

УДК: [616.379 – 008.64 : 616.61] : 616.1 – 071(476.2) ГРНТИ: 76.29.37

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ЕГО N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

О. Н. Василькова^{1,2}, И. Ю. Пчелин³, В. К. Байрашева^{4,5}, Т. В. Мохорт⁶,
Е. П. Науменко², Н. А. Филипцова²

¹ Гомельский государственный медицинский университет

Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ильича, 290

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Россия, 194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15

⁶ Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

✉ Василькова Ольга Николаевна – olga.n.vasilkova@gmail.com

В соответствии с действующими рекомендациями, определение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (N-proBNP) является неотъемлемым критерием диагностики и оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН). В данной работе мы оценили уровни BNP и N-proBNP в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и хронической болезнью почек (ХБП) без клинических симптомов ХСН. В исследовании приняло участие 257 пациентов с СД 2 в возрасте от 23 до 86 лет. Были получены статистически значимые различия в уровнях BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 типа и группы контроля. Выявлено линейное возрастание уровня мозговых пептидов при увеличении стадии ХБП. Полученные нами данные свидетельствуют о распространенности повышения N-proBNP и BNP у пациентов с СД 2 и ХБП без симптомов ХСН и взаимосвязи этих показателей с функцией почек.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром.

Финансирование: Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по договору с БРФФИ № М17РМ-113 от 01.06.2017 и при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 17-54-04080

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUES OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDES AND N-TERMINAL FRAGMENT BRAIN NATRIURETIC PEPTIDES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

V. M. Vasilkova^{1,2}, I. Yu. Pchelin³, V. K. Bayrasheva^{4,5}, T. V. Mokhort⁶,
A. P. Naumenka², N. A. Filiptsova²

¹ Gomel State Medical University

5 Lange St., 246000 Gomel, Belarus

² The Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology

290 Ilycha St., 246000 Gomel, Belarus

³ Saint Petersburg State University

7/9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

6/8 Lev Tolstoy St., 197022 Saint Petersburg, Russia

⁵ National Almazov Medical Research Centre

15 Parkhomenko St., 194156 Saint Petersburg, Russia

⁶ Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116 Minsk, Belarus

✉ Vasilkova Volha – olga.n.vasilkova@gmail.com

Plasma brain natriuretic peptide (BNP) and N-probrain natriuretic peptide (N-proBNP) levels have been shown to provide valuable prognostic information on short and long-term mortality in patients with chronic heart failure (CHF). We investigated the levels of BNP and N-proBNP in type 2 diabetes (DT2) patients with chronic kidney disease (CKD) in the absence of CHF symptoms. We examined 257 patients with DT2 aged from 23 to 86 years. The levels of BNP and N-proBNP were significantly higher in patients with DT2 as compared to the control group of healthy subjects. There was a significant rise in NT-proBNP and BNP as glomerular filtration rate declined. Our findings indicate the occurrence of N-proBNP and BNP elevation in patients with DT2 and CKD in the absence of CHF symptoms and their interconnections with renal function.

Keywords: natriuretic peptide, heart failure, diabetes mellitus, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome.

Funding: This research work carried out within the framework research supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research No M17PM-113 and by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project No 17-54-04080

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является третьей причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) после артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца [1]. В ряде исследований сахарный диабет (СД) выделяется в качестве основного независимого фактора риска развития ХСН. Так, во Фремингемском исследовании относительный риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (в возрасте 45-74 года) оказался в 2 раза выше у мужчин, и в 6 – у женщин по сравнению с лицами без диабета [2]. Высокая частота встречаемости ХСН у пациентов с СД была также подтверждена в известном эпидемиологическом исследовании NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) [3]. По результатам другого крупного популяционного исследования, показано, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз – у мужчин. При этом распространенность ХСН среди пациентов с СД составляет от 10% до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость сердечной недостаточности в общей популяции [4]. С патогенетической точки зрения, в качестве основных причин развития ХСН при СД можно рассматривать 2 механизма: потенцирование процесса атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда и непосредственное поражение мышцы сердца в результате длительной гипергликемии (развитие т.н. диабетической кардиомиопатии). Несмотря на достигнутые за последние 20 лет успехи в лечении сердечно сосудистых заболеваний, ХСН продолжает оставаться клинической проблемой, далёкой от окончательного решения. К значительному ухудшению прогноза при ХСН приводят повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что является одним из грозных осложнений сахарного диабета – хронической болезнью почек (ХБП). В соответствии с действующими рекомендациями, определение уровней BNP и N-proBNP является неотъемлемым критерием диагностики и оценки тяжести ХСН [5]. Тем не менее на сегодняшний момент диагностическая

значимость BNP и N-proBNP в развитии миокардиальной дисфункции при СД 2 и ХБП окончательно не установлена.

