

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ПЕДИАТРИИ

Венера Тальгатовна Саидова*

Детская республиканская клиническая больница, г. Казань

Реферат

Натрийуретические пептидные гормоны — семейство вазоактивных соединений, синтезируемых кардиомиоцитами в ответ на растяжение и повышение давления в камерах сердца. Обзор литературы посвящён диагностической роли натрийуретических пептидов в педиатрии. Проанализированы наиболее важные с клинической точки зрения эффекты натрийуретических пептидов, показаны краткая история их открытия и изучения, динамика изменений их содержания в сыворотке крови в зависимости от возраста. Приведены данные их использования для диагностики и мониторинга функционального состояния сердца при различных формах кардиомиопатии, воспалительных заболеваниях миокарда, болезни Kawasaki у детей. Представлены результаты исследований по изучению натрийуретических пептидов у детей с врождёнными пороками сердца в до- и послеоперационном периоде, при трансплантации сердца. Затронута тема использования натрийуретических пептидов в периоде новорождённости, в том числе для диагностики высокой лёгочной гипертензии и гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных. Показаны возможности натрийуретических пептидов для оценки риска кардиотоксических осложнений при химиотерапии опухолей и дифференциальной диагностики остро возникшей одышки при сердечной недостаточности и заболеваниях лёгких.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердечно-сосудистая система, педиатрия.

DIAGNOSTIC VALUE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN PEDIATRICS V.T. Saidova. *Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.* Natriuretic peptide hormones are the family of vasoactive substances produced by cardiomyocytes in response to the expansion and increased pressure in the heart chambers. The review of the literature focuses on the diagnostic role of natriuretic peptides in pediatrics. The most important clinical effects of natriuretic peptides, brief history of their discovery and studying, age-related changes of serum levels are analyzed. Data of their use in the diagnosis and cardiac function monitoring in various forms of cardiomyopathy, myocardial inflammatory diseases, Kawasaki disease in children are presented. The results of studies examining the natriuretic peptides levels in children with congenital heart defects and heart transplantation in pre- and postoperative period are reviewed. The review involved the diagnostic use of natriuretic peptides in neonates, including high pulmonary hypertension and hemodynamically significant patent ductus arteriosus diagnosis in preterm infants. The possibility of the natriuretic peptides use for assessing the cardiotoxic complications risk in anti-tumor chemotherapy and for differential diagnosis of acute dyspnea due to heart failure or pulmonary diseases are discussed. **Keywords:** natriuretic peptides, cardiovascular system, pediatrics.

Натрийуретические пептиды (NP — от англ. Natriuretic Peptide) — семейство структурно и функционально родственных соединений, которые секретируются кардиомиоцитами и играют важную роль в регулировании внутрисосудистого объёма крови и сосудистого тонуса [31].

Впервые предположение об эндокринной функции сердца было высказано в середине прошлого века, когда обнаружили, что введение экстракта миоцитов предсердий крысам приводит к натрийурезу и диурезу. Данное активное вещество было выделено в чистом виде и названо предсердным NP (ANP) [2, 9]. Позже были идентифицированы и другие гормоны этой группы: NP типа В (BNP) и типа С (CNP) [39]. Мозговой NP (BNP), несмотря на тот факт, что синтезируется клетками сердца, сохраняет своё историческое название, так как впервые был выделен из мозга свиньи.

Ведущим стимулом к выделению NP кардиомиоцитами служит повышение растяжимости отдельных участков миокарда, в том числе и из-за возрастания давления в камерах сердца — региональное или глобальное нарушение систолической или диастолической функции левого желудочка [26]. Кроме того, синтез NP может усиливаться при ишемии миокарда, та-

хикардии, под влиянием глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов. Являясь естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, NP повышают диурез, выделение с мочой натрия, снижают артериальное давление, усиливают проницаемость вен и перемещение жидкой части плазмы во внесосудистое пространство (снижение преднагрузки), уменьшают тонус симпатической нервной системы (снижение постнагрузки), подавляют секрецию ренина и альдостерона, тормозят рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов.

Наибольший клинический интерес представляет BNP. Он синтезируется в кардиомиоцитах в виде пептида-предшественника (proBNP), который затем расщепляется на активный гормон, собственно BNP, и неактивный N-терминальный фрагмент (NT-proBNP) [17]. На практике в основном используют лабораторное определение содержания NT-proBNP и BNP.

