыворотке крови начиная со стадии бессимптомной левожелудочковой дисфункции [31].

Значительный интерес представляют также работы по изучению уровня NUP у больных артериальной гипертензией (АГ).

В ряде работ по сравнению концентрации нейрогуморальных маркеров у нормотоников и больных с неконтролируемой АГ не выявлено убедительных различий их уровней в плазме крови [32]. Но при этом у пациентов с гипертрофией ЛЖ уровень BNP был более высоким, чем у гипертоников; отмечена положительная корреляционная связь концентрации BNP с толщиной стенок и массой миокарда ЛЖ [33]. Также уровень BNP был выше, чем у гипертоников, при нарушении диастолического расслабления ЛЖ: установлены корреляционные связи между уровнем этого нейrogормона и выраженностью ДДФ ЛЖ [34].

Большую значимость имеют результаты нескольких клинических исследований по определению прогностической ценности NUP [35].

В 1996 г. D. Darbar et al. при исследовании уровней NUP у 75 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) впервые продемонстрировали, что BNP является достоверным независимым фактором риска кардиальной смерти, что особенно актуально в случае отсутствия клинических или ультразвуковых прогностических критериев повышенного риска смерти больных с острой ишемией миокарда [36].

Данные известных протоколов SAVE и CONSENSUS II показали, что уровень BNP является прогностическим фактором, указывающим на риск рецидива острого ИМ, развития ХСН и смерти, не только у больных с ИМ, но также у пациентов с нестабильной стенокардией, у которых отсут-

ствовали признаки некроза кардиомиоцитов, определяемые по повышению уровня тропонина I [37].

В ряде исследований, таких как GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FAST, FRISC II, было установлено, что уровень BNP в сыворотке крови служит предиктором выживаемости больных с острым ИМ без подъема сегмента ST в ближайший и отдаленный периоды наблюдения независимо от возраста, наличия сахарного диабета, ИМ в анамнезе, электрокардиографических показателей и лабораторных данных [38].

В исследовании H. Gong et al. по оценке уровня BNP у больных с различной кардиальной патологией этот показатель не только достоверно коррелировал с клиническими данными и параметрами трансторакальной ЭхоКГ, но и являлся сильнейшим независимым предиктором внезапной сердечно-сосудистой смерти (BCC) [39].

В исследовании L.B. Daniels, A.S. Maisel повышение концентрации NT-proBNP более 300 пг/мл в сочетании с умеренной или тяжелой ДДФ ЛЖ, либо изолированное повышение уровня NT-proBNP более 600 пг/мл, либо повышение уровня BNP более 100 пг/мл статистически значимо ухудшали прогноз пациентов [40].

Значимость уровня NT-proBNP в оценке прогноза BCC продемонстрирована в относительно недавно опубликованном крупном популяционном исследовании Cardiovascular Health Study [41]. В исследование вошло 5447 больных старшей возрастной категории; за средний период наблюдения 12,5 года произошло 289 случаев BCC. Повышенный уровень NT-proBNP значимо коррелировал со смертностью независимо от других факторов риска.

По данным исследования Е.З. Голуховой и О.И. Громовой по изучению уровней нейрогуморальных маркеров (BNP и NT-proBNP), частоты аритмических событий и жизнеугрожающих состояний у больных ИБС, оба пептида – BNP (критическое значение ≥ 158 пг/мл) и NT-proBNP (критическое значение 787 пг/мл) обладали прогностической значимостью в отношении развития жизнеугрожающих аритмий (относительный риск (ОР) 3,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–5,0; $p < 0,01$ и ОР 2,2; 95% ДИ 1,2–4,3; $p < 0,01$ соответственно) [11]. Уровень BNP ≥ 158 пг/мл оказался одним из независимых предикторов злокачественных аритмий при многофакторном анализе (отношение шансов 18,5; 95% ДИ 2,9–116,8; $p < 0,01$). Что касается прогноза кардиальной смерти, то оба биомаркера обладали достоверной значимостью: BNP ≥ 173 пг/мл (ОР 2,6; 95% ДИ 1,5–4,6; $p < 0,01$), NT-proBNP ≥ 580 пг/мл (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2; $p < 0,01$) [42].

