

Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

К.А.Попова, С.Н.Авдеев

Role of natriuretic peptide B in diagnosis of heart failure and dyspnea

Тяжелая сердечная недостаточность (СН), возникающая вследствие перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также у лиц, страдающих кардиомиопатиями различного генеза, продолжает оставаться актуальной проблемой медицины и является ведущей причиной смерти больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. СН является не только медицинской, но и социальной проблемой. Общее число больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет 1,5–2 % от всего населения [1]. С каждым годом число больных тяжелой СН увеличивается, что обусловлено старением населения, снижением смертности от острой СН и относительной неэффективностью терапии ХСН. Несмотря на определенные достижения в вопросах диагностики и лечения ХСН, прогноз для этих больных остается неблагоприятным. Средняя выживаемость после появления первых симптомов СН была 1,7 года для мужчин и 3,2 года для женщин [2]. С появлением ХСН резко ухудшаются качество жизни и работоспособность больных [3]. Правильный диагноз является обязательной предпосылкой эффективной терапии у больных с подозрением на ХСН, однако диагностика СН часто может быть чрезвычайно трудна, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. В последнее время предпринимаются попытки использовать биохимические методы для диагностики дисфункции миокарда. Наиболее часто для дифференциальной диагностики одышки сердечного происхождения используется определение содержания мозговых натрийуретических ферментов в плазме крови [4].

В настоящее время известно несколько типов натрийуретических пептидов: наиболее хорошо изучены пептиды А и В, есть данные об пептидах С и D. Эти пептиды являются потенциальными маркерами диагностики ХСН [4].

Натрийуретический пептид А

Натрийуретический пептид А (синоним: предсердный натрийуретический пептид, *atrial natriuretic peptide* — ANP) высвобождается преимущественно из предсердий, а также из желудочков сердца. ANP является пептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков, он образуется из своего предшественника,

содержащего 126 аминокислот [4]. Ген, кодирующий образование этого белка, экспрессируется, в основном, в предсердиях. Выделяют два типа (В и С) рецепторов ANP, которые участвуют в его метаболизме. Биологическое действие ANP опосредуется через В-рецепторы, активация которых повышает секрецию гуанилатциклазы. Под воздействием ANP на рецепторы в тканях и плазме крови накапливается цГМФ. Уровни ANP повышены у больных с ХСН и коррелируют с тяжестью заболевания. Главным стимулом для секреции ANP является напряжение стенок предсердий; а также повышенное внутрипредсердное давление [5, 6]. При гипертрофии желудочков у больных с ХСН также было выявлено резкое повышение гена пронатриодилатина в желудочках. Таким образом, увеличение экспрессии этого гена в желудочках является маркером их гипертрофии. Данный факт позволяет объяснить повышение активности ANP в крови у больных с ХСН. Известно, что, оказывая натрийуретическое, диуретическое и вазодилатирующее действия, ANP антагонистически взаимодействует с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Полагают, что увеличение секреции этого гормона является противовесным регулятором повышения уровня вазоконстрикторного гормона — норадреналина [7].

У больных с ХСН среднее содержание ANP в плазме крови, как правило, превышает аналогичный показатель у здоровых лиц более чем в три раза. По данным A. Pettersen *et al.* [8] у больных с ХСН III–IV функционального класса концентрация ANP в плазме крови находилась в пределах 53–124 пмоль / л, в то время как у здоровых людей концентрация его в плазме крови колеблется от 1 до 25 пмоль / л и зависит от времени суток: максимальные его значения определяются в 22 часа (в среднем 8,5 пмоль / л), минимальные — в 6 часов утра (в среднем 5,4 пмоль / л). У больных с ХСН инфузия ANP приводит к снижению давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров, уменьшению общего сосудистого сопротивления, увеличению УО, натрийуреза и диуреза и к торможению функциональной активности РААС и симпато-адреналовой системы (САС). Вазодилатация и натрийурез, вызываемые ANP, не сопровождаются активацией вазо-

констрикторных и антинатрийуретических нейрогуморальных систем [9].