Определение количества NP широко применяют в качестве скрининговых тестов для выявления ранних стадий хронической сердечной недостаточности (ХСН) и пациентов с дисфункцией левого желудочка, стратификации риска ХСН, прогноза течения ХСН, оценки эффективности терапии. В настоящее время надёжно и строго доказательно обосновано,

что выявление повышенных концентраций NP свидетельствует о наличии у пациента дисфункции миокарда — сердечной недостаточности [1].

Определение NP включено Европейским обществом кардиологов в список необходимых обследований больных с ХСН [15].

Работы, посвящённые изучению NP в педиатрической практике, встречаются в зарубежной литературе достаточно редко, в отечественной литературе они единичны.

В настоящее время установлена возрастная динамика содержания NP в плазме крови. В исследовании A. Nig и соавт. изучали уровень NT-proBNP у 690 здоровых детей с рождения до 18 лет. Его концентрация бывает максимальной сразу после рождения, составляя в среднем 3183 пг/мл, что отражает физиологический переход от фетального типа кровообращения к взрослому, сопровождается увеличением лёгочного кровотока и повышением периферического сосудистого сопротивления. С 3–4-го дня жизни содержание NT-proBNP начинает снижаться, к концу 2-й недели жизни достигая в среднем 2210 пг/мл. Затем снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови происходит постепенно, составляя к 1 году 141 пг/мл, к 2 годам — 126 пг/мл, к 6 годам — 70 пг/мл, к 14 годам — 52 пг/мл [28]. Таким образом, к подростковому возрасту NT-proBNP устанавливается на таком же уровне, что и взрослых, а после 45 лет концентрация его начинает увеличиваться [18].

Наиболее широкое применение нашли NP в детской кардиологии — при изучении различных форм кардиомиопатий у детей. Исследования, проведённые у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, продемонстрировали, что уровень NT-proBNP прямо коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности, размерами левого желудочка и имеет обратную корреляцию с функцией левого желудочка [29]. Для детей с дилатационной кардиомиопатией BNP и NT-proBNP играют роль значимого предиктора летальности, госпитализации и внесения в лист ожидания для трансплантации сердца. Так, при концентрации его выше 300 пг/мл (BNP) и 1000 пг/мл (NT-proBNP) риск неблагоприятных исходов существенно выше [32, 34].

Другая форма кардиомиопатии, гипертрофическая, характеризуется утолщением стенок желудочков, развитием диастолической сердечной недостаточности, сопровождается обструкцией выводного отдела левого желудочка и угрожающими жизни аритмиями. Показано, что у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией содержание NT-proBNP статистически значимо выше и составляет в среднем 909 пг/мл (у здоровых людей 40,7 пг/мл). Отмечена его прямая корреляция с такими эхографическими параметрами, как толщина миокарда желудочков и размеры левого предсердия, а также с функциональными классами сердечной недостаточности по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [5].

У детей старше 4–5 лет одна из ведущих причин сердечной недостаточности — воспалительные заболевания миокарда. Частота неревматических кардитов в популяции точно неизвестна, так как не все случаи диагностируют. Кроме выявления острого миокардита, большое значение имеет определение остаточной дисфункции левого желудочка после перенесённого миокардита. В работе N. Nasser и соавт. исследована группа детей, перенёвших острый миокардит. У части пациентов сохранялись эхографические признаки дисфункции желудочка, другие были выписаны с выздоровлением и имели нормальные функциональные показатели. У всех выздоровевших и у группы здоровых детей уровень NT-proBNP не различался, составляя в среднем 122 пг/мл. У пациентов с признаками продолжающегося поражения сердца он был резко повышен и составлял в среднем 3154 пг/мл. Из этих наблюдений ясно, что NT-proBNP можно использовать для диагностики остаточных изменений после перенесённого миокардита, прогнозирования риска развития необратимого поражения сердца и дебюта кардиомиопатии на фоне миокардита [27].

Перспективным также представляется использование NP при системных заболеваниях у детей. Болезнь Kawasaki — системный васкулит, поражающий в основном детей до 5 лет. Это заболевание в настоящее время является одной из ведущих причин формирования приобретённой патологии сердца и сосудов в связи с тяжёлыми осложнениями со стороны миокарда и венечных артерий сердца. NP помогают диагностировать острую фазу заболевания, особенно при неполной или атипичной форме, и начать своевременную терапию, что позволяет снизить риск кардиоваскулярных осложнений до 3–5% [8, 44]. Кроме того, NP используют для прогнозирования формирования поражений венечных артерий, контроля эффективности проводимой терапии и выявления рефрактерных форм болезни Kawasaki. Так, в исследовании K. Kaneko и соавт. установлен расчётный положительный уровень NT-proBNP для выявления пациентов с формированием стенозов и аневризм венечных артерий, составивший 1000 пг/мл [3, 19].

