

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО

**АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**АРХІВ КЛІНІЧНОЇ
ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ**

**ARCHIVES OF CLINICAL
AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Науково-практичний журнал
Заснований у жовтні 1992 року
(видається двічі на рік)

Том 22, № 2, 2013 р.

Редакційно-видавничий відділ
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головні редактори В.М. КАЗАКОВ, Ю.В. ДУМАНСЬКИЙ

Е.Ф. БАРИНОВ, В.К. ГРИНЬ, О.І. ДЯДИК, І.І. ЗІНКОВИЧ
С.К. ЄВТУШЕНКО, В.М. ЄЛЬСЬКИЙ, Б.Б. ІВНЄВ (*заступник головного редактора*),
О.І. МІМІНОШВІЛІ, Н.В. НАГОРНА, Т.І. ПАНОВА (*відповідальний секретар*),
О.В. СИНЯЧЕНКО (*заступник головного редактора*), В.М. СОКРУТ,
О.М. ТАЛАЛАЄНКО, О.А. УДОД, В.Я. УМАНСЬКИЙ, В.К. ЧАЙКА, В.І. ЧЕРНІЙ

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Г.В. БОНДАР (Донецьк), І.П. ВАКУЛЕНКО (Донецьк), Б.М. ВЕНЦЬКОВСЬКИЙ (Київ),
Ю.Л. ВОЛЯНСЬКИЙ (Харків), Ю.В. ВОРОНЕНКО (Київ), Т.Л. ЗЕФІРОВ (Казань),
В.А. КУЛЬЧИЦЬКИЙ (Мінськ), В.М. ЛОБАС (Донецьк), В.М. МОРОЗ (Вінниця),
В.Ф. МОСКАЛЕНКО (Київ), Л.В. НАЧЕВА (Кемерово), О.М. ОРДА (Київ),
Е.Г. ПЕДАЧЕНКО (Київ), Т.В. ПРОЦЕНКО (Донецьк), А.М. СЕРДЮК (Київ),
П.С. СЕРНЯК (Донецьк), Е.А. СТАТІНОВА (Донецьк), В.А. ТАБОЛІН (Москва),
М.І. ЯБЛУЧАНСЬКИЙ (Харків)

Літературний редактор О.Т. ДОРОХОВА
Відповідальний за випуск Т.І. ПАНОВА

Рекомендовано до видання Вченою радою Донецького національного медичного університету ім. М. Горького 4 вересня 2013 року

Свідоцтво про реєстрацію: серія КВ № 15888 - 436ОПР. Видано Міністерством юстиції України 02 листопада 2009 р.

Внесено в перелік наукових фахових видань України. Постанова ВАК України від 10 лютого 2010 р. №1-05/1

ЗАСНОВНИК І ВИДАВЕЦЬ ЖУРНАЛУ:

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО

АДРЕСА ВИДАВЦЯ ТА РЕДАКЦІЇ: 83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.
Тел. (0622) 344-41-42, 344-40-62, Факс (0622) 344-41-51
e-mail: archiv@dsmu.edu.ua

Архів клінічної та експериментальної медицини (ISSN 1605-9360)

Комп'ютерна верстка
Технічні секретарі А.С. ТОКАРЕВ, В.Л. КУРІЛОВ

Підписано до друку 11.09.2013. Тираж 500 прим. Формат 60×84 1/8. Облік.-вид. арк. 10.0.
Умови. друк. арк. 14,65. Зам. № 2031. Видруковано у типографії ТОВ "Цифрова типографія" на цифровому лазерному видавничому комплексі "XEROX DocuTech 6135". Св. про держреєстрацію серія АОО №10772 від 10.08.2007 р. м. Донецьк, вул. Челюскінців, 291а, 83121, Україна.
Ціна примірника 20 грн.

ОРИГИНАЛЬНИ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 577.112: [616.1: 616-008] - 07

*А.Е. Березин, А.А. Кремзер***ПРЕДСКАЗУЮЩАЯ ЦЕННОСТЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА КАК ИНДИКАТОРОВ ТЯЖЕСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА***Запорожский государственный медицинский университет, Украина*

Реферат. Целью исследования явилось изучение характера взаимосвязи между NT-pro-мозговым натрийуретическим пептидом и С-реактивным протеином, с одной стороны, и тяжестью и распространенностью коронарного атеросклероза, с другой, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса (New York Heart Association), развившейся вследствие ишемических причин в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что у стабильных больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза элевация NT-pro-мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного протеина может быть обусловлена тяжестью и распространенностью атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный протеин, диагностическое значение

К настоящему времени установлено, что мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и С-реактивный протеин (С-РП) являются индикаторами нейрогуморальной и провоспалительной активации, тесно ассоциированной с тяжестью миокардиальной дисфункции и вероятностью наступления кардиоваскулярных событий, включая фатальные, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) [13, 16, 23]. Вместе с тем, существуют и другие причины, модулирующие уровень МНУП и С-РП (сахарный диабет, атеросклероз, нефропатия, гипертрофия миокарда, острые коронарные синдромы, легочная гипертензия и т.п.), что, теоретически, может повлиять на характер интерпретации результатов измерения циркулирующего уровня этих биологических маркеров [2, 4, 10].

Целью исследования явилось изучение характера взаимосвязи между NT-pro-МНУП и С-РП, с одной стороны, и тяжестью и распространенностью коронарного атеросклероза, с другой, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса (ФК) (New York Heart Association), развившейся вследствие ишемических причин в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа.

