

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ – Обстежено 107 хворих (82 жінки і 25 чоловіків) з ХСН та проявами анемічного синдрому (АС) зі збереженою ФВ ЛШ (>45 %) та 102 пацієнти (79 жінок та 23 чоловіки) зі зниженою ФВ ЛШ (<45 %). Хворих основно групи було поділено на підгрупи залежно від функціонального класу (ФК) за NYHA. Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН II-IV ФК без АС. Контрольну групу представили 30 осіб (8 чоловіків та 22 жінки) без патології серцево-судинної системи. Всі групи дослідження були співставлені за віком та статтю. Анемію діагностували при зниженні гемоглобіну (Hb) крові нижче 120 г/л. АС ускладнює перебіг ХСН у хворих похилого віку і сприяє маніфестації. Виявлено негативний кореляційний зв'язок ($r=-0,53$) між рівнем Hb крові і NT-pro BNP у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. NT-pro BNP є маркером тяжкості ХСН. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок ($r=+0,58$) між рівнем NT-pro BNP і ФК ХСН. Концентрація NT-pro BNP є маркером діастолічних розладів у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція NT-pro BNP. Концентрація NT-pro BNP є достовірним прогностичним фактором подальших клінічних наслідків, передвісником ризику смерті і повторних госпіталізацій у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРЕДЕЛЕНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРОЯВЛЕНИЯМИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА – Обследовано 107 больных пожилого возраста (82 женщины и 25 мужчин) с ХСН и проявлениями анемического синдрома (АС) с сохраненной ФВ ЛЖ (>45 %) и 102 пациента (79 женщин и 23 мужчины) со сниженной ФВ ЛЖ (<45 %). Больные основной группы были распределены на подгруппы в зависимости от функционального класса (ФК) по NYHA. Группу сравнения составили 34 больных (10 мужчин и 24 женщины) с ХСН II-IV ФК без АС. Контрольную группу – 30 лиц (8 мужчин и 22 женщины) без патологии сердечно-сосудистой системы. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Анемию диагностировали при снижении гемоглобина (Hb) крови ниже 120 г/л. АС осложняет течение ХСН у больных пожилого возраста и способствует ее манифестации. Определена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,53$) между уровнем Hb крови и NT-proBNP. NT-proBNP является маркером тяжести ХСН. Определена положительная корреляционная связь ($r=+0,58$) между уровнем NT-proBNP и ФК ХСН. Концентрация NT-proBNP – это маркер диастолических расстройств. С повышением диастолического давления в полости ЛЖ возрастает секреция NT-pro BNP. Концентрация NT-pro BNP является достоверным прогностическим фактором дальнейших клинических последствий, предвестником риска смерти и повторных госпитализаций у больных пожилого возраста с ХСН и проявлениями АС.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF DEFINING OF CEREBRAL SODIUM-URETIC PEPTIDE IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CHRONIC HEART FAILURE AND MANIFESTATIONS OF ANEMIA SYNDROME – 107 patients (82 females and 25 males) with chronic heart failure (CHF) and manifestations of anemia syndrome (AS) with preserved ejection fraction of left ventricle (EF LV) (>45 %) and 102 patients (79 females and 23 males) with decreased EF LV (<45 %) were examined. Patients of the

main group were divided into subgroups depending on functional class (FC) by NYHA. A group of comparison consisted of 34 elderly patients (10 males and 24 females) with CHF II-IV FC without AS. Control group consisted of 30 persons (8 males and 22 females) without pathology of cardio-vascular system. All groups under investigation were matched by age and gender. Anemia was diagnosed if Hb level was less than 120 g/l. AS complicates CHF course in elderly patients and encourages its manifestations. A negative correlative link ($r=-0,53$) between Hb level and NT-pro BNP in elderly patients with CHF and AS manifestations is revealed. NT-pro BNP is a marker of CHF severity. A positive correlative link ($r=+0,58$) between NT-pro BNP and FC of CHF was revealed. Concentration of NT-pro BNP is a marker of diastolic disorders in elderly patients with CHF and AS manifestations. Together with the growth of diastolic pressure in the LV cavity secretion of NT-pro BNP grows. Concentration of NT-pro BNP is a reliable prognostic factor of the further clinical consequences, precursor of death risk and repeated hospitalizations in elderly patients with CHF and AS manifestations.

Ключові слова: натрійуретичний пептид, хронічна серцева недостатність, анемічний синдром.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром.