Натрийуретический пептид В

Впервые натрийуретический пептид В (синонимы: мозговой желудочковый натрийуретический пептид, *brain natriuretic peptide* — BNP) был обнаружен в головном мозге свиньи в 1988 г. BNP — протеин состоящий из 32 аминокислот, которые могут варьировать в зависимости от вида [10, 11]. Физиологические концентрации BNP участвуют в поддержании гомеостаза и сосудистого тонуса [12]. Биологическое действие BNP опосредуется через рецепторы, активация которых повышает секрецию цГМФ. BNP секретируется желудочками как у здоровых, так и у больных с СН, в то время как ANP у здоровых людей секретируется в предсердиях, а у больных с СН и в предсердиях, и в желудочках. Таким образом, только BNP является пептидом, специфичным для желудочков. Секреция BNP увеличивается в ответ на дилатацию и напряжение стенок желудочков сердца [13, 14].

Предшественник BNP, про-BNP находится в секреторных гранулах миоцитов. После того, как в желудочках происходит дегрануляция, он превращается в активную форму BNP и концевой N-отрезок (NT-pro-BNP). В настоящее время широко используются диагностические наборы для определения BNP и NT-pro-BNP в плазме крови. По сравнению с BNP, неактивный фрагмент имеет большую продолжительность жизни (от 60 до 120 мин), тогда как BNP активен 15–20 мин, после чего циркулирующий BNP метаболизируется нейтральными эндопептидами. Высвобождение BNP прямо пропорционально степени перегрузки левого желудочка (ЛЖ) объемом или давлением. В экспериментах на животных было показано, что экспрессия генов и секреция BNP происходит быстрее, чем ANP в случаях острой перегрузки ЛЖ. Это подразумевает, что BNP играет роль экстренного гормона при перегрузке ЛЖ и может рассматриваться как маркер острой СН, в отличие от ANP [15]. У здоровых людей уровень BNP варьирует в зависимости от пола и возраста [16, 17]. У женщин наблюдается более высокий уровень BNP в плазме крови, чем у мужчин. С возрастом уровень

циркулирующего BNP увеличивается независимо от пола (рис. 1). Плазменные концентрации BNP выше 75–100 пг / мл и NT-pro-BNP выше 200–250 пг / мл подтверждают диагноз СН или бессимптомной дисфункции ЛЖ.

Натрийуретический пептид В и систолическая дисфункция ЛЖ

С физиологической точки зрения BNP играет важную роль в патогенезе ХСН, так как обладает натрийуретическим и диуретическим действием, регулирует действие ангиотензина II, норадреналина, эндотелина [18]. По сравнению с другими натрийуретическими пептидами концентрация BNP в плазме коррелирует с давлением заклинивания легочных капилляров, с конечно-диастолическим диаметром (КДД) ЛЖ и фракцией выброса (ФВ) у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [19, 20]. Многие исследования показали, что у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ уровни BNP увеличиваются пропорционально тяжести ХСН, оцениваемой по степени ограничения физических нагрузок, и соответствуют функциональному классу ХСН [21].

Предварительные данные показали, что BNP может стать предиктором снижения физической работоспособности пациентов с ХСН, измеряемой по потребности O_2 [22]. Интересно, что другие исследования показали, что концентрация BNP увеличивается также и у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [21, 23]. Это показывает, что BNP высвобождается больше, если функция ЛЖ ухудшается, что связано с увеличением напряжения стенок желудочков из-за перегрузки объемом или давлением.

Натрийуретический пептид В и диастолическая дисфункция ЛЖ

В недавно проведенном исследовании T. Goto et al. [6] была показана диагностическая ценность определения уровня BNP в плазме для выявления диастолической дисфункции у пациентов с ХСН. Были обследованы 205 пациентов, которым выполняли катетеризацию полостей сердца, эхокардиографию и определяли уровень BNP в плазме. Однако в дальнейшем исследование вошли только 40 пациентов, имеющих в анамнезе ОИМ, систолическую дисфункцию и ФВ < 50 %. У всех пациентов были измерены: конечно диастолическое давление ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, отношение пиковых скоростей на митральном клапане в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (отношение E / A), давление заклинивания легочных капилляров, и определялся уровень BNP в плазме крови. В дальнейшем все пациенты были разделены на две группы, в основе деления лежала диастолическая функция ЛЖ. Анализ плазменных концентраций BNP показал, что пациенты с нормальной диастолической функцией ЛЖ имели среднюю концентрацию BNP 78 ± 17 пг / мл, а пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ имели значительно повышенные концентрации BNP — 341 ± 92 пг / мл. Уровень BNP 104 пг / мл имел чувствительность 77 %, специфичность — 78 % и