М а т е р и а л и м е т о д ы

В исследование было включено 82 больных обоего пола с хронической сердечной недостаточностью II-III ФК, развившейся вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), а также 36 здоровых лиц. Критериями включения явились

ангиографически подтвержденное стенотическое поражение хотя бы одной коронарной артерии > 30% или наличие патологического зубца Q на ЭКГ в двух и более подтверждающих друг друга отведениях, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 30-55%, возраст старше 18 лет, синусовый ритм, подписанное информированное согласие об участии в исследовании. В качестве критериев исключения использовались I и IV ФК СН, ФВ ЛЖ менее 25%, фибрилляция или трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада II-III ст., имплантированный искусственный водитель ритма, проведенные процедуры реваскуляризации в течение 1 года до рандомизации, тяжелые соматические заболевания, оказывающие самостоятельное влияние на ближайший и отдаленный прогноз, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), неконтролируемая АГ, нестабильная стенокардия / острый коронарный синдром (ОКС) в момент скрининга, мозговой инсульт или субарахноидальное кровоизлияние в течение 1 года до рандомизации, беременность, инфекционные заболевания в течение 3 недель до рандомизации, хроническая печеночная недостаточность с элевацией уровня трансаминаз, более чем в 3 раза превышающем референсные значения локальной лаборатории, хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 440 мкмоль/л и/или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/мин/м², сахарный диабет, требующий проведения лечения препаратами инсулина, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) более 9,9% в момент рандомизации, известные онкологические заболевания, отсутствие возможности понять смысл информированного согласия, а также иные причины, которые, по мнению исследователей, затрудняли участие пациентов в этом исследовании.

Дизайн исследования: открытое, когортное, контролируемое испытание типа случай-контроль. Этические принципы.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям, в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатели | Здоровые лица (n=36) | Больные с хронической СН | | P | |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | В целом по группе (n=82) | Пациенты с СД (n=41) | | Пациенты без СД (n=41) |
| Возраст, лет | 57,60±2,10 | 63,55±1,99 | 63,55±1,99 | 64,07±1,85 | 0,694 |
| Мужчины | 24 (66,7%) | 58 (70,7%) | 58 (70,7%) | 31 (75,6%) | >0,10 |
| NYHA ФК СН | - | 2,49±0,12 | 2,49±0,12 | 2,58±0,11 | 0,330 |
| Продолжительность СН, годы | - | 4,18 (95% ДИ=2-12) | 4,18 (95% ДИ=2-12) | 3,1 (95% ДИ=1-7) | 0,068 |
| Продолжительность СД, годы | - | - | - | - | - |
| Артериальная гипертензия | - | 61 (74,4%) | 61 (74,4%) | 30 (63,8%) | >0,50 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 21,40±2,11 | 23,80±3,17 | 23,80±3,17 | 22,10±2,90 | >0,50 |
| АД сист., мм рт.ст. | 126,50±3,80 | 130,90±3,41 | 130,90±3,41 | 128,91±3,50 | >0,50 |
| ЧСС, уд.в 1 мин | 63,70±2,55 | 70,52±3,34 | 70,52±3,34 | 67,65±2,92 | 0,341 |
| ФВЛЖ, % | 69,30±1,80 | 42,80±0,76* | 42,80±0,76* | 42,69±0,95 | 0,850 |
| Gensini индекс | 0±0 | 56,90±12,80 | 56,90±12,80 | 52,10±9,90 | 0,598 |
| Vessel score индекс | - | 156±12,30 | 156±12,30 | 131±11,80 | <0,05 |
| Одна пораженная коронарная артерия | - | 26 (31,7%) | 8 (19,5%) | 18 (43,9%) | <0,05 |
| Две пораженные коронарные артерии | - | 28 (34,1%) | 13 (31,7%) | 15 (36,6%) | >0,5 |
| 3 и более | - | 28 (34,1%) | 20 (48,8%) | 8 (19,5%) | <0,05 |
| Креатинин, мкмоль/л | 67,93±5,10 | 86,53±6,95 | 86,74±7,84 | 85,40±5,20 | 0,884 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 4,4 (95% ДИ=3,9-5,2) | 5,9 (95% ДИ=4,9-8,7)* | 7,80 (95% ДИ=6,7-9,9) | 4,6 (95% ДИ=4,2-5,5) | 0,002 |
| HbA1c, % | 4,1 (95% ДИ=3,8-5,2) | 6,9 (95% ДИ=5,5-9,2) | 7,8 (95% ДИ=6,9-9,5) | 5,8 (95% ДИ=5,0-6,8) | 0,048 |
| ОХ, моль/л | 4,60±0,26 | 5,20±0,31* | 4,71±0,37 | 5,38±0,28 | 0,154 |
| С-РП, мг/л | 3,11±1,40 | 6,29±5,16 | 9,11±1,48 | 4,66±0,80 | 0,006 |
| NT-pro-MHNP, фмоль/л | 92,20±35,11 | 1214,08±788,45* | 1954,45±210,28 | 809,46±77,90 | 0,0001 |
| Ацетилсалициловая кислота | - | 82 (100%) | 41 (100%) | 41 (100%) | - |
| Петлевой диуретик | - | 82 (100%) | 41 (100%) | 41 (100%) | - |
| Статины | - | 61 (74,3%) | 36 (87,8%) | 25 (60,9%) | 0,012 |
| ИАПФ/АРА | - | 82 (100%) | 41 (100%) | 41 (100%) | - |
| beta-АБ | - | 67 (81,7%) | 28 (68,3%) | 39 (95,1%) | 0,014 |
| Спиринолактон | - | 12 (14,6%) | 7 (17,1%) | 5 (12,2%) | 0,120 |
| Метформин | - | - | 41 (100%) | - | - |

