

© Коллектив авторов, 2009

Д.М. Андреева, И.В. Вахлова, С.В. Цвиренко

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург, РФ

Представлены результаты исследования, посвященные оценке взаимосвязи функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у детей, страдающих хронической нефрологической патологией. В качестве интегрального показателя оценивали уровень мозгового натрийуретического пептида (НУП) как гормона, ингибирующего ренин-ангиотензиновую систему, влияющего на сосудистый тонус и отражающего объемную перегрузку сосудистого русла и камер сердца. Показано, что уровень НУП был тесно связан с показателями, характеризующими фильтрационную функцию почек – мочевиной, креатинином, клиренсом эндогенного креатинина, а также с фракцией выброса левого желудочка, что может косвенно свидетельствовать о наличии миокардиальной дисфункции у детей с хронической патологией почек, особенно при хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: дети, хроническая патология почек, мозговой натрийуретический пептид, сердце, хроническая почечная недостаточность.

Authors present results of investigation, estimating correlations of renal function and cardiovascular system state in children with chronic nephrologic and urological diseases. Level of brain natriuretic peptide (NUP) was estimated as integrated parameter, because this hormone inhibits renin-angiotensin system, influences upon vascular tone and reflects volume overload of vascular system and chambers of heart. The study showed that NUP level correlated with parameters characterized glomerular filtration – serum urea and creatinine, creatinine clearance – and with left ventricle ejection fraction, what can be indirect evidence of myocardiac dysfunction in children with chronic renal pathology, especially with renal failure.

Key words: children, chronic renal pathology, brain natriuretic peptide, heart, chronic renal failure.

В настоящее время все больше возрастает интерес к натрийуретическому пептиду (НУП). Его уровень отражает миокардиальный стресс вне зависимости от причины, давая представление о состоянии сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом [1]. НУП рассматривается прежде всего как маркер хронической сердечной недостаточности (ХСН). Взаимосвязь НУП с функциональным состоянием почек остается мало изученной. Не вызывает сомнения общность факторов риска и прогрессирования хронических заболеваний ССС и почек [2].

К семейству НУП относят группу гормонов, имеющих сходную молекулярную структуру – предсердный НУП (atrial natriuretic peptide, или ANP) и мозговой НУП (brain natriuretic peptide, или BNP), НУП С-типа (C-type natriuretic peptide, или CNP). Они являются естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина [3]. Исследования ряда авторов показали, что основным источником НУП являются клетки миокарда. Высвобождение пептидов происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повы-

Контактная информация:

Андреева Дарья Михайловна – аспирант каф. детских болезней педиатрического факультета
ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Адрес: 620219 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: (343) 371-34-90, факс: 371-64-00, E-mail: usma@usma.ru

Статья поступила 26.11.09, принята к печати 2.06.10.

шение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках [4, 5]. Эффекты НУП следующие: повышение натрийуреза и диуреза, вазодилатация, снижение пред- и постнагрузки на сердце и артериального давления (АД) [3].

Целью данной работы являлись определение уровня мозгового НУП и оценка функционального состояния ССС у детей с хронической нефрологической патологией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 79 детей в возрасте от 6 до 16 лет, средний возраст обследуемых составил $11,9 \pm 0,3$ лет. К основной группе отнесены 60 пациентов с хронической патологией почек, из нее было сформировано 2 группы. 1-я группа ранжирована по нозологиям и включала в себя 47 больных с хроническими заболеваниями органов мочевой системы: хроническим вторичным пиелонефритом (ХрПН) ($n=24$) и нефротической и гематурической формами хронического гломерулонефрита (ХГН) ($n=23$) без признаков хронической почечной недостаточности (ХПН). Средний возраст больных 1-й группы составил $11,9 \pm 0,4$ лет, из них 21 мальчик (44%) и 26 девочек (55%). Ко 2-й группе отнесены 13 больных с ХПН (диализная и додиализная стадии), из них 7 мальчиков и 6 девочек. Средний возраст пациентов 2-й группы составил $12,0 \pm 1,1$ лет. В контрольную группу включены 19 детей без заболеваний почек и ССС, относящихся к I–II группам здоровья, из них 10 мальчиков (52,6%) и 9 девочек (47,4%). Средний возраст детей контрольной группы составил $11,7 \pm 0,5$ лет.