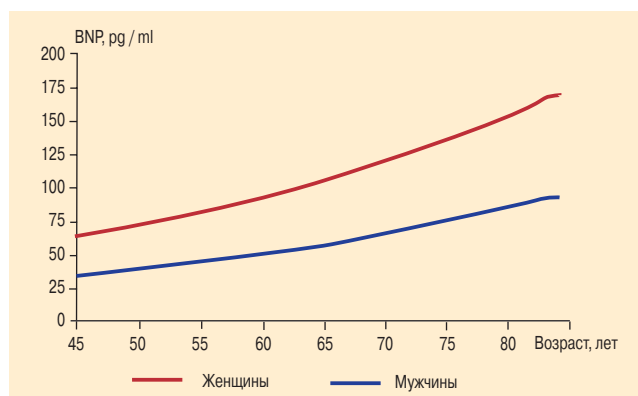


Рис. 1. Зависимость уровня BNP от пола и возраста

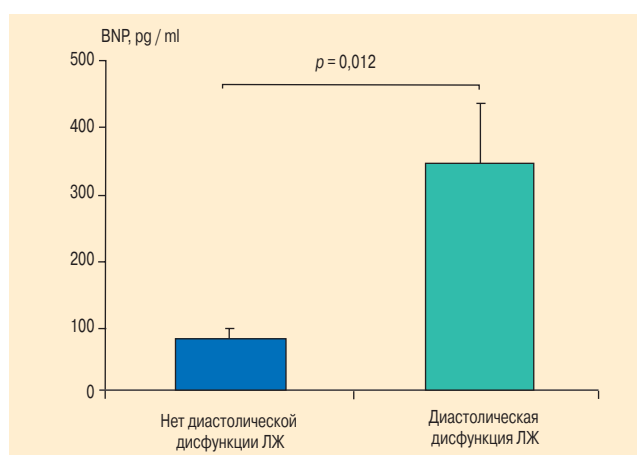


Рис. 2. Изменение уровня BNP у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ

диагностическую точность — 78 % для обнаружения диастолической дисфункции ЛЖ. Плазменные уровни BNP были значительно выше у пациентов с диастолической дисфункцией, чем у пациентов с сохраненной диастолической функцией, хотя ФВ не отличалась между двумя этими группами (рис. 2).

Натрийуретический пептид В как инструмент скрининга ХСН

В последнее время все чаще обсуждается значение BNP как фактора исключительной важности у пациентов с диспное. Недавно были проведены три исследования [24–26], в которых изучалась роль BNP как диагностического маркера острой и декомпенсированной ХСН у пациентов, поступавших в отделение неотложной терапии с острым диспное, т. е. в тех случаях, когда быстрый диагноз необходим для адекватного лечения. В ходе исследования всем пациентам было проведено физикальное обследование, рентген грудной клетки, эхокардиография. Независимая группа кардиологов рассматривала объективные данные и определяла наличие у пациентов ХСН. В дальнейшем выяснили, что уровень BNP оказался повышен у пациентов с ХСН, по сравнению с пациентами которые имели легочные причины одышки (рис. 3). ANP также был оценен, но

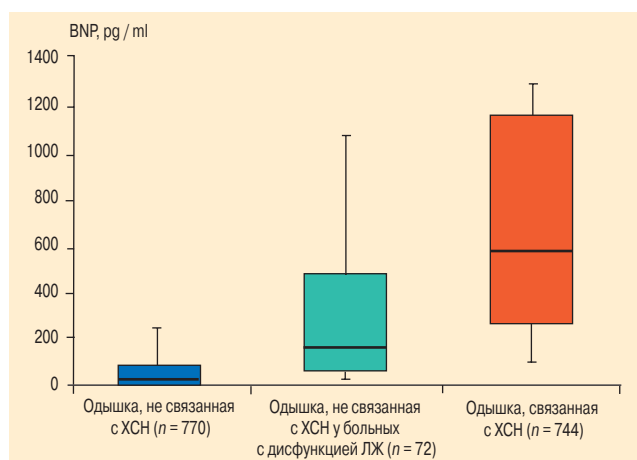


Рис. 3. Зависимость уровня BNP от этиологии одышки

данные исследования показали, что BNP оказался лучшим маркером ХСН, чем ANP или ФВ. BNP имел самую высокую чувствительность (97 %) и специфичность (84 %).