Цель исследования. Оценить уровни BNP и N-proBNP в плазме крови у пациентов с СД 2 и ХБП без клинических симптомов ХСН и провести анализ взаимосвязи с маркерами почечной функции.

Пациенты и методы. В исследовании приняло участие 257 пациентов с СД 2 в возрасте от 23 до 86 лет, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ г. Гомеля. Контрольную группу составили 80 пациентов без СД, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. В ходе исследования из основной группы с СД 2 были выделены 5 подгрупп в зависимости от стадии ХБП [3]: первая подгруппа (СКФ \geq 90 мл/мин/1,73м²) включала 65 человек, во 2-ю подгруппу (>60СКФ<90 мл/мин/1,73м²) вошли 65 пациентов, 3 подгруппа (>30СКФ<60 мл/мин/1,73м²) – 58 пациентов, 4 подгруппа (>15СКФ<30 мл/мин/1,73м²) – 40 пациентов и 5 подгруппа (СКФ<15 мл/мин/1,73м²) – 29 пациентов. Критериями исключения из исследования были: острый инфаркт миокарда, пороки сердца с нарушением гемодинамики, постоянная форма фибрилляции предсердий, дыхательная недостаточность.

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее исследование уровней общего холестерина и его фракций, гликированного гемоглобина (HbA1c), BNP и N-proBNP, цистатина С в сыворотке крови. Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета СКФ по формуле СКД-EPI, определения уровня альбуминурии.

Статистическую значимость результатов исследования оценивали методами параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me [25;75], где Me – медиана, 25 – 25-й перцентиль и 75 – 75-й перцентиль.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов с СД 2 и группы контроля приведена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной группы и группы контроля

Показатель	Основная группа, n=257	Группа контроля, n=80
Возраст, годы	56,00 [42,00;66,00]	54,00 [43,00;64,00]
Пол, мужчины %	39,2	41
Длительность СД, годы	14,00 [8,00;20,00]	-
Индекс массы тела, кг/м ²	30,52 [25,78;35,14]	29,44 [24,53;34,27]
Систолическое АД, мм рт. ст	130,00 [120,00;150,00]	129,00 [118,00;146,00]
Диастолическое АД, мм рт. ст	82,00 [80,00;90,00]	80,00 [80,00;90,00]
HbA1c,%	8,00 [6,00;9,00]*	4,70 [4,20;5,0]
Общий холестерин, ммоль/л	5,21 [4,61;5,91]	4,90 [4,10;5,45]
Триглицериды, ммоль/л	1,33 [0,94;2,29]	1,50 [1,15;1,75]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,97 [2,49;3,63]	2,00 [1,59;2,36]
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,77 [0,48;1,22]	0,70 [0,42;1,50]
Креатинин, мкмоль/л	83,00 [69,00;105,00]*	73,00 [63,00;84,75]
СКФкреатинин, мл/мин/1,73м ²	71,20 [59,00;94,25]*	91,20 [69,00;104,75]
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	8,51 [5,54;11,47]*	4,60 [2,13;8,07]
Цистатин С, мг/л	1,08 [0,96;1,19]	1,03 [0,83;1,21]
N-proBNP, нг/л	451,32 [269,81;625,89]*	107,00 [35,60;225,30]
BNP, пг/мл	26,74 [16,14;51,82]*	18,25 [12,22;24,28]

Примечание – * Статистически значимые различия между основной группой и группой контроля (p<0,05)

Обследовано 257 пациентов с СД 2 (101 мужчин и 156 женщин) в возрасте 56,00 [42,00;66,00] лет и 80 пациентов группы контроля. Группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, липидному спектру, цистатину С. Были получены статистически значимые межгрупповые различия по уровню креатинина, альбумин/креатинину, СКФ, уровню BNP и уровню N-proBNP.