Всем больным проводили комплексное клинко-лабораторное обследование, включавшее в себя оценку объективного статуса, выявление синдромов поражения мочевыводящей системы и ССС, анализ их функционального состояния.

Функциональное состояние почек оценивали на основании содержания в сыворотке крови азотистых метаболитов (мочевины, креатинина), пробы Реберга (клиренса по эндогенному креатинину), пробы Зимницкого, радиоизотопной реносцинтиграфии с тубулотропным препаратом $^{99m}\text{TcMAG3}$.

Исследование ССС включало анализ параметров АД, стандартную электрокардиографию (ЭКГ). Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали на основании данных ЭХОКГ. По методу L. Teichholz определяли структурно-морфометрические показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) (КДР, см), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР, см), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см) в диастолу. Также по формуле L. Teichholz рассчитывали объемно-сферические показатели: конечно-диастолический объем (КДО, мл), конечно-систолический объем (КСО, мл), ударный объем (УО, мл). Систолическую функцию ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ).

Концентрацию мозгового НУП (BNP) определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа на микрочастицах (MEIA) на анализаторе AxSYM ABBOTT Diagnostic Division (USA). У больных с ХПН забор крови осуществляли в междиализные дни, с промежутком между диализами в 3 дня. При анализе результатов измерения НУП использовали показатели, установленные производителем тест-системы у лиц до 45 лет без заболеваний ССС: среднее значение – 28 пг/мл, 95-й перцентиль – 85 пг/мл, доля обследованных с уровнем НУП ниже 100 пг/мл – 96,6%. Концентрацию НУП выше 100 пг/мл рассматривали как маркер кардиоваскулярных нарушений [6, 7]. В литературе есть указания, что при уровне клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин «показателем исключения» диагноза ХСН следует считать уровень НУП ниже 200 пг/мл [7].

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,0. Для описания данных были вычислены выборочные средние значения, выборочные стандартные отклонения, стандартные ошибки средних величин. Достоверность различных переменных в выборках (p) оценивали по t -критерию Стьюдента и ранговому U -критерию Манна–Уитни. Корреляционную связь определяли при помощи критерия Спирмена (ранговая корреляция) и Пирсона (r) (линейная корреляция). Достоверной считали связь при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Основную группу наблюдения составили 60 больных с хронической патологией почек. Средний стаж болезни у детей 1-й группы составил $6,3 \pm 0,5$ лет: при ХрПН – $6,8 \pm 0,8$ лет, при ХГН – $5,9 \pm 0,7$ лет. Полная клинко-лабораторная ремиссия на момент госпитализации отмечалась у 48,9% больных, активность процесса или неполная клинко-лабораторная ремиссия выявлены у 51,1% пациентов. Среди больных ХГН на длительной гормональной терапии находились 17 больных (73,9%), цитостатическую терапию получали 12 пациентов (52,2%). 2-я группа включала в себя 13 больных с ХПН диализной и додиализной стадии, среди них 5 детей с терминальной ХПН и 8 пациентов с ХПН IБ–IIА, Б степенью. Причиной формирования ХПН у 76,9% пациентов явилось вторичное сморщивание одной или обеих почек с полной утратой функции. В данной группе больных мы выявляли сочетания врожденных аномалий развития почек, таких как уретерогидронефроз (38,5%), поликистоз (30,8%), с рефлюкс-нефропатией на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) IV–V степени (23,1%), с ХГН (23,1%), гемолитико-уремическим синдромом (7,7%). Из 13 больных 2-й группы 9 детей находились на заместительной терапии гемодиализом, 4 пациента получали консервативную терапию. Средний стаж ХПН с момента установления диагноза составил $3,6 \pm 1,2$ года (от 1 года до 8 лет), при этом общий стаж

Таблица 1

Уровень клиренса эндогенного креатинина и шлаков крови у обследованных больных

Показатели	Основная группа (n=60)			
	1-я группа (n=47)			2-я группа (n=13)
	Все (n=47)	ХрПН (n=24)	ХГН (n=23)	
Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин	117,2±3,4*	115,9±4,9*	118,5±4,8*	17,8±3,8
Креатинин, мкмоль/л	64,2±2,1*	66,8±2,6*	60,3±3,1*	516,2±86,5
Мочевина, ммоль/л	5,7±1,2*	4,8±0,3*	4,5±0,2*	23,3±3,2

Здесь и в табл. 2 и 4: * $p < 0,001$ при сравнении показателей с больными 2-й группы.