Однако важным ограничением было, что радиоиммунный метод занимает продолжительное время и лимитирует значимость этого теста в острых ситуациях, но, тем не менее, эти результаты способствовали дальнейшему исследованию быстрого теста для определения BNP, в течение 15 мин у кровати больного (*Triage BNP test, Biosite, Diagnostic Inc*). Этот флуоресцентный метод иммуноанализа количественно определяет BNP простым добавлением этилендиаминтетраацетат (цельную кровь коагулируют с этим реагентом и затем определяют BNP), таким образом можно определить концентрацию BNP в плазме от 5 до 1 000 пг / мл, с коэффициентом точности для каждого анализа от 9,5 % до 13,9 % и вариабельностью от 10 % до 14,8 % [27]. Данный метод хорошо коррелирует с более продолжительным по времени радиоиммунным тестом, коэффициент корреляции $R = 0,96$ [28], но демонстрирует большую вариабельность [17].

Проспективное слепое исследование [29] подтвердило ранее полученные данные небольших исследований. Это исследование включало 1 500 пациентов с первичными жалобами на диспное, поступивших в отделение неотложной терапии. Диагноз устанавливали 2 кардиолога, не знающие исходные уровни BNP в плазме. Уровень 50 пг / мл считался отрицательным, что показало, что низкий уровень BNP в плазме может быть интерпретирован для исключения ХСН. Пациенты с диагнозом "декомпенсированная ХСН" имели среднее значение концентрации BNP в плазме 675 ± 450 пг / мл, в то время как пациенты с дисфункцией ЛЖ, без декомпенсации ХСН имели среднее значение концентрации BNP в плазме 346 ± 390 пг / мл и пациенты без ХСН имели средний уровень BNP в плазме 110 ± 225 пг / мл. Распределение уровней BNP в зависимости от класса ХСН по NYHA представлено в таблице. Уровень BNP больше 100 пг / мл является независимым предиктором для пациентов имеющих высокую вероятность развития декомпенсированной ХСН. Таким образом, измерение уровня BNP особенно полезно для исключения декомпенсации ХСН.

Хотя эхокардиография является "золотым стандартом" для диагностики СН, но и этот метод не всегда бывает информативным. В одноцентровом исследовании, включавшем 163 пациента сравнивалась

Таблица
Уровни BNP в зависимости от класса ХСН

Класс ХСН по NYHA	Уровень BNP, пг / мл (mean $\pm$ SD)
I	244 $\pm$ 286
II	389 $\pm$ 374
III	640 $\pm$ 447
IV	817 $\pm$ 435

диагностическая ценность BNP с Допплер-эхокардиографией (Д-ЭхоКГ) у больных с тяжелым диспное [29]. Также как и в предыдущем исследовании, плазменный уровень BNP меньше 80 пг / мл имел высокую отрицательную прогностическую ценность (95 %), уровень BNP выше, чем 350 пг / мл имел высокую положительную прогностическую ценность (88 %). Диагностика при помощи Д-ЭхоКГ была информативна у 138 пациентов. Уровень BNP между 80 пг / мл и 300 пг / мл имел меньшую прогностическую значимость, таким пациентам полезно проводить ДД-ЭхоКГ. *A.S.Maisel et al.* [29] показали, что промежуточный уровень BNP, для концентрации 350 пг / мл, может отражать дисфункцию ЛЖ без декомпенсации и другие потенциальные причины, такие как легочное сердце, тромбоэмболия легочной артерии [30], ХСН вне обострения.

В тоже время многие пациенты с чрезвычайно быстрым развитием отека легких в первые часы могут иметь низкие или отрицательные значения BNP, так как требуется время для его продукции и повышения его концентрации в плазме [31]. Все это должно учитываться при интерпретации результатов.

