

## Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике

© Саперова Е.В., Вахлова И.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 11 октября 2016 г. Принята к печати 22 декабря 2016 г.

Для корреспонденции: Саперова Екатерина Валерьевна, vev12345@gmail.com

Натрийуретические пептиды (NUP) — пептидные гормоны, секретируемые кардиомиоцитами в ответ на объемную перегрузку камер сердца. В статье приведена информация об истории открытия NUP, их химическом строении и патофизиологических механизмах действия. Проанализированы данные по определению референсных значений NUP у детей с кардиологической патологией. Рассмотрена клиническая значимость NUP в ранней диагностике сердечной недостаточности у детей, в том числе при врожденных пороках сердца, а также динамика их изменения после оперативной коррекции. Продемонстрирована прогностическая роль NUP в оценке течения раннего и позднего послеоперационного периода, а также исходов заболевания в целом.

**Ключевые слова** натрийуретические пептиды; сердечная недостаточность; врожденные пороки сердца; педиатрия

**Как цитировать:** Саперова Е.В., Вахлова И.В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):117-127. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-117-127>

### Введение

Натрийуретические пептиды (NUP) являются регуляторами водно-солевого обмена в организме. Основным стимулом их секреции служит повышение напряжения миокарда при увеличении давления в полостях сердца. При сердечно-сосудистой патологии NUP отражают сократительную способность миокарда, поэтому их можно использовать в диагностике сердечной недостаточности [1]. Сердечная недостаточность (СН) является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения. Несмотря на сходство клинического течения, СН у детей и взрослых различается этиологией, патофизиологией и физиологическим значением для организма. У детей причинами СН чаще всего являются врожденные пороки сердца (ВПС), кардиомиопатии, миокардиальная недостаточность, в отличие от взрослых, у которых на первый план выступает патология коронарных сосудов и артериальная гипертензия [2, 3]. Основными методами диагностики сердечной недостаточности являются клинические данные, однако у маленьких пациентов данная диагностика нередко затруднена. Это связано прежде всего с особенностями адаптации сердечно-сосудистой системы, многообразием форм сердечной патологии,

ее малым количеством симптомов, а также отсутствием целенаправленного скрининга для выявления симптомов СН в практике врача. Особое значение имеют ранняя диагностика патологических состояний, связанных с СН, и возможность их прогнозирования [4].

### Общие сведения

К семейству NUP относят группу гормонов, имеющих сходную молекулярную структуру и являющихся естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина. Известны четыре представителя этого семейства: предсердный натрийуретический пептид (англ. Atrial Natriuretic Peptide, ANP), мозговой натрийуретический пептид (англ. Brain Natriuretic Peptide, BNP), С-натрийуретический пептид (англ. Natriuretic Peptide-C, CNP) и D-натрийуретический пептид (англ. Dendroaspis Natriuretic Peptide-D, DNP).

Исследование NUP началось с середины 1950-х гг., когда в кардиомиоцитах обнаружили гранулы, аналогичные гранулам эндокринных желез. В те же годы отметили увеличение диуреза при баллонной дилатации левого предсердия у собак [5, 6]. В 1981 г. Adolfo J. de Bold и соавт. показали, что внутривенное введение экстракта из ткани предсердий крысам вызывает увеличение



экскреции натрия и воды. В 1984 г. идентифицировали структуру первого представителя семейства NUP — предсердного натрийуретического пептида [6–8]. В 1988 г. Sudoh T. в составе исследовательской группы Matsuo H. представил ANP-подобный натрийуретический пептид, выделенный из головного мозга морских свинок и названный мозговым натрийуретическим пептидом. В дальнейших исследованиях убедительно показали, что основным источником BNP являются клетки миокарда [7, 9]. В 1990 г. из ткани головного мозга морских свинок получили третий представитель семейства NUP — CNP. Исследователи обнаружили, что CNP синтезируется преимущественно в центральной нервной системе, эндотелии сосудов и некоторых клетках крови. В 1992 г. выделили DNP из яда змеи вида Green Mamba. Позднее DNP-подобный пептид выявили в предсердиях и плазме крови человека [7].