Представляют интерес данные клинического исследования, выполненного в НИИ кардиологии Томска. В работе убедительно продемонстрирована достоверная взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с развитием постинфарктного ремоделирования миокарда и снижением инотропной функции ЛЖ, а также с повышенной миокардиально-артериальной жесткостью, определяемой по критерию сердечно-сосудистого сопряжения Ea/Es. По-

вышение Ea/Es >1,29 у пациентов с СН III–IV ФК наряду с увеличением концентрации в крови пептида >303,4 пг/мл ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [42].

Кроме диагностических целей и оценки прогноза делаются попытки использовать NUP для мониторинга медикаментозного лечения ХСН.

Возможность использования плазменных концентраций NT-proBNP для контроля эффективности проводимой терапии СН одним из первых продемонстрировал А.М. Richards [43]. У пациентов с ХСН II–III ФК дозу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) титровали на основании показателей BNP или клинических показателей. Был сделан вывод, что подбор терапии под контролем BNP является предпочтительным.

В исследовании IMPRESS, включавшем 573 пациентов с СН и фракцией изгнания менее 40%, больные были рандомизированы в группы лечения лизиноприлом или омапатрилатом. При анализе полученных данных было выявлено статистически значимое снижение уровня нейrogормонов на фоне приема клинически эффективных доз в обеих группах через 1 и 2 года от начала лечения [44].

В экспериментальной работе S. Tang et al. по изучению протективных фармакологических эффектов валсартана и беназеприла было отмечено значительное защитное действие препаратов в отношении целевых параметров, причем существенных различий по эффективности препаратов не наблюдалось [45].

Если результаты исследований по изучению ИАПФ схожи, то данные о влиянии β -адреноблокаторов (БАБ) противоречивы.

Данные ряда работ свидетельствуют о снижении уровня NUP при использовании БАБ [46, 47]. Так, в работе Д.А. Андреева и соавт. перевод больных с умеренно выраженной ХСН с терапии БАБ, “не рекомендованными” к применению при этом заболевании, на бисопролол приводил к улучшению клинического статуса, повышению качества жизни больных и улучшению систолической функции ЛЖ, что сочеталось со снижением уровня NT-proBNP у лиц с исходно более высокой его концентрацией независимо от снижения частоты сердечных сокращений [47].

Однако имеются данные и о повышении концентрации нейrogуморальных маркеров под влиянием препаратов этой группы. Например, в исследовании, проведенном в Новой Зеландии, у 60 пациентов с ХСН II–III ФК по NYHA и ФВ <40% спустя 6 нед от начала терапии метопрололом было зарегистрировано статистически достоверное повышение уровней BNP, NT-proBNP, ANP и NT-proANP [48].

Аналогичные результаты получены в проведенном в 2016 г. K. Broch et al. исследовании по изучению влияния метопролола на показатели NT-proBNP у 75 пациентов с ХСН I–II ФК [49].

В 2016 г. опубликовано исследование российских ученых, обследовавших больных с СН группы высокого риска

после острой декомпенсации сердечной деятельности. Оценивалась эффективность лечения на основе мониторинга концентрации NT-proBNP. Протокол включал 100 пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН и ФВ ЛЖ <40%. В сравнении с общепринятой терапией длительное лечение с использованием мониторинга концентрации нейrogуморального маркера способствовало снижению частоты повторных госпитализаций, благоприятно влияло на качество жизни, клиническое и функциональное состояние больных [50].

В многоцентровое исследование ХСН TIME-CHF вошли 499 больных с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ старше 60 лет, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН в течение последнего года, с исходным уровнем NT-proBNP более 400 пг/мл для лиц моложе 75 лет или более 800 пг/мл для лиц старше 75 лет [51]. В качестве целевых были приняты концентрации NT-proBNP ниже 400 или 800 пг/мл (соответственно возрасту). Через 1,5 года лечения и наблюдения статистически значимых межгрупповых различий по влиянию на выживаемость выявлено не было (ОР 0,91; 95% ДИ 0,72–1,14; $p = 0,39$). Несмотря на значимо более частое изменение терапии в группе BNP, не было отмечено межгрупповых различий в изменении ФК ХСН и концентрации нейропептида. При дополнительном статистическом анализе в зависимости от возраста больных было установлено, что у пациентов моложе 75 лет лечение под контролем BNP приводило к снижению смертности (ОР 0,42; 95% ДИ 0,24–0,75; $p = 0,002$) и уменьшению частоты госпитализаций по причине СН. В то же время у больных старше 75 лет мониторинг BNP не способствовал повышению эффективности лечения; также в этой группе чаще регистрировалось чрезмерное снижение уровня артериального давления и нарушение функции почек.