Другая обширная область применения диагностических возможностей NP — кардиохирургия. К примеру, при врождённых пороках сердца, сопровождающихся перегрузкой малого круга кровообращения, содержание NP отражает размер шунта, степень лёгочной гипертензии, изменения сосудов лёгочного русла, сократительную способность миокарда желудочков [21, 35, 43]. При обструктивных поражениях сердца NP отражают степень гипертрофии миокарда, систолическую и диастолическую дисфункцию [42]. При некоторых сложных врождённых пороках сердца с синдромом единого желудочка возникают трудности при клинической и эхографической оценке миокардиальной дисфункции. NP служит «золотым стандартом» для этой

непростой категории больных при определении сердечной недостаточности [37]. При «бледной» форме тетрады Фалло уровень NT-proBNP не повышен, при «цианотической» форме и появлении одышно-цианотичных приступов количество этого биологического маркера повышается, отражая тем самым поражение миокарда вследствие хронической артериальной гипоксемии и бивентрикулярную дисфункцию сердца [41].

Уровень NP у детей с врожденными пороками сердца до хирургического вмешательства — фактор прогноза послеоперационного течения, он прямо коррелирует с такими характеристиками, как длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность госпитализации, время искусственного кровообращения и пережатия аорты, дозы инотропной поддержки, длительность искусственной вентиляции лёгких [14]. Послеоперационное определение количества NP используют для оценки эффективности хирургического вмешательства, анализа резидуальных состояний и осложнений [10, 29]. С помощью NP проводят функциональную оценку трансплантированного сердца и скрининг его отторжения при пересадке [20].

Особый интерес вызывает исследование NP в неонатальном периоде, диагностическое значение имеет забор крови на NT-proBNP на 4-е сутки жизни. Исследования, посвящённые изучению персистирующего фетального кровообращения новорождённых, показали, что тест на NP можно использовать для его быстрого выявления (особенно в при невозможности проведения эхокардиографии), дифференциальной диагностики от других форм дыхательной недостаточности, а также контроля эффективности терапии [12, 33]. Отмечено также, что сохраняющаяся повышенная концентрация NP на 4-й день жизни может указывать на тяжёлое гипоксическое поражение миокарда, фиброзластоз левого желудочка или врождённый порок сердца, что диктует необходимость дополнительного обследования сердечно-сосудистой системы (эхокардиография, электрокардиография) и соответствующих лечебных мероприятий [23, 25].

Актуальная проблема неонатологии, особенно у новорождённых с низкой и экстремально низкой массой тела, — функционирующий открытый артериальный проток (ОАП), который значительно увеличивает риск внутрижелудочкового кровоизлияния, некротического энтероколита и формирования бронхолёгочной дисплазии. Определение гемодинамической значимости ОАП представляет сложности, так как эхографические критерии и размер не всегда коррелируют со степенью шунтирования. Исследования S. Buddha и соавт. показали, что при концентрации NT-proBNP свыше 5900 пг/мл можно диагностировать гемодинамически значимый ОАП у недоношенного новорождённого. Определение содержания NT-proBNP

используют для оценки клинического течения ОАП, контроля над консервативным лечением и определения показаний к оперативному вмешательству. Выявлено, что повышение уровня NP — независимый прогностический фактор летальности у недоношенных новорождённых с ОАП [6, 11, 13, 40].

В последние годы внимание врачей разных специальностей приковано к проблеме лёгочной гипертензии у детей. Повышение давления в системе лёгочной артерии может быть идиопатическим или сопровождать такие заболевания, как врождённые пороки сердца, болезни лёгких, портальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани и др. Лёгочная гипертензия у детей отличается агрессивным течением и сопровождается высокой летальностью, несмотря на современные медикаментозные подходы к её лечению. Исследования, проведённые у детей с лёгочной гипертензией, показали высокую предсказательную способность теста на BNP. Так, значения выше 130 пг/мл ассоциированы с высоким риском летальности и необходимости трансплантации лёгких. Кроме того, уровень BNP коррелирует с функциональными классами лёгочной гипертензии, эхокардиографическими параметрами правого желудочка, давлением в лёгочной артерии и сосудистым сопротивлением лёгких [4, 22].

