

© Гаврилова О.В., Колесник Н.А., Законь К.Н., 2012

УДК: 616.61-036.12:616.12-008.464-071

О. ГАВРИЛОВА, М. КОЛЕСНИК, К. ЗАКОНЬ

РОЛЬ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ (BNP) ТА NT-PRO-МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ (NT-PRO-BNP) В ДІАГНОСТИЦІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ

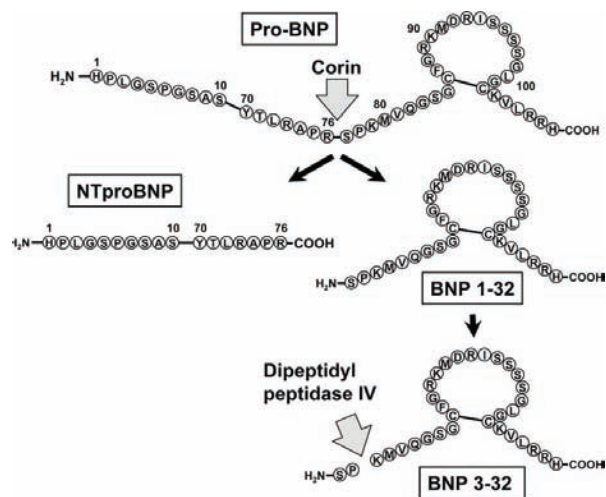
М. KOLESNYK, O. HAVRYLOVA, K. ZAKON'

THE ROLE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) AND NT-PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PRO-BNP) IN CARDIAC FAILURE DIAGNOSTIC AMONG PATIENT WITH ESRD

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: *Brain natriuretic peptide, BNP, NT-pro-Brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, натрійуретичні пептиди***Резюме:** *В общей популяции установлена роль BNP и NT-pro-BNP в диагностике сердечной недостаточности. Но у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии уровни натрийуретических пептидов практически всегда повышены. Прогностическое значение данных пептидов в популяции диализных больных было неизвестно. Недавние исследования показали, что BNP/NT-pro-BNP являются хорошими предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и высокого риска смертности у пациентов с ХБП V стадии, но граничное значение их повышения остается главной темой дискуссии.***Resume:** *The role of BNP and NT-pro-BNP in cardiac failure diagnostic in general population was established. But patients with end-stage renal disease (ESRD) have elevated levels of natriuretic peptides in basic. Prognostic value of these peptides in ESRD population was unknown. Recent studies have shown that BNP and NT-pro-BNP are good predictors of all cause mortality and cardio-vascular diseases among patients with ESRD, but the cut-off value of natriuretic peptides is main theme of discussion.***BNP ТА NT-PRO-BNP.
НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ВПЛИВИ**

В людському організмі продукується декілька видів натрійуретичних пептидів. Передсердний натрійуретичний пептид (ANP) секретується головним чином клітинами правого передсердя, мозковий натрійуретичний пептид (BNP) продукується в основному клітинами шлуночків серця та С-тип натрійуретичного пептиду (CNP) продукується в основному ендотеліальними клітинами. Кардіоміоцити синтезують пре-пептид (prepro-BNP), який складається з 134 амінокислот, і в свою чергу, розщеплюється в монопептид та пропептид (pro-BNP), що включає в себе 108 амінокислот. Під час секреції з кардіоміоцитів, pro-BNP розщеплюється у співвідношенні 1:1 у фізіологічно активний BNP (включає 32 амінокислоти), що відповідає С-кінцевому фрагменту, та в біологічно інактивний N-кінцевий фрагмент (NT-pro-BNP, що складається з 76 амінокислот) (рис. 1) [22, 31].



BNP – мозковий натрійуретичний пептид, NT-pro-BNP – NT-pro-мозковий натрійуретичний пептид. Corin (transmembrane cardiac serine protease – кардіальна трансмембранна серинова протеаза) та дипептидил пептидаза IV – ферменти, що беруть участь в процесі утворення мозкового натрійуретичного гормону.