Примечания: P - критерий достоверности различий между подгруппами пациентов, * - достоверность различий (P<0,05) между средними значениями у здоровых лиц и пациентов с СН, СД - сахарный диабет 2 типа, ОХ - общий холестерин, ФК - функциональный класс, СН - сердечная недостаточность, ФВ - фракция выброса, ЛЖ - левый желудочек, HbA1c - гликозилированный гемоглобин, С-РП - С-реактивный протеин, ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина-2, АБ - адrenoблокаторы, МНУП - мозговой натрийуретический пептид

использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Оценка внутрисердечной кардиогемодинамики
Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу [19] на аппарате ACUSON X300 (SIEMENS, Германия) в В-режиме эхолокации из парастернальной, субкосталь-

Таблица 2. Взаимосвязь Vessel score индекса и Gensini score индекса с некоторыми клиническими, анамнестическими, кардиогемодинамическими, биохимическими характеристиками. Результаты пошагового регрессионного анализа

| Характеристики | Vessel score индекс | | | | Gensini score индекс | | | |
|----------------|------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------|
| | Для всей группы больных с хронической СН | | Для когорты больных с хронической СН и СД | | Для всей группы больных с хронической СН | | Для когорты больных с хронической СН и СД | |
| | R | P | R | P | R | P | R | P |
| Возраст | 0,280 | 0,059 | 0,292 | 0,077 | 0,213 | 0,079 | 0,204 | 0,055 |
| Мужской пол | 0,212 | 0,078 | 0,240 | 0,028 | 0,217 | 0,036 | 0,206 | 0,014 |
| NYHA Ф СН | 0,208 | 0,005 | 0,310 | 0,066 | 0,218 | 0,024 | 0,240 | 0,003 |
| ЧСС | 0,203 | 0,067 | 0,224 | 0,045 | 0,211 | 0,033 | 0,208 | 0,002 |
| ФВЛЖ | -0,392 | 0,004 | -0,388 | 0,028 | -0,365 | 0,019 | -0,390 | 0,007 |
| СД | 0,692 | 0,004 | - | - | 0,418 | 0,015 | - | - |
| С Ф | 0,421 | 0,002 | 0,482 | 0,005 | 0,412 | 0,002 | 0,418 | 0,001 |
| WMI | 0,458 | 0,005 | 0,452 | 0,026 | 0,448 | 0,006 | 0,450 | 0,003 |
| Гиперлипидемия | 0,252 | 0,026 | 0,264 | 0,029 | 0,227 | 0,014 | 0,310 | 0,006 |
| ОХ | 0,244 | 0,003 | 0,240 | 0,002 | 0,225 | 0,012 | 0,243 | 0,001 |
| Креатинин | 0,426 | 0,008 | 0,433 | 0,006 | 0,405 | 0,003 | 0,410 | 0,002 |
| NT-pro-MHUP | 0,454 | 0,006 | 0,508 | 0,046 | 0,446 | 0,008 | 0,490 | 0,007 |
| С-РП | 0,442 | 0,001 | 0,540 | 0,002 | 0,420 | 0,003 | 0,512 | 0,029 |

Примечания: СД - сахарный диабет 2-го типа, СН - сердечная недостаточность, R - коэффициент ранговой корреляции Спирмена, P - критерий достоверности различий, получен методом ANOVA с использованием точного критерия Фишера.

ной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Конечно диастолический и конечно систолический объёмы ЛЖ измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров [19]. ФВ ЛЖ и индексе регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивался в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [19].

Визуализация коронарных артерий

Визуализацию коронарных артерий проводили с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на томографе Somatom Volum Zoom (Siemens, Германия) в соответствии с рекомендациями American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology (2006) [4].

Оценка тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий оценивалось с помощью общепринятых Vessel Score индекса и Gensini score индекса [2]. Vessel Score индекс описывает тяжесть стеноза коронарных артерий при визуальной оценке количественных ангиограмм и определяется как уменьшение внутреннего диаметра артерии < или $\geq 50\%$ в каждом из просмотренных сегментов по сравнению с нормальным близлежащим сегментом. Vessel score индекс ранжируется в числовом диапазоне от 0 до 4 ед. Так, 0 ед. соответствует нормальным значениям индекса, 1 ед. отражает уменьшение внутреннего диаметра артерии < 50%, а значения индекса, равные 2 ед., 3 ед. и 4 ед. присваиваются сегментам со стенозом $\geq 50\%$ внутреннего диаметра в каждом из них для

одного, двух и трех сосудистых поражений, соответственно.

Кроме того, распространенность и тяжесть коронарного атеросклероза была оценена с помощью Gensini score индекса, который был рассчитан для каждого пациента [7]. В соответствии с этой системой оценки все стенозы эпикардиальных коронарных артерий ранжируются в следующем диапазоне взвешенных значений: 1 ед. – для стенозов 1-25% внутреннего диаметра, 2 ед. – для 26-50% стенозов, 4 ед. – для 51-75% стенозов, 8 ед. – для 76-90% стенозов, 16 ед. – 91-99% стенозов и 32 ед. – для окклюзии. Последующий подсчет суммарной величины индекса Gensini отражает тяжесть коронарного поражения не зависимо от локализации дефекта.