### Химическое строение натрийуретических пептидов

Все NUP имеют общую кольцевую структуру из 17 аминокислот, стабилизированную дисульфидной связью между двумя цистеиновыми остатками [10]. NUP различаются по последовательности аминокислот и структуре карбоксильных терминальных групп: ANP содержит 28 аминокислот, BNP — 32, CNP — 22 и DNP — 38. NUP синтезируются из неактивных прогормонов, имеющих высокую молекулярную массу и не циркулирующих в плазме. Каждый NUP имеет собственный ген продукции, однако в эволюционном отношении все они произошли от общего предшественника. Гены, кодирующие структуру ANP и BNP, расположены парой в дистальном коротком плече 1-й хромосомы, а CNP — во 2-й хромосоме. Ген продукции DNP еще не получен. ANP и BNP обладают сходным механизмом действия и синтезируются преимущественно в кардиомиоцитах [1, 7].

ANP — гормон белковой природы, синтезируемый миоцитами предсердий как прогормон и накапливающийся в секреторных гранулах в виде белковой цепочки длиной в 126 аминокислотных остатков. Также в небольших количествах ANP синтезируется в клетках желудочков сердца, легких, нейронах центральной и периферической нервной систем. В плазме крови ANP находится в виде нескольких форм прогормона. При высвобождении прогормон выделяется в виде proANP (99–126) с высокой биологической активностью (также известен как  $\alpha$ -ANP (ANP 1–28)) и N-терминальной части — proANP (1–98).  $\alpha$ -ANP связывается со специфическими рецепто-

рами. Период полураспада  $\alpha$ -ANP составляет 3–4 мин. Рецепторы для proANP (1–98) неизвестны, и этот пептид циркулирует дольше, что ведет к более высоким его концентрациям в крови по сравнению с  $\alpha$ -ANP. Уровень proANP (1–98) менее чувствителен к пульсовой секреции ANP и может лучше отражать постоянную секрецию этого гормона, чем быстро колеблющийся уровень  $\alpha$ -ANP. ProANP (1–98) далее расщепляется на две формы: proANP (1–30) и proANP (31–67). Концентрация ANP в плазме повышается у пациентов с прогрессирующим ухудшением гемодинамики [11, 12].

Зрелая форма BNP секретируется преимущественно в желудочках сердца. Исходно BNP синтезируется как прогормон (proBNP108), который в последующем расщепляется на биологически активный C-терминальный, собственно BNP (BNP 32), и N-терминальный неактивный фрагмент (NT-proBNP76) и накапливается в специфических гранулах кардиомиоцитов. Регуляция BNP, по-видимому, происходит также на уровне экспрессии гена. В норме BNP и NT-proBNP в равных пиколярных концентрациях присутствуют в плазме. При нарастании дисфункции левого желудочка NT-proBNP начинает превышать BNP в 2–10 раз. Период полувыведения BNP составляет 22 мин, что в 7 раз больше, чем период полувыведения ANP [11, 13].

Биологически активный BNP, интактный NT-proBNP и оставшаяся часть прогормона циркулируют в плазме крови и могут быть определены методом иммунного анализа. BNP достаточно удобен в практическом применении: анализ крови может быть взят в любое время, а сам пептид стабилен в плазме более суток. Наиболее предпочтительным для оценки семейства NUP является определение NT-proBNP перед BNP [13, 14]. Это обусловлено высокими концентрациями в крови в связи с большим молекулярным весом, что обеспечивает легкое детектирование NT-proBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолических дисфункций. Кроме того, NT-proBNP более стабилен и имеет в 6 раз больший период полураспада, чем BNP (120 мин для NT-proBNP, 22 мин для BNP) [13, 14]. Гормон BNP больше подвержен циркадным ритмам, что связано с его коротким периодом полувыведения — 20 мин, в отличие от NT-proBNP — 1–2 ч. Таким образом, концентрация BNP в крови подвержена значительным суточным колебаниям и быстро меняется в зависимости от состояния и функции левого желудочка. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции [15], то есть позволяет бо-

лее объективно оценить стадию заболевания и прогноз, а также может применяться для длительного мониторинга заболевания [7, 16].