Рис. 1. Процес утворення мозкового натрійуретичного пептиду та його NT-фрагменту [11]

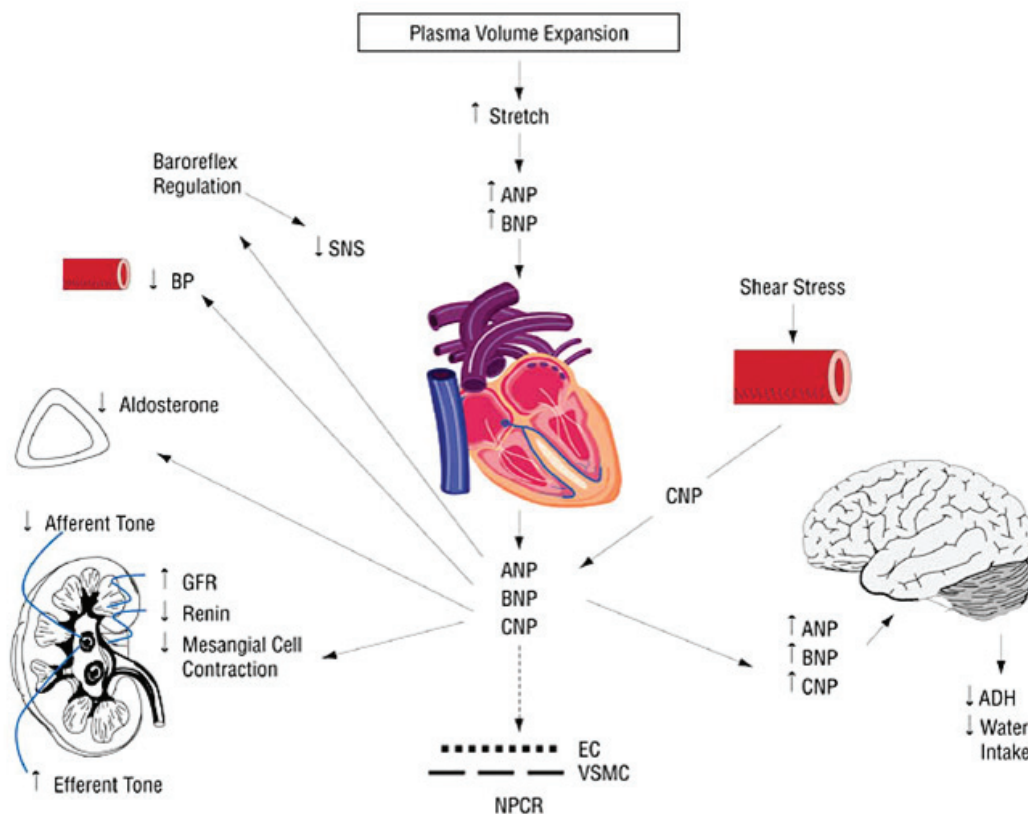
Колесник Микола Олексійович
тел.: (0 44) 455 93 77

У виділенні BNP нирки грають невелику роль, тоді як NT-pro-BNP екскретується в основному нирками. Обидва показники BNP та NT-pro-BNP можна визначити повністю автоматич-

ними методами. Період напівжиття BNP складає 20 хв, тоді як період напівжиття NT-pro-BNP – 120 хв. Це пояснює, чому рівень циркулюючого NT-pro-BNP приблизно в шість разів вищий за рівень BNP, не зважаючи на те, що продукуються вони в однаковій кількості.

Концентрації BNP та NT-pro-BNP вимірюють в пмоль/л або пг/мл. Коефіцієнт переводу для BNP 1 пг/мл = 0,289 пмоль/л, а для NT-pro-BNP 1 пг/мл = 0,118 пмоль/л [30, 31].

Нейрогуморальні впливи натрійуретичних пептидів схематично відображено на рис. 2.



Примітки: Передсердний натрійуретичний пептид – ANP, мозковий натрійуретичний пептид – BNP, С-тип натрійуретичного пептиду – CNP; антидіуретичний гормон – АДГ, артеріальний тиск - ВР; ендотеліальні клітини - ЕС; швидкість клубочкової фільтрації - GFR; С-рецептор натрійуретичного пептиду - NPCR, симпатична нервова система - SNS, клітини гладеньких м'язів судин – VSMC

Рис. 2. Нормальна фізіологія натрійуретичних пептидів [21].