нефрологической патологии у детей 2-й группы составил в среднем $7,6 \pm 0,9$ года.

При клиническом обследовании пациентов обращали на себя внимание синдром хронической интоксикации в виде бледности кожных покровов, «теней» под глазами, двухцветности кожи; отечный синдром (пастозность век в утренние часы, отечность голеней, поясницы, передней брюшной стенки). Болевой синдром проявлялся болями в поясничной области, дизурический синдром – болями при мочеиспускании, изменением ритма мочеиспусканий, наличием энуреза. Мочевой синдром характеризовался изменением цвета мочи, рецидивирующей лейкоцитурией, гематурией, протеинурией. Наблюдался синдром вторичной артериальной гипертензии, на фоне чего больные предъявляли жалобы на головные боли, нарушение самочувствия. У основной группы детей были отмечены признаки синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в виде наличия малых аномалий развития: голубых склер, готического неба, приросших ушных мочек, повышенной растяжимости кожи, положительного «симптома запястья» и «большого пальца», нарушения осанки, сколиоза, плоскостопия.

При оценке функционального состояния почек выявлено, что у детей 1-й группы уровни креатинина и мочевины находились в пределах нормы и составили в среднем $64,2 \pm 2,1$ мкмоль/л и $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно (табл. 1). Клиренс эндогенного креатинина равнялся $117,2 \pm 3,4$ мл/мин. У больных 2-й группы уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови превышали допустимые значения и составили $516,2 \pm 86,5$ мкмоль/л и $23,3 \pm 3,2$ ммоль/л соответственно, клиренс эндогенного креатинина был резко снижен и равнялся $17,8 \pm 3,8$ мл/мин. При исследовании концентрационной функции у всех детей 1-й группы относительная плотность мочи находилась в пределах 1001–1034. У больных 2-й группы наблюдалось выраженное снижение концентрационной функции, относительная плотность мочи не превышала 1012 и была в диапазоне 1001–1012.

По данным динамической реносцинтиграфии сохранение функции почек отмечалось у 29,8% больных 1-й группы, нарушение функции легкой степени – у 42,6% детей (из них у 52,2% больных ХГН), средней степени – у 12,8% детей, тяжелой степени одной или обеих почек – у 14,9% пациентов (из них у 20,8% больных ХрПН) (см. рисунок).

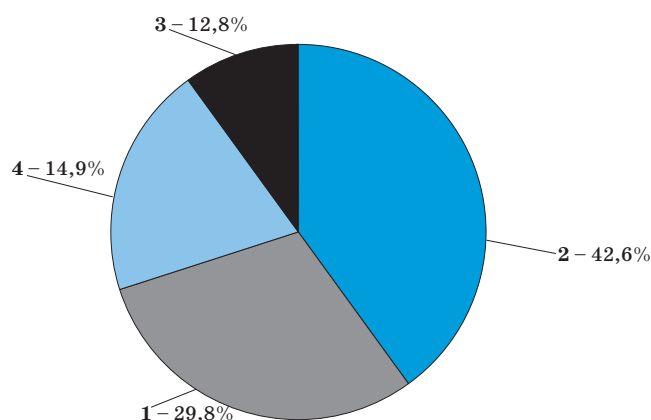


Рисунок. Частота нарушения функции почек у детей 1-й группы по данным динамической реносцинтиграфии. 1 – функция почек сохранена, 2 – нарушение функции легкой степени, 3 – нарушение функции средней степени, 4 – нарушение функции тяжелой степени.