Для расчета индексов Vessel Score и Gensini score индексов мы использовали изображения сегментов коронарных артерий только хорошего и адекватного качества. Количество не оцененных сегментов не превышало 3,4% (n=9) от общего количества (n=264) и не влияло на конечные результаты исследования. Основными причинами появления изображений низкого качества в нашем исследовании были низкое заполнение контрастом и "шум" (n=5), а также артефакты вследствие дыхательных движений пациента (n=4).

Расчет величины скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была рассчитана по формуле MDRD-6 (Modified Diet Renal Disease) с использованием on-line калькулятора [12].

Измерение уровня гликозилированного гемоглобина

Уровень гликозилированного гемоглобина измерялся с помощью высокоэффективной жид-

костной хроматографии в соответствии с современными требованиями к минимизации пре- и интрааналитических ошибок (Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement, 2007).

Измерение содержания циркулирующего уровня NT-pro-MНУП и С-реактивного протеина

Образцы крови для последующего определения уровней NT-pro-MНУП отбирались непосредственно после верификации диагноза в утренние часы (7⁰⁰-8⁰⁰), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течении 3 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре не более -35°C. Содержание NT-pro-MНУП было измерено иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы Biomedica (Австрия). Измерение содержания С-реактивного пептида осуществлялось латекстурбидиметрическим методом с использованием наборов фирмы Roche Diagnostics (Швейцария) на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ "Statistica 6.0" (№АХХR12D833214FAN5). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием теста Лиллифора, а также критерия Шапиро-Уилка в случае объема выборки менее 50. Гипотезу о существовании различий между сформированными когортами больных в зависимости от группирующей переменной (сахарный диабет 2 типа) отклоняли после проверки гомогенности дисперсий с использованием теста Левена. При $p > 0,05$ когорты рассматривались как гомогенные. При необходимости проводилось нелинейное (логарифмическое) преобразование данных с целью восстановления гомогенности дисперсий. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от их типа распределения, определяли либо среднее (M) и стандартную ошибку (SR), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали U-критерий Манна-Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона или анализ дисперсии ANOVA. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Множественные сравнения значений параметров в динамике проводили методом Ньюмена-Кейлса. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, то использовали коэффициент корреляции R Спирмена. Оценка влияния факторов проводилась при помощи уни- и мультивариантного анализа. При необходимости использовали дисперсионный анализ для оценки межфакторного взаимодействия. Прогностические модели были построены с исполь-

зованием ROC-анализа. Результаты считались достоверными при величине $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью и задачами исследования каждому больному с хронической СН, соответствующего критериям включения/исключения, с верифицированным в соответствии с критериями IDF (2003) сахарным диабетом 2 типа был подобран пациент без этого заболевания в анамнезе. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Как видно из представленных данных, большинство включенных в исследование пациентов составляли мужчины (70,7%) в возрасте 57-69 лет (средний возраст $63,55 \pm 1,99$ лет) с АГ в анамнезе и продолжительностью хронической СН от 2 до 12 лет.

Все пациенты получали лечение петлевым диуретиком, ацетилсалициловой кислотой, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями ИАПФ, АРА. В 74,3% и 81,7% случаев, соответственно, пациенты получали дополнительно статины и beta-адреноблокаторы (преимущественно карведилол или бисопролол).

Контрольная группа была сформирована для получения референсных значений циркулирующих биологических маркеров. У обследованных больных по сравнению с когортой здоровых лиц наблюдались достоверно более высокие показатели плазменного содержания общего холестерина, NT-pro-MНУП и более низкие значения ФВ ЛЖ, глюкозы натощак, HbA1c при отсутствии возрастных и гендерных различий. При этом у больных с СН без сопутствующего СД, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдалось лишь повышение циркулирующего уровня NT-pro-MНУП, общего холестерина и снижение ФВ ЛЖ.

Сформированные когорты пациентов с СН в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа являлись однородными по всем признакам. Различия между когортами касались большей продолжительности анамнеза хронической СН, более высокого уровня глюкозы натощак, HbA1c, NT-pro-MНУП и С-РП для пациентов с документированным сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, у больных с СД 2 типа достоверно чаще встречались трех- и многососудистые поражения коронарных артерий, тогда как вовлечение в стенотический процесс одной артерии наблюдалось существенно реже, чем у больных без СД 2 типа. Это отразилось на величине Vessel score индекса, который у пациентов с СД имел более высокие значения. При этом достоверных различий между когортами пациентов с СН, в зависимости от наличия СД, по величине индекса Gensini зарегистрировано не было.

Необходимо отметить, что пациенты с СД достоверно чаще получали лечение статинами и реже - бета-адреноблокаторами, чем больные без сахарного диабета 2 типа. В качестве основного перорального антидиабетического лекарственного средства в когорте пациентов с документированным сахарным диабетом 2 типа использовался метформин в индивидуально подобранных дозах с целью достижения наиболее оптимальной концентрации HbA1c, не выходящей за декларируемый критериями исключения уровень.