Key words: sodium-uretic peptide, chronic heart failure, anemia syndrome.

ВСТУП Протягом останнього десятиріччя в усьому світі зберігається стала тенденція до зростання кількості хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Це пов'язано з універсальною демографічною тенденцією до постаріння населення зі збільшенням тривалості життя [3, 4, 5, 11]. Незважаючи на те, що розроблено ефективні стандарти базисно терапі ХСН, існують стани, які потенціюють розвиток та ускладнення перебігу ХСН. Серед них значне місце посідає анемічний синдром (АС).

За даними багаточисельних (ELITE-2, SOLVD) і епідеміологічних (CROMIE N, м. ALBERTA, Канада) досліджень АС зустрічається у 14-79 % хворих з ХСН [2, 9]. Його частота зростає зі збільшенням функціонального класу (ФК) ХСН, а його вираженість тісно пов'язана з тяжкістю клінічних проявів і ризиком смерті таких пацієнтів.

З метою діагностики ХСН корисним є тест визначення таких натрійуретичних пептидів (НУП), як фізіологічно активного гормону BNP і неактивного N-термінального пептиду (NT-pro BNP), який сьогодні широко використовують в клінічній практиці та наукових дослідженнях в усьому світі [1, 6, 7, 10]. Даний тест включено до більшості національних та міжнародних рекомендацій по веденню пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Визначення НУП підвищує ефективність діагностики та лікування пацієнтів з даним захворюванням, а самі НУП є важливими прогностичними біомаркерами СН.

Однак у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС діагностична і прогностична цінність визначення НУП на сьогодні не з'ясована.

Метою дослідження стало вивчення змін рівня NT-pro BNP в плазмі крові пацієнтів похилого віку з ХСН та проявами АС і визначення х діагностичного та прогностичного значення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Основну групу представили 107 хворих (76 жінок і 31 чоловік), які мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ >45 %) та 102 пацієнти (79 жінок та 23 чоловіки) зі зниженою ФВ ЛШ (<45 %). Середній вік хворих зі збереженою ФВ складав ($M \pm s$) ($66,9 \pm 4,9$) років, зі зниженою ФВ – ($67,2 \pm 5,4$) років. Середня тривалість захворювання дорівнювала ($7,08 \pm 2,01$) і ($7,15 \pm 1,90$) років відповідно. Хворих основної групи було поділено на підгрупи залежно від ФК і ознак ХСН за класифікацією NYHA.

Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45 %) без АС.

Контрольну групу представили 30 осіб (8 чоловіків та 22 жінки) без патології серцево-судинної системи. Всі групи дослідження (основна, контрольна і група порівняння) були порівняними за віком ($p > 0,10$ за дисперсійним аналізом ANOVA) та статтю ($p > 0,90$ за критерієм χ^2 пацієнтів).

Із дослідження було виключено хворих з анемією, передуючою ХСН, анемією, зумовленою гемодилуцією, хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії, гострим коронарним синдромом, первинною легеневою гіпертензією, хронічною хворобою нирок, нирковою недостатністю, патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень, аутоімунними захворюваннями.

Проводили ретельний анамнез захворювання, клініко-об'єктивне обстеження хворих, рентгенографію ОГК, загальний аналіз крові, визначали швидкість клубочкової фільтрації. Анемію діагностували при зниженні концентрації гемоглобіну (Hb) в венозній крові нижче 120 г/л. Діагностику ХСН проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [8]. Функціональний стан пацієнтів оцінювали за клінічними критеріями NYHA на підставі скарг, даних об'єктивного огляду і проби з дистанційною ходьбою. Тест із шестихвилинною ходьбою (ТШХ) проводили кожному хворому з ХСН двічі з інтервалом 4-5 год для уточнення дистанції і визначення відтворюваності. Стан хворих, які здатні за 6 хв здолати від 300 до 425 м відповідав помірній ХСН (II ФК), від 150 до 300 м – середній ХСН (III ФК), менше 150 м – тяжкій ХСН (IV ФК).

ЕхоКГ і ДехоКГ виконували на апараті HDI-1500 "PHILIPS". Діастолічну функцію ЛШ визначали за даними трансмітрального діастолічного потоку та потоку в легеневиц венах. Оцінювали здатність ЛШ до розслаблення та зниження його податливості. Заключний висновок про стан діастолічного наповнення ЛШ робили з урахуванням розмірів ЛШ, лівого передсердя (ЛП) і ФВ ЛШ.