### **Физиологические и патофизиологические механизмы действия натрийуретических пептидов**

Главным стимулом к повышенной секреции ANP и BNP является объемная перегрузка предсердий. Интересно, что внутриутробно ANP в большей степени синтезируется кардиомиоцитами желудочков, а в постнатальном периоде, напротив, эта секреция снижается. BNP синтезируется одинаково хорошо миокардом как предсердий, так и желудочков. Однако вклад желудочков в увеличение плазменной концентрации BNP более значим в связи с большей массой миокарда желудочков [7]. По закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу левого желудочка и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Это важно для понимания патофизиологических причин повышения BNP, основным пусковым механизмом повышенного выделения которого является увеличенное конечно-диастолическое давление [6]. При бессимптомной сердечной недостаточности, когда конечно-диастолическое давление в левом желудочке еще не увеличено, повышенная работа миокарда обусловлена дилатацией полостей сердца [9]. Известно, что синтез NUP может увеличиваться под влиянием ангиотензина II, эндотелина-1, глюкокортикоидов и при различных клинических состояниях, например тахикардии. Резкое увеличение BNP в крови в течение часа (для ANP в течение 3 ч) наблюдается в ответ на гемодинамический стресс [17]. Клинические эффекты NUP играют роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. ANP и BNP оказывают в организме схожее действие. ANP выполняет как местные, так и системные функции, а BNP считается паракринным фактором сердца, действуя в большей степени локально на миокард. ANP и BNP обеспечивают кардио-, васкуло- и ренопротекцию по нескольким физиологическим механизмам.

1. Снижение системного давления крови и венозного возврата (преднагрузки) к сердцу, балансирование электролитного гомеостаза путем:

- увеличения клубочковой фильтрации;
- ингибции реабсорбции натрия и усиления натрийуреза и диуреза;

- торможения ответных реакций вазопрессина/антидиуретического гормона;
- расслабления гладкомышечных клеток сосудов.

2. Уменьшение влияния симпатической нервной системы на сердце и сосуды за счет торможения функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем инактивации ренина и альдостерона, ангиотензина II.

3. Препятствие ремоделированию сердца и сосудов в результате:

- ингибции воспалительных, гипертрофических и пролиферативных процессов в эндотелии, гладкомышечных клетках, миокарде;
- снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и систем цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, катехоламинов и др.;
- влияния на процессы коагуляции и атеротромбоза [2, 17, 19, 20].

### **Клиническая значимость натрийуретических пептидов в диагностике патологии сердца**

BNP имеет патофизиологическое значение в диагностике СН, стратификации риска и контроле эффективности терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 7]. Поскольку повышенный BNP появляется в плазме крови раньше, чем становятся заметны клинико-инструментальные признаки дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности, BNP практически незаменим для диагностики этой патологии на ранних стадиях, оказываясь чувствительнее эхокардиографического исследования. Большое число исследований доказательств высокой диагностической значимости уровня BNP проведено в группе взрослых пациентов. В 2003 г. опубликованы результаты большого многоцентрового исследования (англ. The Breathing Not Properly Multinational Study), в котором приняли участие 1 586 пациентов, поступивших в приемные отделения 7 центров США, Франции и Норвегии [21]. Результаты этого исследования показали, что повышенный BNP в сыворотке крови свидетельствует о наличии СН. Кроме того, уровень BNP четко коррелировал с функциональным классом СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (англ. New York Heart Association, NYHA) [22]. Похожие данные получены и в других когортных исследованиях. Так, в исследовании Dao Q. (1999) приняли участие 250 человек старшей возрастной группы (94% составили мужчины), 97 из которых имели врожден-