Таблица 3. Основные факторы, оказывающие наибольшее влияние на Vessel score индекс и Gensini score индекс. Результаты мультивариантного анализа

| Варианты | Vessel score индекс | | Gensini score индекс | |
|----------------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | ОШ | 95% ДИ | ОШ | 95% ДИ |
| НУНА ФК СН | 1,02 | 0,69-1,82 | 1,01 | 0,56-1,46 |
| ФВЛЖ | 1,05 | 0,87-1,54 | 1,03 | 0,76-1,39 |
| Гиперлипидемия | 1,18 | 0,90-2,03 | 1,10 | 0,88-2,12 |
| СКФ | 1,77 | 0,92-3,05 | 1,52 | 0,90-2,87 |
| WMI | 1,82 | 1,00-3,20 | 1,46 | 0,96-2,90 |
| Креатинин | 1,70 | 0,96-4,00 | 1,47 | 0,92-3,45 |
| NT-pro-MHUP | 2,88 | 1,34-4,56 | 2,59 | 1,18-5,02 |
| С-РП | 3,02 | 1,40-5,20 | 2,90 | 1,27-5,80 |
| СД | 5,40 | 2,60-9,70 | 4,92 | 2,40-8,85 |

Примечание: ОШ - отношение шансов, ДИ доверительный интервал

При проведении регрессионного анализа оказалось, что в общей группе больных с хронической СН Vessel score индекс наиболее значимо коррелирует с наличием сахарного диабета 2 типа ($R=0,692$; $p=0,004$), WMI ($R=0,458$; $p=0,005$), циркулирующим уровнем NT-pro-MHUP ($R=0,454$; $p=0,006$), С-РП ($R=0,442$; $p=0,001$), концентрацией креатинина плазмы крови ($R=0,426$; $p=0,008$), СКФ ($R=0,421$; $p=0,002$), ФВЛЖ ($R=-0,392$; $p=0,004$), гиперлипидемией ($R=0,252$; $p=0,026$), уровнем общего холестерина плазмы ($R=0,244$; $p=0,003$) и НУНА ФК СН ($R=0,208$; $p=0,005$) (табл. 2). В свою очередь, Gensini score индекс в наибольшей мере коррелировал с WMI ($R=0,448$; $p=0,006$), циркулирующим уровнем NT-pro-MHUP ($R=0,446$; $p=0,008$), С-РП ($R=0,420$; $p=0,003$), наличием сахарного диабета 2 типа ($R=0,418$; $p=0,015$), СКФ ($R=0,412$; $p=0,002$), концентрацией креатинина плазмы крови ($R=0,405$; $p=0,003$), а также ФВЛЖ ($R=-0,365$; $p=0,019$).

При коррекции результатов анализа, в зависимости от наличия СД, оказалось, что интенсивность взаимосвязи для Vessel score индекса и Gensini score индекса наиболее существенно возрастает с С-РП ($R=0,54$; $p=0,002$ и $R=0,512$; $p=0,029$, соответственно) и циркулирующим уровнем NT-pro-MHUP ($R=0,508$; $p=0,046$ и $R=0,490$; $p=0,007$, соответственно). При этом Vessel score индекс, по сравнению с Gensini score индексом, продемонстрировал склонность к формированию связей, отличающихся большей силой. Коррекция в зависимости от возраста пациентов, муж-

ского пола, НУНА ФК СН, величины СКФ, наличия гиперлипидемии, АГ, назначаемых лекарственных средств не повлияла на результаты регрессионной модели.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что с индексами, описывающими распространенность и /или тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с документированной хронической СН ишемического генеза, в наибольшей степени ассоциируются наличие СД, тяжесть локальной контрактильной дисфункции, а также циркулирующие уровни NT-pro-MHUP и С-РП. В то же время, в когорте лиц с СД 2 типа именно последние биологические маркеры рассматриваются как наиболее вероятные кандидаты в группу предикторов тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий. Это предположение было подвергнуто проверке при проведении мультивариантного анализа, результаты которого представлены в таблице 3.

Таким образом, для всех групп больных с хронической СН ишемического генеза варианты СД 2 типа, уровень NT-pro-MHUP и С-РП обладали наибольшей ценностью как предикторы тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцененных по шкалам Vessel score и Gensini score.

Сопоставление предсказующей ценности концентраций NT-pro-MHUP и С-РП в отношении тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий когорте больных с СН ишемического генеза было проведено с помощью ROC-

Таблица 4. Сопоставление предсказующей ценности концентраций NT-pro-MHUP и С-РП в отношении тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий в когорте больных с СН ишемического генеза. Результаты ROC-анализа

| Показатели | Для всей группы больных | | Для пациентов с СД | |
|---------------------|-------------------------|----------|--------------------|----------|
| | NT-pro-MHUP | С-РП | NT-pro-MHUP | С-РП |
| Точка разделения | 812,2 фмоль/мл | 5,6 мг/л | 1272,45 фмоль/мл | 6,8 мг/л |
| AUC | 0,861 | 0,825 | 0,920 | 0,883 |
| Чувствительность, % | 78,6 | 80,2 | 82,4 | 80,6 |
| Специфичность, % | 72,3 | 70,7 | 74,2 | 66,3 |
| +LP | 2,84 | 2,74 | 3,19 | 2,39 |
| -LP | 0,296 | 0,28 | 0,24 | 0,29 |

Примечания: ROC - receive operation curve, AUC - area under curve (площадь под кривой), +LP - отношение правдоподобия позитивного результата, -LP отношение правдоподобия негативного результата

анализа (Receive Operation Curve) (табл. 4). Как видно из таблицы, при превышении точек разделения 812,2 фмоль/мл и 5,6 мг/л для NT-рго-МНУП и С-РП, соответственно, предсказывающая чувствительность и специфичность составляют 78,6% и 72,3%, соответственно, а также 80,2% и 70,7%, соответственно.