Згідно з рекомендаціями С.Р. Appleton і співавт., хворих розподіляли на три групи залежно від типу

порушень діастолічної функції ЛШ (порушення релаксації, псевдонормальний і рестриктивний) [12].

Концентрацію NT-pro BNP в плазмі крові визначали за допомогою кількісного імуноферментного методу. Використовували реактив Biomedica (Австрія). Дослідження проводили на автоматі Chem Well 2900 (Awareness Technology, США) в умовах клініки Медіком Кривбас. Калібрувальна крива, за якою визначали результати виміру зразків, будувалась на основі результатів виміру стандартів. За нормальний приймали рівень концентрації NT-pro BNP нижчий за 200 фмоль/мл. Рівень NT-pro BNP 200-350 фмоль/мл відносили до "сірої зони". Діагностичний рівень складала значення NT-pro BNP більше 350 фмоль/мл.

Аналіз отриманих даних проводили із застосуванням методів біостатистики за допомогою пакету програм прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v.6.1. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичні характеристики кількісних ознак представлено як середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (s). Для порівняння з контрольною групою і групою порівняння використовували критерій Даннета, для попарного порівняння середніх величин – критерій Стьюдента і Дункана; відносних величин – критерій Хі-квадрат χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

Дані дослідження свідчать, що у пацієнтів похилого віку з ХСН та проявами АС рівень NT-pro BNP був достовірно вищим, до ($p < 0,001$), порівняно з даним показником в контрольній групі. Характерною була тенденція ($p > 0,20$) до зростання рівня NT-pro BNP від II до III ФК ХСН. Статистично значуще підвищення показника спостерігалось у хворих з IV ФК ХСН та проявами АС як зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ. Значення NT-pro BNP у цих хворих становили ($615,5 \pm 275,4$) і ($648,8 \pm 280,3$) фмоль/мл відповідно ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ порівняно з II ФК ХСН). Виявлено тісний кореляційний зв'язок ($r = +0,58$; $p < 0,001$) між рівнем NT-pro BNP і ФК ХСН. Отже, у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС рівень NT-pro BNP можна використовувати для оцінки тяжкості захворювання і об'єктивізації ФК ХСН.

Такий зв'язок між рівнем NT-pro BNP і ФК ХСН був найбільш виражений при зниженні концентрації Hb менше 100 г/л. В групі порівняння середній рівень NT-pro BNP складав ($464,0 \pm 115,8$) фмоль/мл. При цьому найнижчі значення цього показника мали хворі з II ФК ХСН – ($365,1 \pm 89,7$) фмоль/мл. Найбільші значення NT-pro BNP серед хворих з ХСН без АС зареєстровано при IV ФК ХСН. Вони склали ($591,3 \pm 142,3$) фмоль/мл ($p < 0,01$ порівняно з II і III ФК ХСН).

У хворих із ХСН та проявами АС зі зниженою ФВ ЛШ порівняно зі значенням даного показника у хворих зі збереженою ФВ ЛШ і відповідним ФК ХСН, спостерігалася лише тенденція до зростання рівня NT-pro BNP ($p < 0,10$ при II і III ФК, $p > 0,60$ – при IV ФК). Тобто не виявлено суттєво різниці між значеннями NT-pro BNP залежно від ФВ ЛШ при відповідному ФК ХСН. Це підтверджується да-

ними про те, що рівень натрійуретичного пептиду відтворює стан напруження серцевої стінки, а не його скоротливість. Тому у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС рівень NT-pro BNP не може бути використаним для диференціювання систолічно та діастолічно дисфункції ЛШ. Але в цілому між групами показники відрізнялись достовірно ($487,2 \pm 206,9$ проти $569,3 \pm 255,9$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що рівень NT-pro BNP може бути маркером тяжкості ХСН з проявами АС.