ные и приобретенные пороки сердца. По результатам BNP у пациентов с пороками сердца был достоверно выше, чем в группе пациентов с патологией органов дыхания [23]. Аналогичные исследования проводились и в детской популяции. В частности, в когортном исследовании медицинского центра США (англ. Children's Healthcare of Atlanta) выявили достоверное увеличение BNP в группе детей с кардиологической патологией (в том числе с ВПС) в сравнении с детьми без патологии сердца [24, 25]. Другое исследование, опубликованное Law Y.M. в 2009 г., заключалось в сравнении уровня BNP у новорожденных и детей раннего возраста с патологией сердца и без кардиологической патологии. Выявлено достоверное повышение концентрации BNP в группе детей с кардиологической патологией (526 против 96 пг/мл в группе новорожденных и 122 против 22 пг/мл в группе детей раннего возраста). Также определили, что BNP 170 пг/мл у новорожденных свидетельствовал о патологии сердца с чувствительностью 94% и специфичностью 73%; среди детей раннего возраста диагностическую значимость имел BNP 41 пг/мл с чувствительностью и специфичностью 87 и 70% соответственно [26]. Похожие данные получены в исследовании Santinotti M., опубликованном в 2010 г., у 154 новорожденных с ВПС и 152 новорожденных без кардиологической патологии. По результатам отмечали достоверное повышение NUP в группе детей с патологией сердца [27].

### Диагностические уровни натрийуретических пептидов

До настоящего времени отсутствует единая точка зрения об уровнях BNP, характеризующих наличие или отсутствие СН и степень ее развития. Фирмы-производители наборов для определения NUP дают разные референсные значения. Отсутствует стандартизация методов, в методиках используют антитела к различным аминокислотным последовательностям BNP. Так, Shionogi & Company Ltd. в качестве верхней границы нормы предлагает использовать BNP, равный 18 пг/мл, Peninsula Laboratories — 15,2 пг/мл, Bayer Diagnostics и Biosite Diagnostics — 100 пг/мл. Для NT-proBNP (Roche Diagnostics) нормальные значения — 5–334 пг/мл.

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2012 г. определены пороговые значения NUP в разных клинических ситуациях. Так, при остром начале симптомов заболевания или резком нарастании симптомов для исключения СН диагностическим являлся NT-proBNP менее 300 пг/мл и BNP

менее 100 пг/мл; при постепенном начале симптомов NT-proBNP составлял менее 125 пг/мл и BNP менее 35 пг/мл. Нормальное содержание NUP при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца [28]. Зависимость между плазменным уровнем BNP, NT-proBNP и ANP, клинической картиной и прогнозом заболеваний у взрослых пациентов представлена и в других работах зарубежных авторов [29, 30].

В методических рекомендациях Ассоциации детских кардиологов России по диагностике и лечению ХСН у детей и подростков (2010) определено, что BNP более 100 пг/мл ассоциируется с застойной сердечной недостаточностью [2]. В федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с ХСН (2013) приведена следующая зависимость NT-proBNP от степени СН: при NT-proBNP менее 200 пг/мл сердечная недостаточность маловероятна, NT-proBNP 200–400 пг/мл свидетельствует о недостаточности кровообращения I степени, NT-proBNP 400–1 000 пг/мл — недостаточности кровообращения IIА степени, NT-proBNP более 1 000 пг/мл — недостаточности кровообращения IIБ–III степени [22]. Однако этому противоречат результаты исследований ряда зарубежных авторов. Например, Koch A. (2006) выявил, что у детей без патологии сердца BNP — 5–32 пг/мл, а NT-proBNP — 10–298 пг/мл (в группе детей с ВПС данные показатели соответствуют 5–11 300 и 30–18 966 пг/мл) [31]. Аналогичные данные получил Hammerer-Lercher A. (2003–2004): NT-proBNP в группе детей без патологии сердца составлял в среднем 241 нг/л (116–542 нг/л) (1 нг/л = 1 пг/мл) [32]. В работе Cohen S. (2006) продемонстрирована разница в уровнях NT-proBNP в зависимости от тест-системы. Так, при использовании тест-системы Roche в группе здоровых людей (возраст 1–29 лет) выявлены NT-proBNP 5,0–391,5 нг/л, а при использовании тест-системы Biomedica — 253,7–7 602,8 нг/л [33].