Достоверно известно, что у взрослых пациентов определение NP служит чувствительным и специфичным методом для дифференциальной диагностики сердечной и лёгочной одышки. Диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей также представляет большие трудности, поскольку она проявляется симптомами, сходными с другими заболеваниями, в том числе бронхолитом, пневмонией, сепсисом. В работе O. Kevin и соавт. проведено исследование детей, поступающих в отделение реанимации с остро возникшей одышкой. В исследовании было показано, что повышение уровня NT-proBNP обычно свидетельствует о кардиальном генезе её возникновения. В группе детей с одышкой, развившейся в связи с декомпенсацией врождённого порока сердца, кардиомиопатии, кардита и лёгочной гипертензии, концентрация NT-proBNP была значительно выше (в среднем 18 452 пг/мл), чем в группе детей с заболеваниями лёгочной системы (в среднем 311 пг/мл). Таким образом, содержание NP служит достоверным критерием патологии сердечно-сосудистой системы, который можно использовать для экстренной диагностики у детей, находящихся в критическом состоянии [7, 36]. Важно также отметить, что компенсация сердечной недостаточности и купирование одышки сопровождалась значимым снижением уровня NP, при этом стойкое его повышение было неблагоприятным прогностическим признаком [16].

Хочется также обратить внимание на междисциплинарную проблему детской онкогема-

тологии и кардиологии — поражение сердечной мышцы при химиотерапии. Доксорубициновая кардиомиопатия является дозозависимой, необратимой и характеризуется неблагоприятным прогнозом для жизни. Для раннего выявления дисфункции сердца пациентам, получающим цитостатическую терапию, регулярно проводят мониторирование сердечно-сосудистой системы с помощью электрокардиографии и эхокардиографии. Исследования Н. Wasana и соавт. выявили достоверную связь между ранними эхографическими проявлениями диастолической дисфункции сердца, концентрацией доксорубицина и содержанием NP в сыворотке крови. Определение концентрации NT-proBNP рекомендовано в качестве простого и практичного метода для раннего выявления поражений миокарда у пациентов, получающих терапию доксорубицином [24, 38].

Таким образом, NP зарекомендовали себя надёжными лабораторными маркерами для ранней диагностики, оценки тяжести и прогноза дальнейшего течения сердечной недостаточности, обусловленной врождёнными пороками сердца, воспалительными заболеваниями миокарда, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями, лёгочной гипертензией. Динамическое исследование сывороточного уровня NP можно использовать для подбора и мониторинга эффективности проводимой терапии, а также стратификации риска неблагоприятного исхода данных заболеваний. Определение содержания NP применяют для дифференциальной диагностики одышки лёгочного и сердечного происхождения, оценки кардиотоксического действия цитостатиков. Широкое изучение NP в неонатологии создаёт предпосылки к внедрению определения их концентрации в качестве скрининговых тестов для диагностики патологических состояний периода новорождённости. В интересах практического здравоохранения вышесказанное позволяет рекомендовать исследование NP у детей в повседневной клинической практике детских кардиологов и кардиохирургов, педиатров и неонатологов, реаниматологов и онкогематологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирург. — 2007. — Т. 47, №1. — С. 45-51.
2. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терап. арх. — 2003. — Т. 75, №9. — С. 40-45.
3. Benedictis F., Colaneri M., Osmani P. et al. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in refractory Kawasaki disease // *Pediatr. Cardiol.* — 2009. — N 6. — P. 837-839.
4. Bernus A., Wagner B., Accurso F. et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension // *Chest.* — 2009. — Vol. 135, N 3. — P. 745-751.
5. Brito D., Matias J.S., Sargento L. et al. Plasma

N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a marker of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 1557-1582.

6. Buddhé S., Dhuper S., Kim R. et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants // *J. Clin. Neonatol.* — 2012. — Vol. 1, N 2. — P. 82-86.

7. Cohen S., Springer C., Avital A. Amino-terminal Pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115, N 5. — P. 1347-1350.

8. Cho S., Kim Y., Cha S. et al. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease; NT-pro-BNP or hs-CRP? // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2011. — Vol. 41. — P. 360-363.