Тест 6-ти хвилинно ходьби (ТШХ) дозволяє надати інтегральну характеристику з урахуванням функції стану серця та працездатності людини [11]. Однак на сьогодні в літературі недостатньо даних про відповідність ФК ХСН та дистанції 6-ти хвилинно ходьби серед хворих із ХСН та проявами анемічного синдрому. Толерантність до фізичного навантаження у хворих основно групи (рис.1), порівняно з даним показником в контрольній групі, достовірно була нижчою. Так дистанція 6-ти хвилинно ходьби у хворих зі збереженою ФВ ЛШ в середньому по групі складала ($275,3 \pm 47,1$) м проти ($599,3 \pm 115,2$) м у пацієнтів контрольної групи. При зниженій ФВ ЛШ цей показник мав середнє значення по групі – ($217,4 \pm 43,3$) м. Порівняно зі значеннями показника в групі порівняння, у хворих основно групи з відповідним ФК ХСН спостерігалась тенденція до зниження такого по мірі прогресування тяжкості серцевої недостатності. У хворих, з рівнем Hb в межах 101-120 г/л, порівняно з хворими групи порівняння, значення ТШХ мало тенденцію до зниження. Хворі з рівнем Hb 80-100 г/л, які складали переважно IV ФК ХСН, мали достовірно менший показник ТШХ ($131,3 \pm 55,1$) м проти ($275,1 \pm 45,1$) м при збереженій ФВ ЛШ та ($127,2 \pm 62,7$) м проти ($275,1 \pm 45,1$) м при зниженій ФВ. Ці дані співпадають з даними Г.П. Арутюнова, який показав, що при ХСН III ФК в поєднанні з анемією толерантність до фізичного навантаження зменшується майже вдвічі порівняно з хворими без анемії і становить (271 ± 17) м.

Був проведений кореляційний аналіз між показником NT-pro BNP та дистанцією, яку долали хворі з ХСН та АС за 6 хв. У хворих похилого віку з ХСН та рівнем Hb 101 г/л і більше мав місце негативний кореляційний зв'язок, що дорівнював $r = -0,63$ ($p < 0,05$). У хворих з рівнем Hb 80-100 кореляційний зв'язок був більш виражений та становив $r = -0,84$ ($p < 0,05$). Таким чином, толерантність до фізичного навантаження у хворих із ХСН значно менша при наявності АС та корелює з більш високими плазмовими концентраціями NT-pro BNP. Такий зв'язок є більш вираженим при зниженні рівня Hb нижче 100 г/л.

Виявлено чітку залежність тяжкості діастолічної дисфункції з підвищеними рівнями NT-pro BNP (рис. 2). Оскільки зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція мозкового натрійуретичного гормону, це вказує на те, що рівень NT-pro BNP достовірно відображає тяжкість наявних діастолічних розладів у пацієнтів із ХСН та проявами АС.

У 86,7 % практично здорових пацієнтів рівень NT-pro BNP знаходився в межах 210-310 фмоль/мл. ЮЛП макс у цих пацієнтів становив 27-32 мл/м². Отже, у більшості здорових людей похилого віку було збільшення максимальних об'ємів ЛП, що пов'язано з діастолічною дисфункцією (ДД) ЛШ. Такий тип діастолічного наповнення ЛШ у здорових людей похилого віку можна розцінювати як адаптивний тип діастолічного наповнення ЛШ, зумовлений віковими змінами.

У групі порівняння при порушенні діастолічної функції ЛШ спостерігалось достовірне збільшення значень NT-pro BNP порівняно з даним показником в контрольній групі. При порушенні релаксації ЛШ хворі з ХСН без анемії мали значення N-термінального пептиду в межах 300-480 фмоль/мл. При псевдонормальному і рестриктивному типах ДД ЛШ цей показник знаходився в межах 360-640 і 585-690 фмоль/мл відповідно. Як у хворих зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ зареєстровано достовірне збільшення NT-pro BNP по мірі прогресування ДД ЛШ від порушення релаксації до ре-

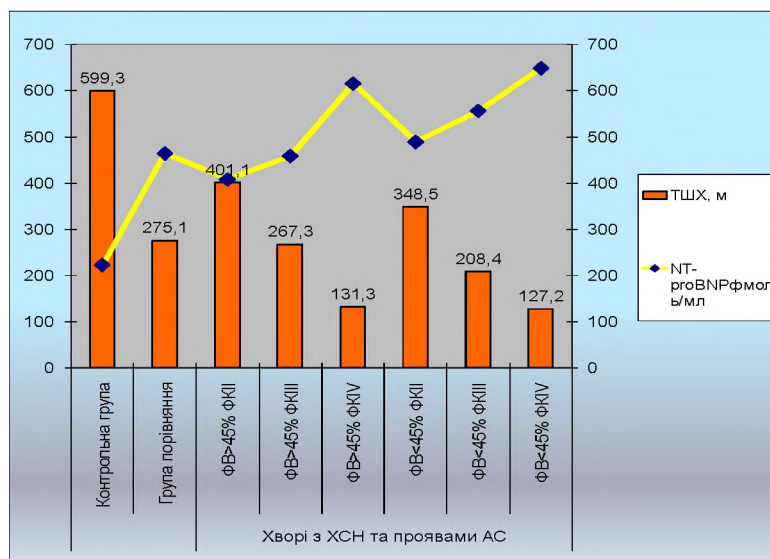


Рис. 1. Рівень NT-pro BNP та дистанція 6-ти хвилинно ходьби.