Натрийуретический пептид В при острой СН

Диагноз острой СН, например отека легкого, у больного, имеющего в анамнезе ХСН, обычно не представляет значительную сложность. Тем не менее, в отделениях интенсивной терапии нередко возникают проблемы дифференциальной диагностики кардиогенного отека легких (КОЛ) и некардиогенного отека легких (т. е. острого респираторного дистресс-синдрома — ОРДС) у больных, ранее не имевших заболеваний сердца. В когортное исследование *R.Rana et al.* [32], были включены 204 больных с отеком легкого различного генеза (84 больных — в ретроспективный анализ и 120 больных — в проспективный), у всех пациентов в течение 24 часов от начала отека проводилось измерение плазменных уровней BNP, при помощи эхокардиографии оценивалась ФВ ЛЖ и при помощи катетеризации центральных вен — давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Как и предполагалось, уровни BNP плазмы крови были значительно выше у больных с КОЛ, по сравнению с ОРДС ($p < 0,001$). При ретроспективной оценке больных значение $BNP < 250$ пг / мл для диагностики ОРДС имело специфичность 87 % и чувствительность 48 %. При валидации данного положения в проспективном исследовании была подтверждена высокая специфичность $BNP < 250$ пг / мл для выделения больных ОРДС (43 %) из общей группы отека легких: 90 %, отношение правдоподобия 3,9. Около 32 % больных с ОРДС также имели сердечную дисфункцию. Диагностическая аккуратность BNP, оцененная как площадь под характеристической кривой (AUC 0,71), была сравнима с аккуратностью ДЗЛА (AUC 0,66) и выше, чем ФВ ЛЖ (AUC 0,60). Диагностическая аккуратность BNP заметно улучшилась (AUC 0,82) при исключении из

группы больных пациентов с почечной недостаточностью.

В исследовании *B.Berman, A.Maisel* [33] также изучалась возможность дифференциальной диагностики КОЛ и ОРДС на основе изучения BNP. В исследование были включены 35 больных с ОРДС и 42 больных с КОЛ. Концентрации BNP более 360 пг / мл для диагностики КОЛ имели чувствительность 90 %, специфичность 86 %, положительную предсказательную ценность 89 % и негативную предсказательную ценность 94 % (аккуратность 88 %). Таким образом, использование BNP у больных отделений интенсивной терапии позволяет дифференцировать кардиогенный и некардиогенный отек легких.

Повышение BNP, не связанное с ХСН

Уровень BNP плазмы повышается не только при систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, но и при легочной гипертензии любого генеза (при ХОБЛ, легочных фиброзах, при тромбоэмболии легочной артерии) [30, 34–38].

При легочной гипертензии уровни BNP обычно не превышают 500 пг / мл, однако вариабельность изменения NT-pro-BNP значительно больше: от 250 до 1 000 пг / мл, иногда даже превышает 1 000 пг / мл [35–38]. У пациентов с легочной гипертензией и сопутствующей дисфункцией ЛЖ уровни BNP обычно выше. Различные методы терапии, применяемые при лечении легочной гипертензии, такие, как силденафил, простациклин, простогландин Е, тромбэн-дартерэктомия, длительная кислородотерапия могут снижать уровень BNP [34].

H.H.Leuchte et al. [37] изучали значение плазменных уровней BNP у 28 больных с первичной легочной гипертензией. У данных больных уровни BNP были значительно повышены, причем была выявлена выраженная корреляция между значениями BNP и средним давлением в легочной артерии ($r = 0,48$; $p < 0,05$), легочным сосудистым сопротивлением ($r = 0,79$; $p < 0,001$), давлением в правом предсердии ($r = 0,78$; $p < 0,01$), классом легочной гипертензии по NYHA ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой ($r = -0,70$; $p < 0,001$).

В исследование *D.Kiely et al.* [30] были включены 114 пациентов, в возрасте от 20 до 91 лет с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), из исследования не были исключены пациенты с дисфункцией ЛЖ, которая рассматривалась как фактор риска ТЭЛА. Всем пациентам проводилась сцинтиграфия и определялись уровни ANP и BNP в плазме крови. После проведения сцинтиграфии все пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе диагноз ТЭЛА не был подтвержден, во 2-й — была промежуточная вероятность ТЭЛА и в 3-й группе — все пациенты имели достоверный диагноз ТЭЛА. Различия в уровнях плазменных концентраций BNP и ANP между группами оказались статистически значимыми: BNP 6,7 пмол / л (5,6–11,9), 12,5 пмол / л (6,7–28,2) и 18,5 пмол / л (12,6–74,6)

($p < 0,001$); ANP: 12,6 пмол / л (7,1–16,0), 19,51 пмол / л (12,5–28,2) и 19,1 пмол / л (15,7–31,7) ($p < 0,005$). Наиболее высокие значения уровня BNP и ANP оказались в 3-й группе. У пациентов, умерших, от ТЭЛА значения плазменных концентраций BNP в 15–100 раз превышали норму, и были значительно выше, чем у пациентов, которые выжили (91,6 пмол / л vs 14,4 пмол / л).