9. De Bold A., Borenstein H., Veress A., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* — 1981. — Vol. 28. — P. 89-94.

10. Eerola A., Jokinen E., Boldt T. The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1060-1066.

11. El-Khuffash A., Amoroso M., Culliton M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2007. — Vol. 92. — P. 421-422.

12. El-Khuffash A., Molloy E. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2007. — Vol. 92. — P. 320-324.

13. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2008. — Vol. 93, N 4. — P. 257-260.

14. Gessler P., Knirsch W., Schmitt B. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 148. — P. 372-376.

15. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22, N 17. — P. 1527-1560.

16. Hammerer-Lercher A., Geiger R., Mair J. et al. Utility of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52, N 7. — P. 1415-1419.

17. Hunt P.J., Yandle T.G., Nicholls M.G. et al. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 214. — P. 1175-1183.

18. Januzzi J.L. Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure // *Cleveland. Clin. J. Med.* — 2006. — Vol. 73. — P. 149-157.

19. Kaneko K., Yoshimura K., Ohashi A. et al. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by brain natriuretic peptide // *Pediatr. Cardiol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 1106-1109.

20. Knecht K., Alexander M., Swearingen C. et al. NTproBNP as a marker of rejection in pediatric heart transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* — 2012. — Vol. 16, N 4. — P. 335-339.

21. Koch A., Zink S., Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 861-866.

22. Lammers A., Hislop A., Haworth S. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 135, N 1. — P. 21-26.

23. Lechner E., Wiesinger-Eidenberger G., Wagner O. Amino terminal pro B-type natriuretic peptide levels are elevated in the cord blood of neonates with congenital heart defect // *Pediatr. Res.* — 2009. — Vol. 66. — P. 466-469.
24. Lipshultz S., Miller T., Scully R. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 1042-1049.
25. Maher K.O., Reed H., Cuadrado F., Simsic J. B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121. — P. 1484-1488.
26. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 1402-1412.
27. Nasser N., Perles Z., Rein A.J., Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis // *Pediatr. Cardiol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 87-90.
28. Nir A., Lindinger A., Rauh M. et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies // *B. Pediatr. Cardiol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 3-8.
29. Nir A., Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology // *J. Cardiac. Failure.* — 2005. — N 5. — P. 76-80.
30. Norozi K., Buchhorn R., Kaiser C. Plasma N-terminal Pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of fallot after surgical repair // *Chest.* — 2005. — Vol. 128, N 4. — P. 2563-2570.
31. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions // *Endocr. Reviews.* — 2006. — Vol. 27, N 1. — P. 47-72.
32. Price J., Price A., Thomas K. et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, N 10. — P. 1063-1069.
33. Reynolds E.W., Ellington J.G., Vranicar M. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114, N 5. — P. 1297-1304.
34. Rusconi P., Ludwig D., Sandhu S. et al. Cross validation of NT-proBNP as a predictor of cardiac transplant in children with dilated cardiomyopathy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 14. — P. 425.
35. Schoena S., Zimmermann T., Kittner T. NT-proBNP correlates with right heart haemodynamic parameters and volumes in patients with atrial septal defects // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 660-666.
36. Sezgin E.M., Ucar B., Kilic Z., Colak O. The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children // *Cardiol. Young.* — 2010. — Vol. 20, N 5. — P. 495-504.
37. Shah A., Feraco A., Harmon C., Tacy T. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1280-1284.
38. Soker M., Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy // *Saudi. Med. J.* — 2005. — Vol. 26, N 8. — P. 1197-1202.
39. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature.* — 1988. — N 332. — P. 78-81.
40. Vijlbrief D., Benders M., Kemperman H. et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology // *Pediatr. Res.* — 2012. — Vol. 72. — P. 337-343.
41. Walsh R., Boyer C., LaCorte J. N-terminal B-type natriuretic peptide levels in pediatric patients with congestive heart failure undergoing cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 135. — P. 98-105.
42. Welisch E., Kleesiek K., Haas N. Aminoterminal ProB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels for monitoring interventions in paediatric cardiac patients with stenotic lesions // *Intern. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 1. — P. 6-12.
43. Wu Y., Chen S., Huang M. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2005. — Vol. 43. — P. 161-164.
44. Zhang Q., Du J., Chen Y., Li W. Change in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with Kawasaki disease and its value in clinical practice // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2006. — Vol. 44. — P. 886-890.