В загальному вигляді можна підсумувати, що ефекти BNP проявляють себе в збільшенні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), підвищенні діурезу та виділення натрію з сечею, вазорелаксація із зниженням серцевого перед- та післянавантаження, супресія ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сипатичної нервової системи, антидіуретичного гормону (АДГ) та ендотеліну, інгібіція мітогенезу в гладеньких м'язах судин, яка обумовлена фактором росту гіпертрофія серцевих фіброblastів та ремоделювання міокарду [21].

РОЛЬ В ДІАГНОСТИЦІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Головним стимулом, що викликає синтез BNP чи NT-pro-BNP є розтягнення стінки лівого шлуночка серця (ЛШ). Таким чином, рівні BNP чи NT-pro-BNP відображають

ступінь перевантаження ЛШ. Багато досліджень доповіли про підвищений рівень BNP та NT-pro-BNP у пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) [5-7, 10, 13, 19].

Рівень BNP в плазмі показав сильну кореляцію із тиском наповнення ЛШ та пропорційно підвищувався із зростанням систолічної чи діастолічної дисфункції ЛШ. Більше того, обидва BNP і NT-pro-BNP виявлялись у вищих концентраціях при підвищенні тяжкості СН пропорційно класу за класифікацією NYHA [11, 18].

У дослідженні BNP (Breathing Not Properly) визначення рівня BNP для встановлення кінцевого діагнозу СН у пацієнтів, що поступили із задишкою у відділення невідкладної допомоги, показало найвищу точність ніж будь-який інший клінічний показник. Рівень BNP більше за 100 пг/мл мав 90 % чутливість для встановлення діагнозу

СН, тоді як рівень BNP нижче за 100 пг/мл дозволив виключити діагноз СН із 90% ймовірністю. В дослідженні PRIDE (NT-pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) схоже прогностичне значення було отримано для NT-pro-BNP для діагностики СН. При його рівні менше 300 пг/мл можна виключити діагноз СН із ймовірністю 99%. Проте, обидва дослідження

не включали пацієнтів з ХХН V ст. (ШКФ менше 15 мл/хв/1,73м² чи лікування діалізою нирковою замісною терапією (ДНЗТ)) [30].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів, діагностичними рівнями серцевої недостатності концентрацій для BNP вважається більше 400 пг/мл, для NT-pro-BNP більше 2000 пг/мл (рис. 3).

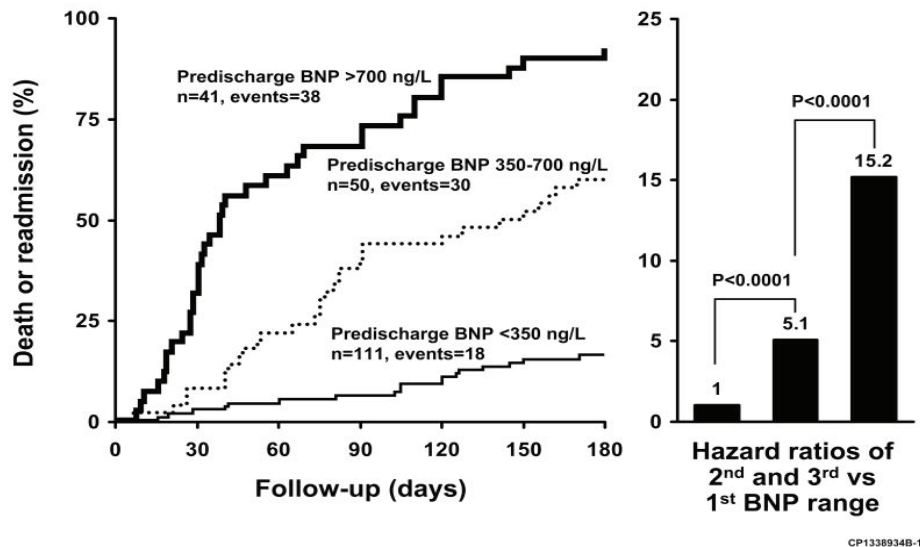


Рис. 3. Взаємозв'язок між смертністю чи повторною госпіталізацією та рівнем BNP

У пацієнтів з концентрацією BNP менше 100 пг/мл та NT-pro-BNP менше 400 пг/мл – діагноз СН можна виключити. Проміжні значення BNP та NT-pro-BNP потребують подальшого обстеження для підтвердження чи виключення діагнозу СН [2].