В основной группе повышенные уровни N-proBNP и BNP были выявлены у 22,3% и 18,4% пациентов, соответственно.

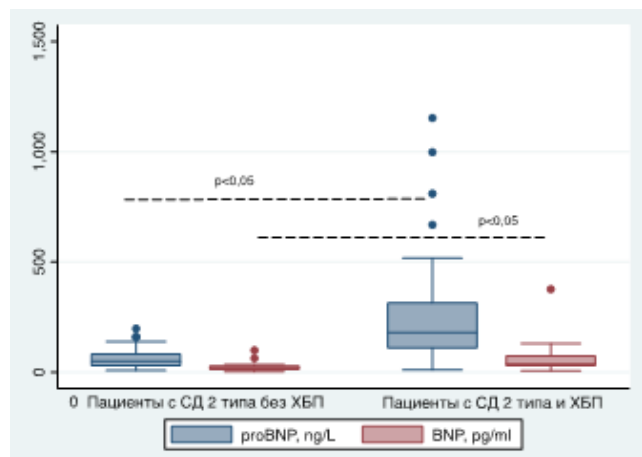


Рисунок 1. Уровни BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 в зависимости от наличия ХБП

Для оценки уровней BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 и ХБП мы выделили 5 подгрупп по уровню СКФ (таблица 2).

Как видно из данных таблицы 2, медиана N-proBNP и BNP у пациентов с СД 2 линейно возрастала при увеличении стадии ХБП: от 37,8 [25,9;53,5] при ХБП 1 стадии до 674,4 [499,0;1231,1] при ХБП 5 стадии ($pANOVA=0,008$) и 13,6 [9,2;21,6] при ХБП 1 стадии до 58,46 [48,5;69,7] при ХБП 5 стадии ($pANOVA=0,01$) соответственно.

Множественный регрессионный анализ по изучению влияния возраста, HbA1c, липидного спектра, цистатина С на уровни BNP и N-proBNP выявил значимую связь N-proBNP с возрастом, креатинином и цистатином С ($p<0,05$) и BNP с возрастом и креатинином ($p<0,05$). При этом взаимосвязи с уровнями HbA1c, триглицеридов и холестерина ЛПОНП выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 3 и таблица 4).

Обсуждение результатов. Сахарный диабет 2 типа – один из ведущих триггеров в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Известно, что ранним доклиническим проявлением поражения сердца при СД 2 является диастолическая дисфункция левого желудочка, которая часто бывает единственным функциональным нарушением сердца и выявляется методом эхокардиографии [6, 7]. В ряде крупных международных исследований было показано, что N-proBNP может рассматриваться как прогностический значимый маркер летальности от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с СД 1 типа и выраженной диабетической нефропатией без явных симптомов ХСН [8, 9]. Подобная прогностическая важность N-proBNP обнаружена и при СД 2 у пациентов с микроальбуминурией [10].

Таблица 2

Характеристика уровней BNP и N-proBNP у исследуемой группы в зависимости от стадии ХБП, Ме [25;75]

Показатель	Основная группа, n=257					p
	ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	
N-proBNP, нг/л	37,8 [25,9;53,5]	48,6 [31,1;19,6]	222,4 [115,2;521,3]	247,0 [164,4;364,8]	674,4 [499,0;1231,1]	0,008
BNP, пг/мл	13,6 [9,2;21,6]	27,2 [17,3;50,3]	27,7 [20,2;56,6]	38,9 [34,1;83,5]	58,46 [48,5;69,7]	0,01

Таблица 3

Множественный линейный регрессионный анализ N-proBNP со значимыми факторами

Фактор	B	P	95% CI
Возраст, лет	-0,722	0,001	-1,141;-0,314
HbA1c, %	-0,041	0,783	-0,368;0,289
Креатинин, мкмоль/л	0,061	0,025	-0,074;1,134
Триглицериды, ммоль/л	-0,312	0,275	-0,8670;0,252
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,173	0,694	-0,714;1,064
Цистатин С, мг/л	0,327	0,034	0,028;0,621