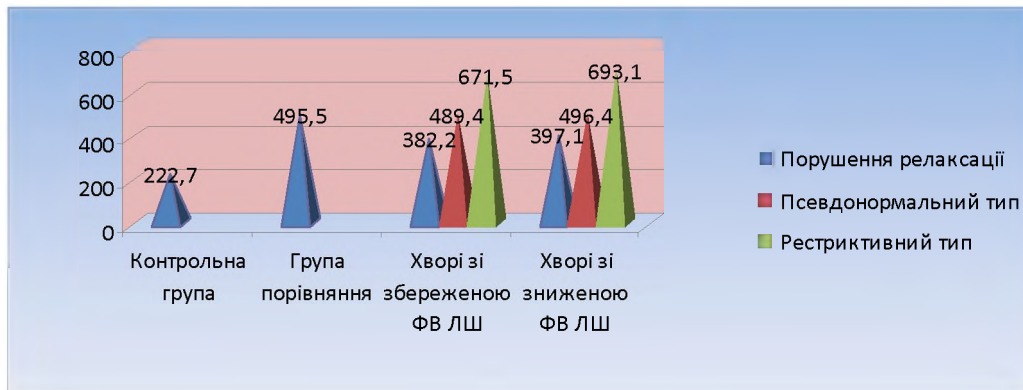


Рис. 2. Рівень NT-pro BNP на тлі діастолічно дисфункції лівого шлуночка.

стриктивного типу трансмітрального потоку ($p < 0,05-0,001$). Таким чином, тяжкість ДД тісно корелює ($r = +0,64$; $p < 0,01$) з підвищеними концентраціями NT-pro BNP.

Слід зазначити, що на значення NT-pro BNP суттєво впливає наявність анемії у хворих основної групи. Порівняно зі значеннями даного показника у хворих із ХСН без анемії, у хворих основної групи при збереженій ФВ ЛШ спостерігалась тенденція до збільшення показника, а при зниженій

ФВ ЛШ і II-III ФК ХСН достовірно його збільшення ($p < 0,05-0,01$). У хворих основної групи з рівнем Hb в межах 100-120 г/л зареєстровано тенденцію до зростання NT-pro BNP. Найбільш виразне підвищення NT-pro BNP зареєстровано серед хворих з рівнем Hb в межах 80-100 г/л. Так, значення даного показника у хворих із рівнем Hb 80-100 г/л при збереженій та при зниженій ФВ ЛШ складав відповідно ($615,5 \pm 275,4$) і ($648,8 \pm 280,3$) фмоль/мл (рис. 3).

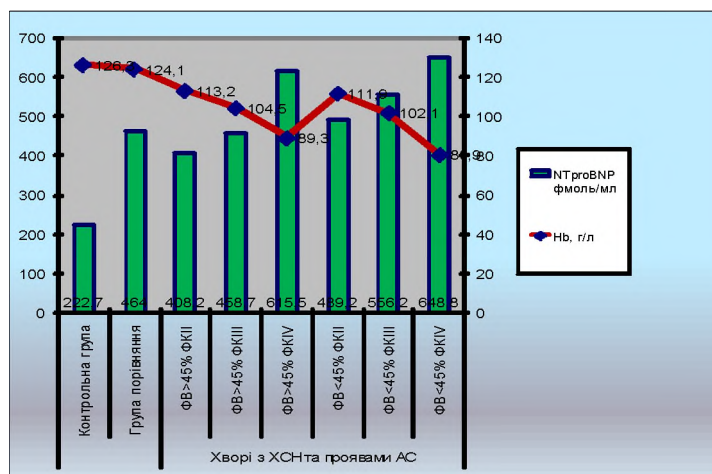


Рис. 3. Рівень NT-pro BNP і рівень гемоглобіну у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС.

Таким чином, виявлено залежність NT-pro BNP від рівня гемоглобіну, яка виражалась в негативному кореляційному зв'язку ($r = -0,53$; $p < 0,001$).