Logeart *et al.* побудували Каплан-Майєр криву, що демонструє сумарно випадки смерті чи повторної госпіталізації згідно з рівнями BNP перед випискою у пацієнтів госпіталізованих з приводу декомпенсації серцевої недостатності ($p < 0,001$). В правій частині продемонстровані співвідношення ризиків смерті чи повторної госпіталізації для груп з концентрацією BNP >700 нг/л та BNP= 350-700 нг/л по відношенню до групи з BNP < 350 нг/л [16].

Особливості діагностики за допомогою BNP та NT-pro-BNP у пацієнтів з порушеною функцією нирок.

Концентрації обох пептидів підвищуються з погіршенням ниркової функції. Декілька досліджень показало, що NT-pro-BNP зворотньо корелює із залишковою функцією нирок, чим вона менша – тим вище його концентрація [8, 14].

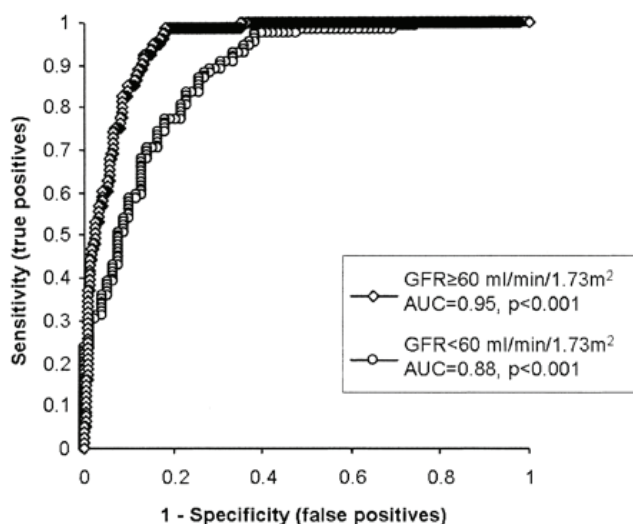
Існують малі неконтрольовані дослідження, які пропонують вважати натрійуретичні пептиди маркером зниження залишкової функції нирок (ЗНФ). У хворих з ХХН V стадії дослідники

виявили прямий зв'язок рівнів NT-pro-BNP лише з наявністю ЗНФ та відсутність зв'язку між ступенем СН чи важкістю артеріальної гіпертензії [1].

Проте, Vickerу *et al.* показали, що хоча ШКФ має вплив на рівні натрійуретичних пептидів, особливо на рівень NT-pro-BNP, також існує сильний зв'язок між його концентрацією і масою ЛШ [29].

Велике когортне дослідження, що включало аналіз 13 256 пацієнтів з ХХН, яка визначалась, як ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² та/чи наявність протеїнурії (проте критерієм виключення була ШКФ менше 30 мл/хв/1,73м²). Дослідники виявили, що в групах із значенням BNP вище 43,1-43,6 пг/мл, пацієнти мали значно вищу частоту серцево-судинних захворювань (початок проявів СН, гострий інфаркт міокарду, зупинка серця). Отже, натрійуретичні пептиди є достовірними предикторами серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХХН [24].

Anwaruddin S. *et al.* досліджували зв'язок між рівнями NT-proBNP та функцією нирок. Дослідники взяли дані з дослідження PRIDE, яке не включало пацієнтів з ХХН V ст. Вони виявили, що NT-proBNP має високу специфічність для діагностики серцевої недостатності незалежно від рівня функції нирок (рис. 4). [3].



Примітки: FR – швидкість клубочкової фільтрації, AUC – площа під кривою. Різниця між двома кривими статистично недовірна ($p = 0.34$).