Вместе с тем, в когорте больных с СД 2 типа при более высоких точках разделения для этих биологических маркеров, равных 1272,45 фмоль/мл и 6,8 мг/л, удалось достичь более высоких показателей чувствительности, специфичности, а также позитивной прогностической ценности. С другой стороны, для С-РП изменение точки разделения в различных когортах больных не привело к существенному увеличению отношения правдоподобия негативного результата, тогда как для NT-рго-МНУП величина последнего даже несколько снизилась. Таким образом, для пациентов с СД 2 типа оба биологических маркера обладают достаточно высокой предсказывающей ценностью в отношении тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных хронической СН ишемического генеза (рис.).

Ранее ассоциация между NT-рго-МНУП и С-РП, с одной стороны, и ангиографическими признаками ИБС, с другой, была документирована в ряде исследований [11, 10]. Кроме того, были предприняты попытки использовать оба биологических маркера в качестве индикаторов глобального кардиоваскулярного риска, как в общей популяции, так и у пациентов с ИБС, СН, сахарным диабетом и другими заболеваниями [14]. В то же время, предсказывающая ценность элевации С-РП оказывалась наиболее значимой для пациентов с промежуточной величиной кардиоваскулярного риска [16]. В когортах лиц с высоким или очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий, таких как больных с хронической СН, измерение С-РП обычно не способствует уточнению величины глобального риска [21]. Тем не менее, элевация

С-РП рассматривается как предиктор возникновения ИБС и обладает высокой прогностической ценностью как индикатор риска наступления смертельного исхода [1, 15]. Кроме того, для многих больных с ИБС, независимо от наличия метаболических коморбидных состояний, включая сахарный диабет 2 типа, установлена взаимосвязь между концентрацией С-РП и выраженностью коронарного атеросклероза [20, 22]. Для циркулирующего уровня NT-рго-МНУП подобная взаимосвязь отмечалась не всегда, хотя наличие многих факторов риска атеросклероза обычно проявляют устойчивую корреляцию с концентрацией этого пептида [6, 24]. Ряд исследователей не склонны считать, что уровень NT-рго-МНУП позволяет достаточно корректно судить о выраженности атеросклероза любой локализации у пациентов без клинических проявлений пораженных органов-мишеней [25]. Тем не менее, существуют исследования, результаты которых противостоят этому мнению [8]. В любой ситуации, необходимо принять во внимание тот факт, что, кроме СН, существуют иные причины, приводящие к повышению концентрации NT-рго-МНУП, связанные как с повышением его продукции (атеросклероз, провоспалительная активация, оксидативный стресс), так и снижением почечного клиренса. При этом элевация NT-рго-МНУП, сохраняя свое прогностическое значение для различных популяций пациентов, включая лиц с СН, ИБС, сахарным диабетом 2 типа, может иметь некоторые ограничения в интерпретации своей диагностической ценности [26]. Последние касаются сопутствующей манифестной дисфункции ЛЖ, оказывающей непосредственное влияние на элевацию циркулирующего уровня NT-рго-МНУП, и представителей общей популяции без идентифицированных традиционных факторов риска [18]. В нашем исследовании мы установили, что содержание NT-рго-МНУП и С-РП в когорте стабильных больных с манифестной дисфункцией ЛЖ ишемической этиологии может ассоциироваться с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, особенно в популяции пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. При этом, вопреки ожиданию, тесной взаимосвязи между концентрацией NT-рго-МНУП и клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ обнаружено не было. Мы полагаем, что этот результат является следствием использования особых критериев включения/исключения в наше исследование, призванных идентифицировать пациентов в стабильном клиническом состоянии. Близкие данные были получены рядом авторов [3], которые установили, что NT-рго-МНУП превосходит С-РП как диагностический и прогностический предиктор в когорте больных с ангиографически подтвержденной стабильной ИБС без клинически манифестной СН. С другой стороны, было обнаружено, что элевация NT-рго-МНУП и С-РП лучше коррелирует с индексом распространенности атеросклеротического процесса Vessel score, чем индексом тяжести стенотического поражения Gensini score. По нашим данным, более высокая предсказывающая ценность элевации обо-

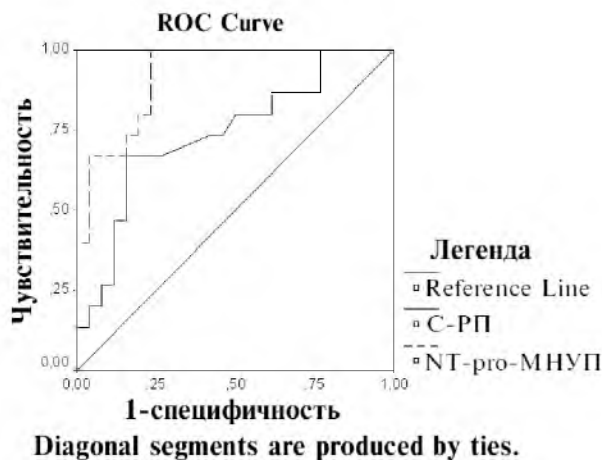


Рисунок. Диагностическая ценность элевации циркулирующего уровня NT-рго-МНУП и С-РП в отношении тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных хронической СН ишемического генеза при наличии сахарного диабета 2 типа. Результаты ROC-анализа