На момент виписки із стаціонару пацієнтам повторно проводили визначення NT-pro BNP. У 21 хворого похилого віку з IV ФК ХСН та проявами АС зі зниженою ФВ ЛШ зареєстровано недостатнє зниження N-термінального фрагменту pro BNP. Рівень NT-pro BNP знизився менше ніж на 20%. Проспективний аналіз показав, що ці пацієнти померли протягом 2 років.

Можна зробити висновок, що визначення НУП надає додаткову інформацію стосовно коротко- та довгострокового прогнозу ХСН у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Цілком зрозуміло, що чим вищий рівень НУП, тим тяжчий перебіг ХСН і тим

гірший найближчий і віддалений прогноз. На підставі визначення НУП можна приймати рішення стосовно необхідності госпіталізації пацієнта в стаціонар та можливості його виписки із стаціонару.

NT-pro BNP є важливим доповненням до клінічних даних, що дозволяє покращити діагностику ХСН з проявами АС на первинному етапі обстеження і вибрати правильну тактику ведення пацієнта.

Отже, NT-pro BNP є кількісним біомаркером серцево недостатності (СН) у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС, що визначається в плазмі крові. N-термінальний фрагмент pro BNP є надійним маркером діагностики СН у даної категорії хворих. Його визначення дозволяє своєчасно оцінити найближчий та віддалений прогноз.

ВИСНОВКИ 1. Визначення NT-pro BNP є доцільним тестом для скринінгу асимптоматичних пацієнтів на предмет лівошлуночково дисфункції серед осіб похилого віку. Оптимальним показником для виключення серцево недостатності є рівень NT-pro BNP < 200 фмоль/мл.

2. Анемічний синдром ускладнює перебіг ХСН у хворих похилого віку і сприяє маніфестації. Виявлено негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,53$) між рівнем гемоглобіну крові і NT-pro BNP у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС.

3. NT-pro BNP є маркером тяжкості ХСН з проявами АС у хворих похилого віку. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,58$) між рівнем NT-pro BNP і функціональним класом ХСН.

4. Концентрація NT-pro BNP є маркером діастолічних розладів у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція NT-pro BNP.

5. Концентрація НУП є достовірним прогностичним фактором подальших клінічних наслідків, передвісником ризику смерті і повторних госпіталізацій у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Недостатнє зниження НУП на момент виписки на тлі інтенсивного лікування вказує на негативний прогноз серцево недостатності.

Перспективи подальших досліджень Потребує подальшого вивчення впливу препаратів з кардіоренальним протекторним ефектом на рівень натрійуретичного пептиду у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев – М. : ГЭОТАР-Мед, 2006. – 432 с.
2. Воронков Л.Г. Диагностика и лечение ХСН в Украине : новые рекомендации есть – требуется активизация усилий по их внедрению / Л.Г. Воронков // Здоров'я Укра ни. – 2009. – № 14/1 (тематический номер). – С. 48-49.
3. Дядык А.И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий – Донецк, КП "Регион", 2005. – С. 402-407.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). / Swedberg K., Cleland J., Dargie H. [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115-1141.
5. Арутюнов Г.П. Анемии у больных с ХСН / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4. – № 5. – С. 2245-2281.
6. Anemia and its relationship to outcome in heart failure / Anand I., McMurray J.J.V., Whitmore J. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 149-154.
7. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности / Д.А. Андреев, М.С. Рыкова // Клин. мед. – 2004. – Т. 82, № 6 – С. 4-8.
8. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии : от теории к практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, А.С. Воробьев [и др.] // Ліки Укра ни. – 2008. – № 5. – С. 40-42.
9. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии : от теории к практике. Раздел 2: Натрийуретические пептиды у больных с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, А.С. Воробьев [и др.] // Ліки Укра ни. – 2008. – № 8. – С. 56-61.
10. Daniels L.B. B_type natriuretic peptide : time to incorporate natriuretic peptides in our practice / Daniels L.B., Maisel A. // J. Cardiovas. Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 414-415.
11. Рекомендації Українсько Асоціації Кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічно серцево недостатності у дорослих. – К. : Четверта хвиля, 2006. – 44 с.
12. The Noninvasive Assessment of Left Ventricular Diastolic Function with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography / C.P. Appleton, L.K. Hatle, R.A. Nishimura [et al.] // Am. Soc. Echocardiogr. – 1997. – Vol. 10. – P. 246-270.

Отримано 10.12.10