У детей с различной степенью тяжести нефрологической патологии мы изучали уровень мозгового НУП (BNP), как гормона, влияющего на натрийурез, диурез, ингибирующего секрецию ренин-ангиотензин-альдостерона, влияющего на сосудистый тонус и отражающего объемную перегрузку сосудистого русла и камер сердца. Исследование показало (табл. 2), что уровень НУП во всей группе обследованных детей ($n=79$) составил $69,1 \pm 10,4$ пг/мл с минимальным значением 0,01 пг/мл и максимальным – 561,8 пг/мл ($Me=41,9$ пг/мл). У детей основной группы с хронической патологией почек ($n=60$) средний уровень НУП составил $67,5 \pm 10,9$ пг/мл ($Me=35,6$ пг/мл),

Таблица 2

Значения НУП в группах обследованных детей

Концентрация НУП, пг/мл	Общее число детей (n=79)	Основная группа (n=60)			Контроль (n=19)
		все (n=60)	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=13)	
Средний уровень НУП	69,1±10,4	67,5±10,9*	40,8±4,9*	185,9±47,6	51,6±5,3*
НУП min	0,01	0,01	0,01	23,1	8,8
НУП max	561,8	561,8	224,9	561,8	84,7
Me	41,9	35,6	30,7	131,9	53,1
% >100	13,9	18,3	8,5	53,8	0
% >200	7,6	10	2,1	38,5	0

что достоверно не отличалось от детей контрольной группы (n=19), у которых уровень НУП был равен 51,6±5,3 пг/мл (Me=53,1 пг/мл). У пациентов с ХПН средняя концентрация НУП в 3,5 раза превышала значение контрольной группы и составила 185,9±47,6 пг/мл (Me=131,9 пг/мл), при этом у 1/3 детей (38,5%) показатель превысил 200 пг/мл. При сопоставлении уровня НУП между пациентами 1-й и 2-й групп получены достоверные различия по уровню пептида (p=0,0002). Несмотря на то, что средние значения НУП укладывались в рекомендуемый референтный интервал, у 8,5% больных 1-й группы выявлялся уровень НУП более 100 пг/л, а во 2-й группе – у 53,8% детей, что может свидетельствовать о повышенной нагрузке на сосуды и сердце в целом. Необходимо отметить, что, распределив больных по нозологиям, мы не получили достоверных отличий по уровню НУП между больными ХрПН и ХГН: 40,9±5,8 и 38,2±7,7 пг/мл соответственно, а также между больными нефротической и гематурической формами ХГН (44,6±13,2 и 36,1±9,9 пг/мл соответственно), между больными ХГН, находящимися на цитостатической терапии и без нее (33,1±11,8 и 46,8±13,2 пг/мл соответственно), при максимальном значении НУП в 1-й группе – 224,9 пг/мл. Не установлено корреляционных связей между уровнем НУП и возрастом, между уровнем НУП и стажем заболевания. В то же время получена положительная сильная связь между значением НУП и уровнем креатинина крови (r=+0,71, p=0,0000), а также уровнем мочевины крови (r=+0,66, p=0,0000). Это говорит о том, что с повышением функциональной недостаточности почек уровень НУП значительно возрастает. Подтверждением этому является и установленная связь между уровнем НУП и показателем клиренса эндогенного креатинина (r=-0,52, p=0,0000).

Поскольку НУП рассматривается как прогностический маркер ХСН и вырабатывается в ответ на объемную перегрузку сосудистого русла и камер сердца, мы определяли функциональное состояние сердца у обследованных детей.

Установлено, что уровень АД у подавляющего числа пациентов 1-й группы не превышал 90-й

перцентиль. Повышение систолического и диастолического АД выше 95-го перцентиля достоверно чаще имели дети с ХПН, чем дети 1-й группы (61,5 и 17,02% соответственно, p<0,05); у 12,5% детей с ХрПН и у 21,7% пациентов с ХГН. При наличии отеков у больных с патологией почек, а также вторичной артериальной гипертензии (подъема АД выше 150–160/90–100 мм рт. ст.) мы могли предполагать о наличии объемной перегрузки сосудистого русла и повышенной нагрузке в работе сердца, особенно у больных с ХПН.