Большое количество исследований подтверждает, что концентрация NUP в сыворотке крови зависит от возраста ребенка [16, 32, 35]. Так, Koch A. и соавт. (2002–2003) установили нормальные плазменные концентрации BNP у 195 здоровых детей в возрасте от рождения и до 17,6 года. Исследователи определили, что в течение первой недели жизни плазменная концентрация BNP у здоровых новорожденных значительно уменьшалась — с 231,6 до 48,4 пг/мл. В дальнейшем у новорожденных старше 2 нед. BNP снижался до 32,7 пг/мл. Достоверных различий в уровне BNP сре-

**Таблица 1** NT-proBNP у здоровых детей с рождения до 18 лет (Nir A., Lindinger A., Rauh M. et al, Bar-Oz B., Laer S., Schwachtgen L., Koch A., Falkenberg J., Mir T.S., 2009)

Возраст	Количество, n	Медиана, пг/мл	Диапазон, пг/мл	Процентили, пг/мл		
				5%	95%	97,5%
0–2 дня	43	3 183	260–13 224	321	11 987	13 222
3–11 дней *	84	2 210	28–7 250	263	5 918	6 502
1 мес. – 1 год **	50	141	5–1 121	37	646	1 000
1–2 года	38	129	31–675	39	413	675
2–6 лет	81	70	5–391	23	289	327
6–14 лет	278	52	5–391	10	157	242
14–18 лет	116	34	5–363	6	158	207

Примечание. \* — данные уровня NT-proBNP для детей от 12 дней до 1 мес. не представлены; \*\* — значительное снижение NT-proBNP с возрастом в этом интервале

ди мальчиков и девочек в исследуемых группах (среди новорожденных, детей раннего и младшего школьного возраста) не выявили. В противоположность этому среди детей старше 10 лет наблюдали достоверное превышение концентраций BNP в группе мальчиков по сравнению с девочками (12,1 и 5,1 пг/мл соответственно). Кроме того, плазменная концентрация BNP у девочек в пубертатном возрасте достоверно выше, чем в препубертатном (14,4 и 7,1 пг/мл соответственно) [34], что не противоречит другим работам [31, 35–39]. По данным статьи Nir A. (2009), представившей результаты 4 исследований уровней NUP у 690 детей без кардиологической патологии в возрасте от рождения до 18 лет (47% составили мальчики), максимальный NT-proBNP наблюдали сразу после рождения с дальнейшим значительным снижением этого уровня в течение первого дня жизни. Достоверное отличие уровня NT-proBNP между мальчиками и девочками наблюдали только в возрастной группе от 10 до 14 лет. Однако верхняя граница нормальных значений для мальчиков и девочек не различалась во всех возрастных группах (табл. 1) [35].

**Таблица 2** ANP у новорожденных, детей и подростков до 16 лет (Yoshiyayashi M., Kamiya T., Saito Y., Nakao K., Nishioka K., Temma S., Itoh H., Shirakami G., Matsuo H., 1995)

Возраст	Референсные значения ANP, пг/мл
0–5 дней	129±77
5 дней – 4 мес.	120±62
4 мес. – 1 год	49±15
1–5 лет	25±12
5–10 лет	28±9
10–16 лет	31±12

Получены аналогичные результаты у новорожденных при исследовании уровня ANP [40]. Например, в работе Yoshiyayashi M. (1995) отражена отчетливая динамика падения концентрации ANP по мере увеличения возраста ребенка (табл. 2) [37].