Рис. 4. Криві ROC, які порівнювали ефективність діагностики гострої серцевої недостатності у пацієнтів з задишкою за допомогою NTpro-BNP при порушеній функції нирок [3].

У пацієнтів з ХХН V ст., які отримують лікування методами ДНЗТ (гемодіаліз (ГД), чи перитонеальний діаліз (ПД)), BNP та NT-pro-BNP майже завжди підвищенні. Основною причиною підвищення вважались ниркова дисфункція і, як наслідок, порушення виведення натрійуретичних пептидів. Тому їх не рекомендували використовувати для діагностики серцевої недостатності у пацієнтів з ХХН V ст.

Plantinga *et al.* досліджували вплив в разі досягнення цільових показників лікування пацієнтів з ХХН V стадії (альбумін більше 40 г/л, гемоглобін більше 110 г/л, Kt/V більше 1,2, тип доступу (артеріо-венозна фістула), добуток кальцію та фосфору ($Ca \times Ph$) менше 55 mg^2/dl^2) на зменшення смертності. Досягнення всіх цільових показників значно знижував річну летальність до 8% на рік, проте це в 16 раз вище ніж в загальній популяції того ж віку і статі. Отже, виникла необхідність у визначенні додаткових факторів, які призводять до підвищення летальності даних пацієнтів [23].

Проведені дослідження показали, що високі рівні BNP та NT-pro-BNP пов'язані не лише з порушенням їх виведення нирками, але і добре корелюють з перевантаженням рідиною, фракцією викиду ЛШ, гіпертрофією ЛШ, рівнем смертності пацієнтів, розмірами лівого передсердя [3, 8, 23, 28, 29, 32].

Беручи до уваги, що BNP та NT-pro-BNP секретуються у відповідь на підвищення розтягнення стінки міокарду, можна припустити, що циркулюючі рівні натрійуретичних пептидів є важливими показниками волемічного статусу. Декілька невеликих досліджень, які порів-

нювали концентрації натрійуретичних пептидів з результатами вимірювання біоімпендансу позаклітинної рідини чи діаметром нижньої порожнистої вени для оцінки волемічного статусу не продемонстрували зв'язку між рівнем натрійуретичних пептидів та волемічним статусом [31].

Також існують дослідження, що показали сильну залежність рівня натрійуретичних пептидів від ступеня гідратації пацієнта (наявності гіперволемії). Chazot *et al.* дослідили 46 пацієнтів, що розпочинали лікування діалізом. Вони порівнювали рівні BNP та NT-pro-BNP до початку (точка 1) та через 6 місяців від початку лікуванням ГД (точка 2). Згідно даних цих досліджень, початкові рівні BNP та NT-pro-BNP не пов'язані з підвищеним ризиком смерті, тоді як рівень BNP у точці 2 був незалежним предиктором летальності. Отже, оцінка BNP – важливий метод діагностики серцево-судинних захворювань (ССЗ) та оцінки ризику смертності після дегідратації пацієнта. Початкове перевантаження рідиною може впливати на значення BNP як прогностичного маркера ССЗ та смертності [4].

Було запропоновано розглядати рівні BNP та NT-pro-BNP, як маркер гіпергідратації пацієнта, проте крім водного навантаження, рівні натрійуретичних пептидів показали пряму кореляцію з гіпертрофією ЛШ та фракцією викиду.

Takami *et al.* показали, що крім кореляції з залишковою функцією нирок, маркери перевантаження ЛШ (кінцево-діастолічний розмір та тиск ЛШ) були важливими факторами, які корелювали із підвищенням рівнів натрійуретичних пептидів [28].

Підвищення BNP чи NT-pro-BNP може також бути маркером ішемії міокарду у асимптоматичних пацієнтів з ХХН [8, 14, 31].

Zocalli *et al.* показали, що рівень BNP (в меншій мірі ANP) корелює з масою лівого шлуночка та фракцією викиду та є незалежним предиктором смерті від ССЗ та інших причин у пацієнтів з ХХН V ст. (рис. 5) [32].