При легочной гипертензии на фоне хронических заболеваний легких оценка уровня BNP может иметь важное диагностическое и прогностическое значение. В исследовании *H.H. Leuchte et al.* [38], включавшем 176 больных с различными хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, муковисцидоз, саркоидоз, легочные фиброзы и др.), было обнаружено, что у больных с легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии выше 35 мм рт. ст.) уровни BNP были значительно выше по сравнению с пациентами без легочной гипертензии (соответственно, 297 ± 54 vs 26 ± 4 пг / мл, $p < 0,001$). Для диагностики легочной гипертензии уровень BNP плазмы крови выше 33 пг / мл имел чувствительность 87 % и специфичность 81 % (аккуратность 89 %). Более того, уровень BNP имел важное прогностическое значение для данных больных: выживаемость больных с повышенными уровнями BNP была меньше по сравнению с пациентами без повышения BNP: $24,29 \pm 3,07$ мес. vs $33,44 \pm 1,93$ мес. ($p < 0,01$). По своей ценности как фактор-предиктор летальности больных (оценивалась как площадь под характеристической кривой), уровень BNP (AUC 67,3) был сравним со средним давлением в легочной артерии (AUC 72,9) и выше, чем общая емкость легких (AUC 38,5), PaO_2 (AUC 29,2) и все остальные функциональные и гемодинамические параметры.

Кроме того, уровень BNP может отражать поражение миокарда при некоторых ситуациях, которые традиционно не рассматриваются как причина развития дисфункции ЛЖ, например, при сепсисе. Повышение уровня плазменных концентраций BNP у больных с тяжелым сепсисом было показано *J. Charpentier et al.* [39]. Были обследованы 34 пациента (18 из них получали респираторную поддержку), ранее не имевших серьезных заболеваний сердца, легких и почек. У всех пациентов оценивался уровень BNP в плазме крови, а также ФВ при помощи метода эхокардиографии. Было отмечено, что 44 % больных тяжелым сепсисом имели систолическую дисфункцию миокарда. Плазменные концентрации BNP были значительно выше у пациентов с ФВ ЛЖ < 50 %. Больные, чей плазменный уровень BNP на 2-й день был больше 190 пг / мл, имели повышенный риск смертности (рис. 4).

Уровень ANP и BNP плазмы крови могут также рассматриваться как возможные маркеры кардиотоксичности при проведении химиотерапии. *H. Okumura et al.* [40] обнаружили, что у онкологических больных, получающих терапию доксорубицином, повышение BNP плазмы крови выше 40 пг / мл является более

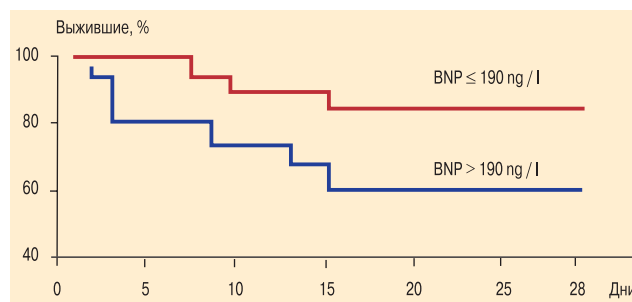


Рис. 4. Летальность пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня BNP в плазме

ранним маркером снижения сократительной способности ЛЖ по сравнению с методами измерения ФВ ЛЖ. В другом исследовании также было отмечено, что на фоне терапии доксорубицином повышение уровня BNP идет параллельно снижению ФВ ЛЖ [41].

BNP также был изучен как прогностический маркер болезненности и летальности у больных, находящихся на хроническом гемодиализе [42]. В крупном когортном исследовании в течение 2 лет проводилось наблюдение за 246 больными, получающими постоянно гемодиализ и имеющих ФВ ЛЖ более 35 % [42]. В качестве предикторов сердечной летальности рассматривались натрийуретические пептиды, ФВ ЛЖ, масса ЛЖ и геометрия ЛЖ. Оказалось, что уровни BNP и ANP имеют хорошую корреляцию с ФВ ЛЖ и массой ЛЖ (более сильная корреляция была отмечена с BNP), BNP являлся независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности больных.