#### Уровни натрийуретических пептидов у детей с врожденными пороками сердца

Большое количество исследований зарубежных авторов указывает на изменение уровня BNP при различных ВПС. Так, Koch A. и соавт. (2006) обследовали 288 детей (средний возраст 6,0±6,4 года) с различными ВПС (септальные дефекты, ВПС с обструкцией выходного отдела правого желудочка, ВПС с обструкцией выходного отдела левого желудочка, тетрадой Фалло, единым желудочком сердца). Авторы обнаружили обратную корреляционную связь между концентрацией BNP в сыворотке крови и систолической функцией сердца. Кроме того, у пациентов с лево-правым шунтом BNP увеличивался пропорционально объемам шунтирования крови и зависел от систолического давления в правом желудочке, среднего давления в легочной артерии и легочного сопротивления. Касательно морфологии ВПС выявили, что, например, при тетраде Фалло не зарегистрировано значительного увеличения уровня BNP. Напротив, у пациентов с функционально единым желудочком имелись высокие значения концентрации BNP без последующего снижения даже после каво-пульмонального анастомоза [41]. Map V.L. и соавт. выявили, что повышение BNP ассоциировалось с тяжестью атриовентрикулярной регургитации [42]. Cowley C.G. и соавт. (2004) продемон-

трировали прямую корреляционную связь между концентрацией BNP в сыворотке крови и степенью обструкции выходного отдела левого желудочка [43]. По данным Low Y.M. и соавт. (2005), плазменная концентрация BNP пропорциональна степени СН и степени дисфункции левого желудочка [44]. Suda K. (2003), Kunii Y. (2003), Mainwaring R.D. и соавт. (2007) установили тесную прямую корреляционную связь между уровнем BNP и степенью объемной перегрузки правых камер сердца у детей с септальными пороками [45–47].

В ряде исследований сообщают о роли BNP как диагностического маркера при некоторых пороках сердца. Например, Sanjeev S. (2005) установил, что BNP 70 пг/мл у новорожденных детей с открытым артериальным протоком свидетельствует о гемодинамической значимости протока и имеет показатель чувствительности 92% [48, 49].

Большое количество исследований провели по определению уровня BNP у детей с врожденными пороками сердца, перенесшими кардиохирургическое вмешательство. Так, Amigrovic R. (2013) установил, что у детей с транспозицией магистральных артерий и единым желудочком сердца наблюдают высокий уровень BNP в предоперационном периоде и значительное снижение данного показателя в течение первых суток послеоперационного периода. Напротив, пациенты с гемодинамически значимым лево-правым шунтом и тетрадой Фалло имели достаточно низкий уровень BNP до операции и его повышение в раннем послеоперационном периоде [50]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [51, 52]. При септальных пороках установили достоверное снижение концентрации BNP в послеоперационном периоде (с 118 до 24 пг/мл) у детей, перенесших оперативное вмешательство до двух лет. Интересно, что уровень BNP имел обратную корреляцию с кривой прибавки массы тела в послеоперационном периоде [53]. В работе Koch A.M. и соавт. (2010) приняли участие 130 детей (средний возраст  $16,1 \pm 7,1$  года) с оперированной тетрадой Фалло. Авторы установили, что BNP повышен у 60% пациентов, но не более 200 пг/мл. Причем BNP был достоверно выше у девочек, чем мальчиков, а также при более высокой степени СН. Также выявили прямую взаимосвязь уровня BNP со степенью дилатации правого желудочка и трикуспидальной и пульмональной регургитации. Обнаружили обратную корреляционную связь при сопоставлении

уровней BNP с параметрами переносимости физических нагрузок [54]. Получили аналогичные данные и в других зарубежных исследованиях [55, 56].

Koch A., Kitzsteiner T. и соавт. (2007) продемонстрировали непосредственную взаимосвязь уровня BNP с операционной травмой. Уровень BNP повысился в раннем послеоперационном периоде со среднего значения 31 до 453 пг/мл, и подъем этого показателя сохранялся в течение 1 нед. после вмешательства. Уровень BNP коррелировал с длительностью искусственного кровообращения и уровнем лактата в первые сутки послеоперационного периода [57].