В настоящее время данных о диагностической роли NUP в до- и послеоперационном периоде у больных ИБС, подвергшихся операции реваскуляризации миокарда, сравнительно немного, особенно в отечественной литературе.

В исследовании, проведенном в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва), изучали влияние повышенного уровня NT-proBNP у больных ИБС кардиохирургического профиля без резкого снижения сократительной функции ЛЖ на интраоперационную центральную гемодинамику и особенности лечебных мер по ее стабилизации. Было выявлено, что при уровне пептида более 350 пг/мл в предперфузионный период степень увеличения его концентрации была взаимосвязана с выраженностью повышения давления заклинивания легочной артерии ($r = 0,52$; $p = 0,002$) и снижением насосного коэффициента ЛЖ ($r < 0,44$; $p = 0,01$). В конце операций у этих больных был достоверно снижен насосный коэффициент ЛЖ, а дозировки допамина и/или добутамина значимо повышены. Степень повышения уровня NT-proBNP коррелировала с индексом

ударного объема ($r < 0,42$; $p = 0,02$), дозировками допами-на и/или добутамина ($r = 0,38$; $p = 0,04$) и адреналина и/или норадреналина ($r = 0,66$; $p < 0,001$). Достоверным предик-тором ($p < 0,0001$) необходимости в искусственном крово-обращении (ИК) являлся уровень нейrogормона 1100 пг/мл и более. При уровне NT-proBNP до 350 пг/мл клиническое течение операций в 96,6% наблюдений было удовлетво-рительным. Колебания концентрации BNP в диапазоне до 350 пг/мл не были связаны с насосной функцией сердца до и после осуществления ИК, а также с дозировками ино-тропных препаратов в конце операции [52].

В настоящее время на базе Национального научно-практического центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и Центральной клинической больницы Российской академии наук проводится исследование по изучению возможностей применения предшественни-ков NUP в диагностике ХСН ишемической этиологии до и после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях ИК, без ИК и у больных, которым было проведе-но стентирование коронарных артерий. Было обследова-но 30 больных до и на 14–21-е сутки после операции. Все 30 пациентов перенесли операцию АКШ без осложнений, в послеоперационном периоде у всех больных наблюда-лось клиническое улучшение: снизился ФК ХСН по NYHA, увеличилось среднее время нагрузки на тредмиле по про-токолу Bruce, уменьшилось количество зон гипокинезов и снизились индексы конечного диастолического объема по данным трансторакальной ЭхоКГ. Отмечалось достоверное повышение уровней NT-proANP и NT-proBNP на 14–21-е сутки после операции АКШ ($p < 0,0001$). Одной из возмож-ных причин этого могло быть влияние ИК, косвенным под-тверждением чему служит наличие прямой корреляцион-ной связи между длительностью ИК и уровнем нейrogормо-нов. Как известно, ИК может провоцировать стереотипную реакцию организма на повреждение в виде так называе-мого системного иммуновоспалительного синдрома. Для проверки этой гипотезы исследования были продолжены: в результате проведенного анализа было выявлено стати-стически незначимое повышение уровня предшественника BNP на 14–21-е сутки у больных, подвергшихся операции АКШ без ИК, и статистически достоверное снижение уров-ня гормона на 5–7-е сутки у пациентов, перенесших стен-тирование коронарных артерий.

Таким образом, определение уровня NUP, особенно BNP, является надежным скрининговым тестом для диагно-стики ХСН, стратификации риска развития ХСН и ее про-гноза. Динамика концентрации пептидов, вероятно, может быть полезной при оценке эффективности проводимой те-рапии и титрования доз лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Общество специалистов по сердечной недостаточности, Рос-сийское кардиологическое общество. Клинические рекомен-дации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). М., 2016; 92с.

2. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хрони-ческой сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) при участии Ассоциации сердечной недостаточности (ACH) в составе ESC. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал 2017; 1(141): 7–81.
3. Reibis R., Jannowitz C., Halle M., Pittrow D., Gitt A., Völler H. Man-agement and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(2): 211–219.
4. Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Ма-реев В.Ю., Мартыненко А.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В., Шляхто Е.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Гэо-тар-Медиа 2010; 336с.
5. Molinari F., Malara N., Mollace V., Rosano G., Ferraro E. Animal models of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2016; 219: 105–110.
6. Edvinsson M.L., Ahnstedt H., Edvinsson L., Andersson S.E. Char-acterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo. *Microcirculation* 2016; 23(6): 438–446.
7. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cy-tokine? *Peptides* 2014; 58: 108–116.
8. Wong L.L., Wee A.S., Lim J.Y., Ng J.Y., Chong J.P., Liew O.W., Lilyanna S., Martinez E.C., Ackers-Johnson M.A., Vardy L.A., Armugam A., Jeyaseelan K., Ng T.P., Lam C.S., Foo R.S., Richards A.M., Chen Y.T. Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 82: 13–21.
9. Moghtadaei M., Polina I., Rose R.A. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 120(1–3): 37–49.
10. Yandle T.G., Richards A.M. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues. *Clin Chim Acta* 2015; 448: 195–205.
11. Громова О.И. Неинвазивные электрофизиологические и ней-рогуморальные маркеры аритмических событий и жизнеугро-жающих состояний у больных ишемической болезнью сердца: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014; 172с.
12. Svennberg E., Lindahl B., Berglund L., Eggers K.M., Venge P., Zethelius B., Rosenqvist M., Lind L., Hijazi Z. NT-proBNP is a po-werful predictor for incident atrial fibrillation – validation of a multi-marker approach. *Int J Cardiol* 2016; 223: 74–81.
13. Richards A.M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4(9): 746–748.
14. Koegelenberg A.S., Smith W., Schutte R., Schutte A.E. IGF-1 and NT-proBNP in a black and white population: the SABPA Study. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(9): 795–803.
15. Burnett J.C. Jr., Kao P.C., Hu D.C., Hesser D.W., Heublein D., Granger J.P., Oppenorth T.J., Reeder G.S. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231(4742): 1145–1147.
16. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K., Suga S., Saito Y., Ogawa Y., Shirakami G., Jougasaki M., Obata K., Yasue H. 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(4): 1402–1412.
17. Осипова О.А., Власенко О.А. Гуморальные механизмы хрони-ческой сердечной недостаточности у больных с постинфаркт-ным кардиосклерозом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2011; 14(10): 77–80.
18. Morwani J.G., McAlfine H., Kennedy N., Struthers A.D. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-conver-ting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341(8853): 1109–1113.
19. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K., Kennedy N.S., Coutie W.J., Struthers A.D. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77(10): 828–831.
20. Bay M., Kirk V., Parner J., Hassager C., Nielsen H., Krogsgaard K., Trawinski J., Boesgaard S., Aldershvile J. NT-proBNP: a new diag-

- nostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89(2): 150–154.
21. Abdel Fattah E.M., Girgis H.Y., El Khashab K., Ashour Z.A., Ez-zat G.M. B-type natriuretic peptide as an index of symptoms and severity of chronic rheumatic mitral regurgitation. *Heart Views* 2016; 17(1): 7–12.
22. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R., Morton J.J., Ford I., Morrison C.E., Tunstall-Pedoe H., McMurray J.J., Dargie H.J. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351(9095): 9–13.
23. Плохова Е.В. Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015; 144с.
24. Александрова Е.Б., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология* 2012; 52(11): 27–32.
25. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Herrmann H.C., Steg P.G., Duc P., Westheim A., Omland T., Knudsen C.W., Storrow A.B., Abraham W.T., Lamba S., Wu A.H., Perez A., Clopton P., Krishnaswamy P., Kazanegra R., Maisel A.S. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106(4): 416–422.
26. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T., Mendez G., Fox K., McDonagh T., Hardman S.M., Dargie H., Cowie M.R. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 537–541.
27. Aspromonte N., Feola M., Scardovi A.B., Coletta C., D'Erì A., Giovannazzo P., Carunchio A., Chiera A., Fanelli R., Di Giacomo T., Ricci R., Ceci V., Milani L., Valle R. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(6): 406–413.
28. Gan L., Feng C., Liu C., Tian S., Song X., Yang L. Association between serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and characteristics of coronary atherosclerotic plaque detected by coronary computed tomography angiography. *Exp Ther Med* 2016; 12(2): 667–675.
29. Davis M., Espiner E., Richards G., Billings J., Town I., Neill A., Drennan C., Richards M., Turner J., Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343(8895): 440–444.
30. Fleischer D., Espiner E.A., Yandle T.G., Livesey J.H., Billings J., Town I., Richards A.M. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. *N Z Med J* 1997; 110(1039): 71–74.
31. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NTproBNP при кардиоваскулярной патологии. *Лабораторная медицина* 2006; 8: 13–19.
32. Elbasan Z., Gür M., Sahin D.Y., Kırım S., Akyol S., Kuloğlu O., Koyunsever N.Y., Seker T., Kıvrak A., Caylı M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and abnormal geometric patterns of left ventricle in untreated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(3): 153–158.
33. Nishikimi T., Yoshihara F., Morimoto A., Ishikawa K., Ishimitsu T., Saito Y., Kangawa K., Matsuo H., Omae T., Matsuo H. Relation between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28(1): 22–30.
34. Nadir M., Gandy S., Ireland S., MacDonald T., Dow E., Houston G., Lang C., Struthers A. An increased B-type natriuretic peptide in the absence of a cardiac abnormality identifies those whose left ventricular mass will increase over time. *JACC Heart Fail* 2015; 3(1): 87–93.
35. Leto L., Testa M., Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol* 2016; 64(2): 157–164.
36. Darbar D., Davidson N.C., Gillespie N., Choy A.M., Lang C.C., Shyr Y., McNeill G.P., Pringle T.H., Struthers A.D. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78(3): 284–287.
37. Горева Л.А. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: эффективность и безопасность зофеноприла и периндоприла, включая влияние на состояние оксидативного стресса и эндотелиальную функцию: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012; 104с.
38. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: Дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2014; 315с.
39. Gong H., Wang X., Ling Y., Shi Y., Shi H. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and reserved left ventricular systolic function. *Exp Ther Med* 2014; 7(6): 1506–1512.
40. Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25): 2357–2368.
41. Patton K.K., Sotoodehnia N., DeFilippi C., Siscovick D.S., Gottdiener J.S., Kronmal R.A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm* 2011; 8(2): 228–233.
42. Андриянова А.В. Клинические особенности и нейрогормональные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2015; 155с.
43. Richards A.M. Variability of NT-proBNP levels in heart failure: implications for clinical application. *Heart* 2007; 93(8): 899–900.
44. Eisenstein E.L., Nelson C.L., Simon T.A., Smitten A.L., Lapuerta P., Mark D.B. Vasoepitidase inhibitor reduces in-hospital costs for patients with congestive heart failure: results from the IMPRESS trial. Inhibition of Metalloprotease by BMS-186716 in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Subjects with Heart Failure. *Am Heart J* 2002; 143(6): 1112–1117.
45. Tang S., Peng D., Hu Y., Chen J. Protective effects of valsartan and benazepril combined with atorvastatin on cardiorenal syndrome in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(5): 759–766.
46. Davis M.E., Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G., Frampton C.M., Troughton R.W. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006; 113(7): 977–985.
47. Андреев Д.А., Мазеркина И.А., Гитель Е.Н., Добровольский А.В., Кулес В.Г., Сычев В.А., Хорева В.А. Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология* 2007; 1–2: 136–142.
48. Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология* 2007; 1–2: 126–136.
49. Broch K., Urheim S., Lønnebakken M.T., Stueflotten W., Massey R., Fosså K., Hopp E., Aakhus S., Gullestad L. Controlled release metoprolol for aortic regurgitation: a randomised clinical trial. *Heart* 2016; 102(3): 191–197.
50. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Протасов В.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. *Основные результаты. Кардиология* 2016; 56(7): 25–38.
51. Pfisterer M., Buser P., Rickli H., Gutmann M., Erne P., Rickenbacher P., Vuillomenet A., Jeker U., Dubach P., Beer H., Yoon S.I., Suter T., Osterhues H.H., Schieber M.M., Hiltl P., Schindler R., Brunner-La Rocca H.P.; TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301(4): 383–392.
52. Козлов И.А., Харламова И.Е. Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) как фактор риска у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология* 2010; 1(1): 49–55.