В заключение можно сказать, что метод определения уровня натрийуретических пептидов в плазме крови играет важную роль в диагностике ХСН, позволяя быстро и точно установить диагноз, дифференцировать одышку неясной этиологии и контролировать эффективность терапии.

Литература

1. ESC Guidelines. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur. Heart. J. 2005; 26: 384–416.
2. Keaven M., Kannel W. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. Circulation 1993; 88: 107–115.
3. Беленков Ю.Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 1993; 2: 85–88.
4. Mukoyama M., Nakao K., Nosoda K. et al. Brain natriuretic as a novel cardiac hormone in humans: evidence for a dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J. Clin. Invest. 1991; 87: 1402–1412.
5. Батурова Е.А., Суворов Ю.А. Значение предсердного натрийуретического фактора в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Кардиология 1991; 1: 91–93.
6. Goto T., Nobuyuki O., Hiromichi M. et al. Usefulness of plasma Brain-type natriuretic peptide level to differentiate left ventricular diastolic dysfunction from preserved diastolic function in patients with systolic dysfunction. J. Cardiol. 2005; 95: 1383–1385.

7. Neyses L., Nitsch J., Biegel Th. Erhöhung des atrialen naatriuretischen Peptids und der Plasmakatecholamine bei arterieller Hypertonie-Hinweise auf eine Wechselwirkung. *Z. Kardiologie* 1988; 7: 407–412.
8. Pettersson A., Hedner J., Hedner T. et al. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Europ. Heart J.* 1986; 7: 693–696.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. М.: Изд-во ЗАО "Пресид-Альянс"; 2002: 88–93.
10. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
11. Porter J.G., Arfsten A., Palisi T. et al. Cloning of a cDNA encoding porcine brain natriuretic peptide. *J. Biol. Chem* 1989; 264: 6689–6692.
12. Levin E., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 321–328.
13. Yoshimura M., Yasue H., Okumura K. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464–469.
14. Yasue H., Obata K., Okumura K. et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 46–51.
15. Hobbs F.D., Davis R.C., Roalfe A.K. et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *Br. Med. J.* 2002; 324: 1498.
16. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 254–258.
17. 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: 976–982.
18. Stein B.C., Levin R.I. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart. J.* 1998; 135: 914–923.
19. Wei C.M., Heublein D.M., Perrella M.A. et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004–1009.
20. Maeda K., Tsutamoto T., Wada A. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart. J.* 1998; 135: 825–832.
21. Yamamoto K., Burnett J.C. Jr., Jougasaki M. et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–994.
22. Kruger S., Graf J., Kunz D. et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 718–722.
23. Hasegawa K., Fujiwara H., Doyama K. et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372–380.
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: 379–385.
25. Davis M., Espiner E., Richards G. et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440–444.
26. Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P. et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 202–209.
27. Wieczorek S.J., Wu A.H., Christenson R. et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am. Heart. J.* 2002; 144: 834–839.
28. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart. J.* 2001; 141: 367–374.
29. 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: 161–167.
30. Kiely D., Kennedy N., Pirzada O. et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir. Med.* 2005; 99: 1286–1291.
31. Krauser D., Donald L., Claudia U. et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) substudy. *Am. Heart. J.* 2005; 149: 44–50.
32. Rana R., Vlahakis N.E., Daniels C.E. et al. B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1941–1946.
33. Berman B., Maisel A. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in differentiating congestive heart failure from acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Circulation* 2002; 106: S3191.
34. Jason P., Keang L.T., Hoe L.K. B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2094–2103.
35. Hill N.S., Klinger J.R., Warburton R.R. et al. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 308–315.
36. Leuchte H.H., Heurohr C., Baumgartner R.A. et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 360–365.
37. Leuchte H.H., Holzappel M., Baumgartner R.A. et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 764–770.
38. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
39. Charpentier J., Luyt Ch., Fulla Y. et al. Brain-type natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 660–666.
40. Okumura H., Iuchi K., Yoshida T. et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000; 104: 158–163.
41. Nousiainen T., Vanninen E., Jantunen E. et al. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin. Sci.* 2001; 101: 601–607.
42. Goto T., Takase H., Toriyama T. et al. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 2002; 92: 610–615.

Поступила 11.07.06

© Попова К.А., Авдеев С.Н., 2006

УДК [616.12-008.46+616.24-008.47]-074