Таблица 4

Множественный линейный регрессионный анализ N-proBNP со значимыми факторами

Фактор	B	P	95% CI
Возраст, лет	8,961	0,045	0,219;17,716
HbA1c, %	0,113	0,400	-0,163;0,396
Креатинин, мкмоль/л	0,075	0,011	-0,364;0,413
Триглицериды, ммоль/л	-0,295	0,399	-1,006;0,414
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,481	0,381	-0,641;1,619
Цистатин С, мг/л	-0,006	0,952	-0,272;0,250

В ходе нашего исследования были получены статистически значимые различия в уровнях BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой контроля, что согласуется с результатами исследования Kragelund C. и соавт. [11], которые показали, что пациенты с СД 2 имеют более высокий уровень N-proBNP, чем пациенты без диабета. При этом нами было выявлено линейное возрастание уровня мозговых пептидов при увеличении стадии ХБП (рANOVA = 0,008 для BNP и рANOVA = 0,01 для N-proBNP). Мы предполагаем, что повышение уровней BNP и N-proBNP при СД 2 при отсутствии симптомов ХСН может быть связано с субклинической формой диабетической кардиомиопатии или присутствием безболевого ишемии миокарда.

Множественный регрессионный анализ по изучению влияния возраста, HbA1c, липидного спектра, цистатина С на уровни BNP и N-proBNP выявил достоверную связь N-proBNP с возрастом, креатинином и цистатином С (р<0,05) и BNP с возрастом и креатинином (р<0,05), тем самым подтверждая определяющую роль почек, в частности креатинина и цистатина С, в качестве факторов развития так называемого кардиоренального синдрома у пациентов с СД 2. В некоторых работах также прослеживается зависимость уровня BNP и N-proBNP от возраста [12, 13], что было подтверждено и в нашем исследовании.

В настоящее время показано, что повышение плазменных уровней натрийуретических гормонов взаимосвязано с увеличением смертности пациентов от любых причин [14]. Доказано, что даже незначительное повышение уровня натрийуретических гормонов у лиц, не имеющих клинически явной сердечно-сосудистой патологии, связано с риском развития ХСН и смерти [14, 15]. Тем не менее, остаются противоречивыми результаты исследований, посвященных использованию натрийуретических гормонов в целях диагностики бессимптомной дисфункции ЛЖ и начальных стадий ХСН [16].

В Беларуси исследования натрийуретических гормонов ограничены малым числом наблюдений. Остаются недостаточно изучены уровни BNP и N-proBNP у пациентов с СД 2 и ХБП. Не доказана и экономическая целесообразность скринингового использования натрийуретических гормонов для выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ у пациентов с СД 2. Неизвестна оптимальная необходимая частота определений данных маркеров и тактика дальнейшего ведения пациентов с повышенными показателями указанных гормонов.

Тем не менее, сегодня BNP и N-proBNP широко используются как маркеры острой сердечной недостаточности в отделениях неотложной помощи и для дифференциальной диагностики одышки сердечной и внесердечной этиологии [17]. Обсуждается скрининговое определение BNP и N-proBNP у пациентов СД 2 для дальнейшего проведения эхокардиографического исследования у лиц с повышенным уровнем данных гормонов для выявления дисфункции ЛЖ [18]. Однако данные о зависимости уровня N-proBNP от параметров систолической и диастолической функции ЛЖ противоречивы. Так, в одних исследованиях [19 – 21] при изучении пациентов с СД 2 была выявлена отрицательная корреляция уровня N-proBNP с фракцией выброса левого желудочка. А в других – статистически значимые различия N-proBNP между пациентами с нарушенной и нормальной диастолической функцией левого желудочка отсутствовали [22]. Таким образом, значение скринингового определения N-proBNP для отбора пациентов на последующее