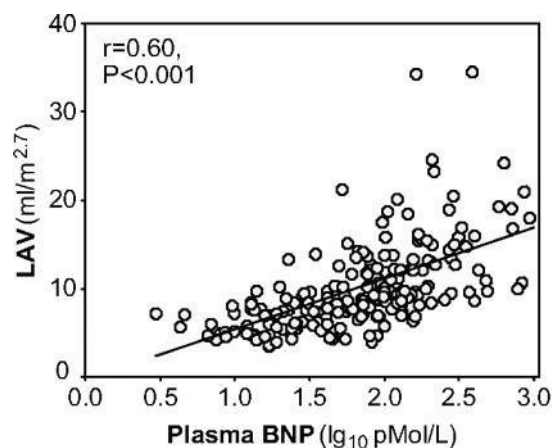


Рис. 5. Кореляція рівнів BNP з початковим об'ємом лівого передсердя (LAV) [32]

55 пацієнтів (28%) з 199 мали об'єм лівого передсердя вище верхньої межі нормального значення (точка відсічення - 12 мл/м²). В результаті аналізу ROC-кривої BNP (також і ANP) показали сильний зв'язок в ідентифікації пацієнтів із початковим об'ємом лівого передсердя >12 мл/м² [32].

Отже, причинами підвищення концентрації BNP та NT-pro-BNP у діалізних пацієнтів є гіпертрофія лівого шлуночка та його дисфункція, а не лише їх накопичення в організмі. Таким чином, визначення концентрації натрійуретичних

пептидів може бути корисним для визначення ризиків смертності у цих пацієнтів.

Існує багато досліджень, що показали зв'язок між рівнем BNP чи NT-pro-BNP та масою ЛШ і його систолічною дисфункцією у пацієнтів з ХХН, проте дуже мало досліджень, які б визначили його порогове діагностичне значення.

Втім, великі РКД хворих з ХХН V стадії не проводились, а дані з деяких невеликих досліджень сумовані в таблиці 1. Отже, це питання потребує подальшого вивчення.

Таблиця 1

Діагностичне значення BNP та NT-pro-BNP в діалізній популяції

BNP			
<i>Дослідники</i>	<i>Популяція</i>	<i>Кінцева точка, що оцінювалась</i>	<i>Діагностичне значення</i>
Goto T. et al. [9]	53 пацієнта з ХХН VDст.	Наявність ССЗ	BNP > 390 пг/мл
Matayoshi T. et al. [20]	205 пацієнтів з ХХН VDст.	Дисфункція лівого шлуночку	BNP >785 пг/мл
Liu H. et al. [15]	59 пацієнтів з ХХН VDст.	Дисфункція лівого шлуночку	BNP > 353.6 пг/мл
Selim G. et al. [25]	125 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	BNP >1,200 пг/мл
NT-pro-BNP			
<i>Дослідники</i>	<i>Популяція</i>	<i>Кінцева точка, що оцінювалась</i>	<i>Діагностичне значення</i>
deFilippi et al. [8]	207 пацієнтів з ХХН I-V ст.	Наявність захворювання коронарних артерій	NT-pro-BNP > 318 пг/мл
Svensson M. et al. [27]	206 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	NT-pro-BNP > 12.200 пг/мл
Sharma R. et al. [26]	79 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	NT-pro-BNP > 350 пг/мл
Madsen L. H. et al. [17]	109 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	NT-pro-BNP > 4079 пг/мл

Дослідження CREED (The Cardiovascular Risk Extended Evaluation), котре включало пацієнтів на ГД та ПД без явних ознак СН показало, що 79% пацієнтів мали гіпертрофію ЛШ за даними ехокардіографії, 13% систолічну дисфункцію ЛШ. BNP мав чутливість 88% та позитивне прогностичне значення 87% у діагностиці гіпертрофії ЛШ. Проте специфічність становила лише 50%, негативне прогностичне значення – 53%. В цьому ж дослідженні, у діагностиці систолічної дисфункції ЛШ BNP мав чутливість 94%, але специфічність лише 15%. Негативне прогностичне значення становило 96%, проте позитивне прогностичне значення лише 15% [31].