Нормальные параметры ЭКГ (табл. 3) зарегистрированы только у половины детей (46,7%) основной группы в отличие от группы контроля (73,7%, p<0,05). В структуре нарушений сердечного ритма у пациентов 1-й группы преобладал предсердный ритм (23,3%), что достоверно отличалось от детей контрольной группы (10,5%, p<0,05), в меньшем проценте случаев встречалась синусовая бради- и тахикардия, в единичных случаях – желудочковая экстрасистолия, миграция водителя ритма. Важно отметить, что около половины детей 2-й группы (46,2%) имели предсердный ритм, что, вероятно, связано с объемной перегрузкой сердца и токсическим действием азотистых метаболитов крови на синусовый узел. У 1/3 больных основной группы (33,3%) были зарегистрированы нарушения процессов реполяризации.

При ЭХОКГ обращали внимание на наличие малых аномалий сердца (МАС) (табл. 4). У всех детей выявляли дополнительные хорды ЛЖ (преимущественно единичные апикальные). Достоверно чаще у пациентов с ХрПН встречался пролапс митрального клапана (ПМК) I степени и регургитация на атриовентрикулярных клапанах (митральная и трикуспидальная) I степени. При оценке структурно-геометрических показателей левых камер сердца (табл. 5) выявили, что у обследованных детей, в том числе страдающих ХПН, размеры сердца соответствовали таковым у здоровых детей. Обращала на себя внимание более низкая ФВ у детей с ХПН, характеризующая сократительную способность миокарда. Рассматривая уровень НУП 100 пг/мл как пограничный, мы оценили структурно-геометрические показатели левых

Таблица 3

Показатели ЭКГ у детей с хроническими заболеваниями почек

Показатели	Основная группа (n=60)						Контроль (n=19)	
	все		1-я группа (n=47)		2-я группа (n=13)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	28	46,7 ¹	22	46,8 ¹	6	46,2 ¹	14	73,7
Синусовая брадикардия	7	11,7	7	14,9	0	0	2	10,5
Синусовая тахикардия	5	8,3	4	8,5	1	7,7	1	5,3
Миграция водителя ритма	1	1,7	1	2,1	0	0	0	0
Предсердный ритм	14	23,3 ¹	8	17,02 ²	6	46,2 ¹	2	10,5
Экстрасистолия (желудочковая)	1	1,7	1	2,1	0	0	0	0
Нарушение процессов реполяризации	20	33,3	16	34,04	4	30,8	4	21,1

Общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких признаков у одного больного; ¹p<0,05 при сравнении показателей с контролем, ²p<0,05 при сравнении показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Таблица 4

Характеристика структурных ЭХОКГ-особенностей у обследованных детей

Показатели ЭХОКГ	Основная группа								Контроль (n=19)	
	1-я группа (n=39)						2-я группа (n=12)			
	все		ХрПН (n=22)		ХГН (n=17)					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дополнительная хорда ЛЖ	39	100	22	100	17	100	11	100	19	100
Регургитация на АВ-клапанах	20	51,3	14	63,6	6	35,3	4	33,3	9	47,4
Пролапс митрального клапана I степени	14	35,9*	9	40,9*	5	29,4	1	8,3	0	0
Аневризма межпредсердной перегородки	1	2,6	0	—	1	5,9	0	—	0	—
Двустворчатый клапан аорты	1	2,6	0	—	1	5,9	0	—	0	—

Таблица 5

Структурно-геометрические показатели левых камер сердца по данным ЭХОКГ

Показатели ЭХОКГ	Основная группа		Контроль (n=19)
	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=12)	
КДР, см	4,3±0,07	4,2±0,15	4,2±0,08
КСР, см	2,6±0,05	2,7±0,16	2,6±0,05
ТМЖП, д, см	0,68±0,02	0,69±0,04	0,65±0,01
ТЗСЛЖ, д, см	0,68±0,02	0,69±0,04	0,65±0,01
КДО, мл	84,2±3,4	80,9±6,4	81,3±3,6
КСО, мл	26,1±1,3	29,7±4,4	24,4±1,17
УО, мл	58,1±2,3	51,3±5,1	57,1±2,48
ФВ, %	68,7±0,6	65,6±1,9	69,7±0,5