их маркеров в когорте больных с сахарным диабетом 2 типа, который чаще ассоциируется с трех- и многососудистым поражением коронарных артерий, может, в частности, быть обусловлена более тяжелой сегментарной контрактильной дисфункцией в этой группе пациентов. Действительно, между циркулирующими NT-pro-MHUP и C-РП, с одной стороны, и WMI, с другой, была обнаружена умеренная взаимосвязь. Таким образом, мы полагаем, что полученные данные подтверждают гипотезу о том, что у стабильных больных с хронической СН ишемического генеза элевация NT-pro-MHUP и C-РП может быть обусловлена тяжестью и распространенностью атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Таким образом, в общей группе обследованных больных с хронической СН распространенность коронарного атеросклероза, оцененная по величине Vessel score индекса, наиболее значимо коррелирует с наличием сахарного диабета 2 типа ($R=0,692$; $p=0,004$), WMI ($R=0,458$; $p=0,005$), циркулирующим уровнем NT-pro-MHUP ($R=0,454$; $p=0,006$), C-РП ($R=0,442$; $p=0,001$), концентрацией креатинина плазмы крови ($R=0,426$; $p=0,008$), СКФ ($R=0,421$; $p=0,002$), ФВ ЛЖ ($R=-0,392$; $p=0,004$), гиперлипидемией ($R=0,252$; $p=0,026$), уровнем общего холестерина плазмы ($R=0,244$; $p=0,003$) и NYHA ФК СН ($R=0,208$; $p=0,005$).

Тяжесть коронарного атеросклероза у обследованных пациентов, измеренная как Gensini score индекс, в наибольшей мере коррелировала с WMI ($R=0,448$; $p=0,006$), циркулирующим уровнем NT-pro-MHUP ($R=0,446$; $p=0,008$), C-РП ($R=0,420$; $p=0,003$), наличием сахарного диабета 2 типа ($R=0,418$; $p=0,015$), СКФ ($R=0,412$; $p=0,002$), концентрацией креатинина плазмы крови ($R=0,405$; $p=0,003$), а также ФВ ЛЖ ($R=-0,365$; $p=0,019$).

Для всех групп больных с хронической СН ишемического генеза варианты СД 2 типа (ОШ=5,40; 95% ДИ=2,60-9,70 и ОШ=4,92; 95% ДИ=2,40-8,85, соответственно), уровень NT-pro-MHUP (ОШ=2,88; 95% ДИ=1,34-4,56 и ОШ=2,59; 95% ДИ=1,18-5,02, соответственно) и C-РП (ОШ=3,02; 95% ДИ=1,40-5,20 и ОШ=2,90; 95% ДИ=1,27-5,80, соответственно) обладали наибольшей ценностью как предикторы тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцененных по шкалам Vessel score и Gensini score.

При превышении точек разделения для плазменных концентраций NT-pro-MHUP и C-РП, равных 812,2 фмоль/мл и 5,6 мг/л, соответственно, предсказующая чувствительность и специфичность этих биологических маркеров как индикаторов распространенности и тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с хронической СН при наличии сахарного диабета 2 типа составляют 78,6% и 72,3%, соответственно, а также 80,2% и 70,7%, соответственно.

Конфликт интересов: не декларируется

A.E. Berezin, A.A. Kremser

Predictive Value of Brain Natriuretic Peptide and C-reactive Protein as Indicators of Coronary Atherosclerosis Severity in Patients with Symptomatic Heart Failure Due to Ischemic Reason Depending on Diabetes Mellitus

The aim of the study was to investigate the nature of the relationship between NT-pro-BNP and C-RP on the one hand and severity and prevalence of coronary atherosclerosis on the other in patients with chronic heart failure due to ischemic reason depending on diabetes mellitus. In conclusion, we noted that the data support the hypothesis that in stable patients with chronic ischemic heart failure elevation of NT-pro-BNP and C-RP may be due to the severity and prevalence of coronary arteries atherosclerosis (Arch. Clin. Med. — 2013. — Vol.22, №2. — P.147-154).

Key words: heart failure, ischemic heart disease, coronary atherosclerosis, brain natriuretic peptide, C-reactive protein, diagnostic value

О.Є. Березін, О.О. Кремсер

Передбачувальна цінність мозкового натрійуретичного пептиду і С-реактивного протеїну як індикаторів тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій у пацієнтів з маніфестною серцевою недостатністю ішемічного генезу залежно від наявності цукрового діабету 2 типу

Метою дослідження було вивчення характеру взаємозв'язку між NT-pro-мозковим натрійуретичним пептидом і С-реактивним протеїном з одного боку і вагою і поширеністю коронарного атеросклерозу з іншого у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю II-III функціонального класу (New York Heart Association), що розвинулася внаслідок ішемічних причин в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. Отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що у стабільних хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу елевация NT-pro-мозкового натрійуретичного пептиду і С-реактивного протеїну може бути обумовлена тяжкістю та поширеністю атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях (Арх. клін. експ. мед. — 2013. — Т. 22, №2. — С.147-154).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Auer J. C-reactive protein and coronary artery disease / J. Auer, R. Berent, E. Lassnig [et al.] // Jpn. Heart J. — 2002. — No. 43. — P. 607-619.
2. Berezin A.E. Prognostic value of biological markers in myocardial infarction patients / A.E. Berezin, T.A. Samura // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. — 2013. — Vol. 21 Issue 2. — P. 142-150.
3. Bluemke D.A. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young / D.A. Bluemke, S. Achenbach, M. Budoff, T.C. Gerber, B. Gersh, L.D. Hillis, W.G. Hundley, W.J. Manning, B.F. Printz, M.