З проведених досліджень видно, що порогові значення натрійуретичних пептидів у пацієнтів з ХХН V стадії достатньо відрізняються між

собою (див. Табл. 1). Отже, порогове діагностичне значення BNP та NT-pro-BNP потребує подальшого дослідження.

Таким чином, високі рівні BNP та NT-pro-BNP свідчать про наявність серцево-судинної патології та високий ризик смерті, як в загальній популяції, так і у діалізних пацієнтів. Порогові значення BNP та NT-pro-BNP, які вказують про наявність серцево-судинних захворювань у пацієнтів на діалізі необхідно уточнювати, що вимагає проведення великих досліджень. Але, з урахуванням вже отриманих результатів, BNP та NT-pro-BNP повинні визначатись у всіх діалізних пацієнтів після досягнення сухої ваги. А їх діагностичними рівнями на даному етапі, можуть використовуватись ті ж самі, що прийняті в загальній популяції (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічне значення рівнів BNP та NT-pro-BNP у пацієнтів з проявами, схожими на серцеву недостатність [2]

BNP < 100 пг/мл NT-pro-BNP < 400 пг/мл	Серцева недостатність малоймовірна
BNP = 100-400 пг/мл NT-pro-BNP = 400-2000 пг/мл	Діагноз потребує уточнення
BNP > 400 пг/мл NT-pro-BNP > 2000 пг/мл	Серцева недостатність

Також перспективними напрямками є дослідження взаємозв'язку між рівнями BNP або NT-pro-BNP, серцево-судинними захворюваннями, рівнем гідратації та волемії.

ЛІТЕРАТУРА:

- Селезньова І. Б. NT-pro-BNP, як маркер залишкової функції нирок у хворих з ХХН V стадії, що отримують нирковозамісну терапію методом гемодіалізу / І. Б. Селезньова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. - № 1(25). – С. 41-43.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, J. J.V. McMurray, P. Ponikowski, P. A. Poole-Wilson et al. // European Heart Journal – 2008. - № 29. – P. 2388–2442
- Anwaruddin S. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study / S. Anwaruddin, D. M. Lloyd-Jones, A. Baggish, A.I Chen et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. - № 47. – P. 91-97.
- Chazot C. Fluid overload correction and cardiac history influence brain natriuretic peptide evolution in incident haemodialysis patients / C. Chazot, C. Vo-Van, E. Zaoui, T. Vanel et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 2630-2634.
- Cowie M. R. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care / M. R. Cowie, A. D. Struthers, D.A.Wood, A.J. Coatsetal. // Lancet. – 1997. - № 350. – P. 1349–1353.
- Dao Q. Utility of Btype natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting / Q. Dao, P. Krishnaswamy, R. Kazanegra, A. Harrison et al. // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 37. – P. 379–385.
- Davis M. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea / M. Davis, E. A. Espiner, T. Yandle, G. Richards et al. // Lancet -1994. - № 343. – P. 440–444.
- deFilippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis / C.R. deFilippi, J.C. Fink, C.M. Nass et al. // Am J Kidney Dis – 2005. – Vol. 46. – P. 35–44.
- Goto T. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis / T. Goto, H. Takase, T. Toriyama, T. Sugiura, Y. Kurita et al. // Nephron. – 2002. – Vol. 92, № 3. – P. 610-615
- Hobbs F. D. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: Cohort study in representative and high risk community populations / F. D. Hobbs, R. C. Davis, A. K. Roalfe, R. Hare et al. // BMJ. – 2002. - № 324. – P. 1498.
- Heublein D. M. Immunoreactivity and Guanosine 3,5-Cyclic Monophosphate Activating Actions of Various Molecular Forms of Human B-Type Natriuretic Peptide / Heublein D. M., Huntley B. K., Boerrigter G., Cataliotti A. et al. // Hypertension – 2007. - № 49. – P. 1114-1119.
- Hunt P. J. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): A new marker of cardiac impairment / P. J. Hunt, A. M. Richards, M. G. Nicholls, T. G. Yandle et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 1997. - № 47. – P. 287–296.
- Januzzi J. L. Jr. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study / J. L. Januzzi Jr., C. A. Camargo, S. Anwaruddin, A. L. Baggish et al. // Am J Cardiol. – 2005. - № 95. – P. 948–954.
- Khan I. A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients / I. A. Khan, J. Fink, C. Nass, H. Chen et al. // Am J Cardiol – 2006. – Vol. 97. – P. 1530–1534.
- Liu H. Elevation of B-type natriuretic peptide is a sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with maintenance haemodialysis / H. Liu, Y. Z. Zhang, M. Gao, B. C. Liu // Biomarkers. – 2010. – Vol. 15, № 6 – P. 533-537.
- Logeart D. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure / D. Logeart, G. Thabut, P. Jourdain, C. Chavelas et al. // J Am Coll Cardiol – 2004. – Vol. 43. – P. 635-641.
- Madsen L. H. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis / L. H. Madsen, S. Ladefoged, P. Corell, M. Schou et al. // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71. – P. 548–554.