Таблица 6

Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у детей с нормальным и повышенным уровнем НУП

Показатели ЭХОКГ	Обследованные дети (n=69)	
	НУП<100 пг/мл (n=61)	НУП>100 пг/мл (n=8)
КДР, см	4,3±0,06	4,2±0,2
КСР, см	2,6±0,04	2,6±0,16
ТМЖП, д, см	0,67±0,02	0,69±0,05
ТЗСЛЖ, д, см	0,67±0,02	0,68±0,05
КДО, мл	82,8±2,5	82,1±8,5
КСО, мл	25,8±0,9	25,3±3,7
УО, мл	57,1±1,7	56,9±6,5
ФВ, %	68,7±0,5	66,1±2,3

камер сердца у детей с уровнем НУП менее и более 100 пг/мл (табл. 6). При уровне НУП более 100 пг/мл выявлено небольшое снижение ФВ по сравнению с детьми, имеющими меньшие значения НУП. Отсутствие значимой разницы в ЭХОКГ картине, возможно, связано с небольшим стажем болезни и хорошими компенсаторными возможностями организма ребенка в отличие от взрослых пациентов. В зарубежных исследованиях есть указания на сильную отрицательную корреляцию между уровнем НУП и систолической функцией ЛЖ [8]. В нашем исследовании мы подтвердили эту связь ($r=-0,4$, $p<0,005$), означающую, что при снижении ФВ ЛЖ концентрация НУП повышается, однако мы не получили корреляционных зависимостей между ФВ и азотистыми метаболитами крови.

Заключение

В данном исследовании была проведена попытка оценить взаимосвязь между показателями нарушения функции почек и показателями функционирования ССС у детей с хронической нефрологической патологией. В качестве интегрального показателя был выбран НУП, который, как известно, является потенциальным маркером болезней сердца [1, 4, 9]. Это обусловлено тем, что одним из

патогенетических звеньев ХСН и патологии почек (особенно ХГН и ХПН) является объемная перегрузка сосудистого русла и камер сердца, а в ответ на это – компенсаторное повышение секреции НУП клетками миокарда.

В исследовании было показано, что средний уровень НУП у детей с хронической патологией почек был сопоставим с таковым у здоровых детей. Формирование ХПН у детей сопровождалось достоверным повышением НУП в сыворотке крови и тесно коррелировало с концентрацией мочевины ($r=+0,66$, $p=0,0000$), креатинина ($r=+0,71$, $p=0,0000$) и клиренсом эндогенного креатинина ($r=-0,52$; $p=0,0000$). Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ у детей с хронической патологией почек сопровождалось повышением концентрации НУП в сыворотке крови. Таким образом, несмотря на то, что нами не получена зависимость между показателями функции мочевого выделительной системы и ССС, значения и установленные связи между НУП и азотистыми метаболитами крови, НУП и ФВ ЛЖ косвенно свидетельствовали о наличии миокардиальной дисфункции и формирующейся сердечной недостаточности у детей с хронической нефрологической патологией, особенно при ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский Н.А., Басаргина Е.Н. Натрийуретические пептиды в практике детского кардиолога. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2009; 2 (1): 12–16.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. архив*. 2004; 6: 39–46.
3. Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2006; 1: 51–57.
4. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll Cardiol*. 2001; 37: 379–385.
5. Levin ER, Kalman J, Samson WK. Natriuretic Peptide. *N. Engl. J. Med*. 1998; 339: 321–328.
6. Hamilton M, MacLellan WR, Middlekauff H, Horwich T. B-type Natriuretic Peptide (BNP) Diagnostic Module, UCLA Medical Center <http://www.med.ucla.edu/champ/BNP%20Assay.pdf>.
7. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2008; 6: 62–69.
8. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur. Heart J*. 2006; 27 (7): 861–866.
9. Maher K, Reed H, Cuadrado F, Simsic J. B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Heart Disease in Children et al. *Pediatrics*. 2008; 6 (121): 1484–1488.