- Stuber, P.K. Woodard // *Circulation*. – 2008. – No. 118. – P. 586-606.
4. Bode E. Risk stratification in stable coronary artery disease: superiority of N-terminal pro B-type natriuretic peptide over high-sensitivity C-reactive protein, gamma-glutamyl transferase, and traditional risk factors / E. Bode, T. Wuppinger, T. Bode, H. Alber, H. Ulmer, O. Pachinger, J. Mair // *Coron. Artery Dis.* – 2012. – No. 23(2). – P. 91-97.
 5. Budoff M.J. Intervention AHACoCIa, Intervention AHACoCra, American Heart Association Committee on Cardiac Imaging CoCC. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology / M.J. Budoff, S. Achenbach, R.S. Blumenthal, J.J. Carr, J.G. Goldin, P. Greenland, A.D. Guerci, J.A.C. Lima, D.J. Rader, G.D. Rubin, L.J. Shaw, S.E. Wiegers // *Circulation*. – 2006. – No. 114. – P. 1761-1791.
 6. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. – 2007. – No. 50. – P. 2042-2043.
 7. Fang Z. Association of NT-proBNP and Multiple Biomarkers with Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Diabetic and Pre-Diabetic Chinese Patients / Z. Fang, L. Zhou, Y. Bao, W. Ding, H. Shi [et al.] // *PLoS*. – 2011. – No. 6(8): e22563.
 8. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease / G.G. Gensini // *Am. J. Cardiol*, – 1983. – No. 51. – P. 606.
 9. Goetze J.P. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia / J.P. Goetze, C. Christoffersen, M. Perko, H. Arendrup, J.F. Rehfeld [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – No. 17. – P. 1105-1107.
 10. Gopal D.J. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease / D.J. Gopal, M.N. Iqbal, A. Maisel // *Postgrad. Med.* – 2011. – No. 123(6). – P. 102-113.
 11. Haverkate F. For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina / F. Haverkate, S.G. Thompson, S.D.M. Pyke, J.R. Gallimore, M.B. Pepys // *Lancet*. – 1997. – No. 349. – P. 462-466.
 12. Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J., Meilahn E.N. For the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten, E.N. Meilahn // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – No. 144. – P. 537-547.
 13. Levey A.S. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine / A.S. Levey, T. Greene, J.W. Kusek [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – No. 11. – P. 155 p.
 14. Palazzuoli A., Antonelli G., Quatrini I., Nuti R. Natriuretic peptides in heart failure: where we are, where we are going / A. Palazzuoli, G. Antonelli, I. Quatrini, R. Nuti // *Intern. Emerg. Med.* 2011. – No. 6(1). – P. 63-68.
 15. Pfützner A. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus / A. Pfützner, T. Forst // *Diabetes Technol. Ther.* – 2006. – No. 8. – P. 28-36.
 16. Pu L.J. Value of serum glycosylated albumin and high-sensitivity C-reactive protein levels in the prediction of presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes / L.J. Pu, L. Lu, X.W. Xu [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – No. 5. – P. 27 p.
 17. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus / P.M. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – No. 49(21). – P. 2129-38.
 18. Romano S. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides / S. Romano, M.M. Di, S. Fratini [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – No. 9. – P. 89-94.
 19. Sattar N. NT-proBNP is associated with coronary heart disease risk in healthy older women but fails to enhance prediction beyond established risk factors: Results from the British Women's Heart and Health Study / N. Sattar, P. Welsh, N. Sarwar, J. Danesh, E. Di Angelantonio [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – No. 209. – P. 295-299.
 20. Schiller N.B. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – No. 2. – P. 358-367.
 21. Shahid H.S. Serum high-sensitivity C-reactive Protein and Lipoprotein(a) Levels: A comparison between Diabetic and Non-diabetic Patients with Coronary Artery Disease / H.S. Shahid, M.I. Kurdi, A.A. Zohair // *Med. J. Malaysia*. – 2011. – No. 66 (2). – P. 113-116.
 22. Thomas A. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice / A. Thomas, T.A. Pearson, G.A. Mensah [et al.] // *Circulation*. – 2003. – No. 107. – P. 499-511.
 23. Ulucay A. The Relationship Between Plasma C-Reactive Protein Levels and Presence and Severity of Coronary Stenosis in Patients With Stable Angina / A. Ulucay, R. Demirbag, R. Yilmaz, D. Unlu, M. Gur, S. Selek, H. Celik // *Angiology*. – 2008. – No. 58 (6). – P. 657-662.
 24. Wang T.J. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – No. 350(7). – P. 655-663.
 25. Weber M. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris / M. Weber, T. Dill, R. Arnold, M. Rau, O. Ekinci [et al.] // *Am Heart J.* – 2004. – No. 148. – P. 612-620.
 26. Wilkins J.T. Biomarkers for Coronary Heart Disease Clinical Risk Prediction: A Critical Appraisal / J.T. Wilkins J.T., D.M. Lloyd-Jones // *Prev. Cardiol.* – 2010. – No. 13. – P. 160-165.
 27. Zethelius B. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes / B. Zethelius, L. Berglund, J. Sundstrom, E. Ingelsson, S. Basu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – No. 358. – P. 2107-2116.

Надійшла до редакції: 10.12.12 р.