эхокардиографическое исследование требует дальнейшего изучения.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о распространенности повышения N-proBNP и BNP у пациентов с СД 2 и ХБП без симптомов ХСН и взаимосвязи этих показателей с функцией почек. С учетом клинической значимости кардиоренального синдрома нам представляется перспективным совершенствование скрининга поражения сердца у пациентов с СД 2 и ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. MacDonald MR., Petrie MC., Hawkins N., Petrie J., Fisher M., McKelvie R., Aguilar D., Krum H., McMurray J. *Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure* // European Heart Journal. **2008**. no 29. Pp. 1224-1240.
2. Kengne AP., Turnbull F., MacMahon S. *The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock* // Prog. Cardiovasc. Dis. **2010**. Vol. 53:45-51.
3. He J., Ogden LG., Bazzano LA. et al. *Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES epidemiologic follow-up study* // Arch Intern Med. **2001**. Vol. 161:996-1002.
4. Bjorck LM., Lanitis M., Lappas G. et al. *Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes* // Circulation. **2012**. 125: AP208
5. Braunwald E. *Heart Failure* // JACC: Heart Failure. **2013**. Vol. 1. no 1. Pp. 112-126.
6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревшвили А.Ш. *Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)* // Журнал сердечная недостаточность. **2010**. №11(1). С. 3-62.
7. Somaratne JB., Whalley GA., Bagg W., Doughty RN. *Early detection and significance of structural cardiovascular abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus* // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. **2008**. Vol. 6(1). Pp.109-125.
8. Scheven L., de Jong PE., Hillege HL., Lambers Heerspink HJ., van Pelt LJ., et al. *High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate* // Eur. Heart. J. **2012**. Vol. 33. Pp. 2272-2281.
9. DeFilippi C., van Kimmenade RR., Pinto YM. *Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease* // Am. J. Cardiol. **2008**. Vol. 101. Pp. 82-88.
10. Bruno G., Landi A., Barutta F., Ghezzo G., Baldin C. et al. *NH2-terminal pro-brain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: the Casale Monferrato population-based study* // Diabetes Care. **2013**. Vol. 36. Pp. 2677-2682.
11. Kragelund C., Gustafsson I., Omland T., Grønning B., Køber L., Faber J., Strande S., Steffensen R., Hildebrandt P. *Prognostic value of NH2-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with diabetes and stable coronary heart disease* // Diabetes Care. **2006**. Vol. 29(6). Pp.1411-1413.
12. Igarashi M., Jimbu Y., Hirata A., Tominaga M. *Characterization of plasma brain natriuretic peptide level in patients with type 2 diabetes* // Endocr J. **2005**. Vol. 52(3). Pp. 353-362.
13. Redfield MM., Rodeheffer RJ., Jacobsen SJ., Mahoney DW., Bailey KR., Burnett JC. Jr. *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender* // J. Am. Coll. Cardiol. **2002**. Vol. 40(5). Pp. 976-982.
14. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD)* // Kidney International. **2009**. Vol. 73. suppl. 113. Pp. 121-130.

15. Wang TJ., Larson MG., Keyes MJ., Levy D., Benjamin EJ., Vasan RS. *Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals* // Circulation. **2007**. Vol. 115. Pp. 1345-1353.
16. McKie PM., Rodeheffer RJ., Cataliotti A., Martin FL., Urban LH., Mahoney DW., Jacobsen SJ., Redfield MM., Burnett JC. *Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide. Biomarkers for Mortality in a Large Community-Based Cohort Free of Heart Failure* // Hypertension. **2008**. Vol. 47. no 5. Pp. 874-880.
17. Maurellet JD., Liu PT. *B-type natriuretic peptide in the management of heart failure* // Hong Kong Med. J. **2008**. Vol. 14(3). Pp. 216-219.
18. Somaratne JB., Whalley GA., Bagg W., Doughty RN. *Early detection and significance of structural cardiovascular abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus* // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. **2008**. Vol. 6(1). Pp. 109-125.
19. Kim JY., Lee EY., Jee JH., Lee BW., Chung JH., Jeun ES., Min YK., Lee MS., Kim KW., Lee MK. *N – terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetes with left ventricular dysfunction* // Diabetes Res. Clin. Pract. **2007**. Vol.77. Suppl 1. Pp. 238-242.
20. Talens-Visconti R., Rivera Otero M., Sancho-Tello MJ. et al. *Left ventricular cavity area reflects N-terminal probrain natriuretic peptide plasma levels in heart failure* // Eur. J. Echocardiogr. **2006**. Vol. 7. Pp. 45-52.
21. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. et al. *B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure* // J. Am. Coll. Cardiol. **2006**. Vol. 47. Pp. 742-748.
22. Бондарь И.А., Гражданкина Д.В., Иванов С.В., Пантелеева Т.В. *Предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа – взаимосвязь с эхокардиографическими и клиническими параметрами* // Сахарный диабет. **2013**. №1. С 27-32

Поступила в редакцию 04.02.2018