18. Maisel A. S. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure/ A. S. Maisel, P. Krishnaswamy, R. M. Nowak, J. Mc-Cord et al. // *N Engl J Med.* – 2002. - № 347. – P. 161–167.
19. Masson S. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure / S. Masson, T. Vago, G. Baldi, M. Salio et al. // *Clin Chem Lab Med* – 2002. - № 40. – P. 761–763.
20. Matayoshi T. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function / T. Matayoshi, T. Kato, H. Nakahama, H. Nakata et al. // *Am J Nephrol.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 122–127.
21. McFarlane S. I. Role of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection/ S. I. McFarlane, N. Winer, J. R. Sowers // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163, № 22. – P. 2696–2704.
22. Palazzuoli A. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure/ A. Palazzuoli, M. Gallotta, I. Quatrini, R. Nuti // *Vasc Health Risk Manag.* – 2010. - № 6. – P. 411–418.
23. Plantinga L. C. Attainment of clinical performance targets and improvement in clinical outcomes and resource use in hemodialysis care: a prospective cohort study / L. C. Plantinga, N. E. Fink, B. G. Jaar, J. H. Sadler et al. // *BMC Health Serv Res.* – 2007. - Vol. 7. – P. 5.
24. Sakuma M. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population / M. Sakuma, M. Nakamura, F. Tanaka, T. Onoda et al. // *Circulation Journal.* – 2010. – Vol. 74(4). – P. 792–797.
25. Selim G. Brain Natriuretic Peptide between Traditional and Nontraditional Risk Factors in Hemodialysis Patients: Analysis of Cardiovascular Mortality in a Two-Year Follow-Up / G. Selim, O. Stojceva-Taneva, G. Spasovski, L. Georgievska-Ismail et al // *Nephron Clin Pract.* – 2011. – Vol. 119, № 2. – P. 162–170.
26. Sharma R. Raised plasma N-terminal pro-Btype natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in endstage renal disease/ R. Sharma, D. C. Gaze, D. Pellerin, R. L. Mehta et al. // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1518–1519.
27. Svensson M. NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease / M. Svensson, A. Gorst-Rasmussen, E. B. Schmidt, K. A. Jorgensen et al. // *Clin Nephrol.* – 2009. - Vol. 71, № 4. – P. 380–386.
28. Takami Y. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF / Y. Takami, T. Horio, Y. Iwashima, S. Takiuchi et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44 – P. 420–428.
29. Vickery S. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy / S. Vickery, C. P. Price, R. I. John, N. A. Abbas et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 610–620.
30. Wang A. Y. M. Use of Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease/ A. Y. M. Wang, L. Kar-Neng // *J Am Soc Nephrol.* - 2008.- Vol. 19. – P. 1643–1652.
31. Weber M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine /M. Weber, C. Hamm // *Heart.*- 2006. - Vol. 6, № 92. – P. 843–849.
32. Zoccali C. Biomarkers of Left Atrial Volume. A Longitudinal Study in Patients With End Stage Renal Disease / C. Zoccali, G. Tripepi, F. Mattace-Raso, F. Mallamaci, F. A. Benedetto et al. // *Hypertension.* – 2009. - № 54. – P. 818–824.

Надійшла до редакції 14.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011