Ряд работ посвящен зависимости уровня BNP от объема и вида операционного вмешательства у детей с ВПС. Shih C.Y. и соавт. (2006) установили значительное повышение уровня BNP в раннем послеоперационном периоде при операции на фоне искусственного кровообращения [58]. Sun L.S. и соавт. (2005) сравнили концентрации BNP у детей, перенесших различные виды оперативного вмешательства. В данном исследовании приняли участие 27 пациентов, подвергшихся одножелудочковой коррекции (после операции Глена, Фонтена), и 27 пациентов, перенесших двухжелудочковую коррекцию (оперативное вмешательство по поводу тетрады Фалло, субаортального стеноза). Значительное увеличение уровня BNP в послеоперационном периоде обнаружили у детей, подвергшихся двухжелудочковой коррекции, в сравнении с одножелудочковой [59]. Law Y.M. (2006), Berry J.G. (2007) и соавт. показали достоверные различия уровней BNP в когорте детей с различными этапами одножелудочковой коррекции [60, 61]. Atz A.M. и соавт. (2011) опубликовали исследование, в котором приняли участие 510 детей в возрасте от 6 до 18 лет, перенесшие операцию Фонтена. Дети после операции Фонтена имеют достаточно большой разброс уровней BNP крови, но в большинстве случаев он не превышал нормальных значений (медиана 13 пг/мл). Кроме того, авторы установили, что уровень BNP был выше у пациентов с предсердно-легочным анастомозом, чем с экстракардиальным кондуитом [62]. Подобные данные получили Koch A.M. (2007) и Man B.L. (2008) [62, 63]. При обследовании 67 пациентов, перенесших операцию Фонтена, средний уровень BNP был в пределах нормальных значений, но несколько выше, чем в контрольной группе детей без кардиологической патологии (медиана 21 и 15 пг/мл соответственно). Авторы не обнаружили различий между функционированием морфологически правого и левого желудочков [42].

### Прогностическая роль натрийуретических пептидов

Повышение BNP у пациентов старшей возрастной группы с ХСН достоверно увеличивает риск внезапной сердечной смерти и является более чувствительным методом прогноза, чем определение снижения систолической функции левого желудочка по данным эхо- и электрокардиографического исследований [64–66]. У детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу ВПС, повышение BNP и NT-proBNP также может являться предиктором неблагоприятных исходов [31, 44, 52, 68]. Amirnovin R. и соавт. (2013) доказали, что увеличение BNP в послеоперационном периоде, а именно соотношение пост- и предоперационного уровня NUP более 45 ассоциировалось с неблагоприятными исходами; специфичность этого показателя составляла 82%, чувствительность — 100%. К неблагоприятным исходам в раннем послеоперационном периоде относились длительность вентиляции, синдром низкого сердечного выброса в течение первых 48 ч после операционного периода и длительность госпитализации; в позднем послеоперационном периоде (первые 6 мес. после операции) необходимость повторного оперативного вмешательства, длительной респираторной, инотропной поддержки, трансплантации сердца и смерть [50]. Claudius S. и соавт. (2004) обследовали 37 пациентов с трансплантированным сердцем, которым с диагностической целью, наряду с определением уровня BNP, проводили эхокардиографию, миокардиальную биопсию, катетеризацию полостей сердца. Обнаружены достоверные различия в уровне BNP у пациентов без признаков и с признаками патологии трансплантата. Установили, что плазменная концентрация BNP более 100 пг/мл имеет отрицательное прогностическое значение с чувствительностью 100% [68]. Hsu J., Keller R., Chikovani O. (2007) определили, что у новорожденных повышение BNP в раннем послеоперационном периоде (первые 24 ч после операции) ассоциировалось с увеличением времени искусственной вентиляции легких и вероятности синдрома малого сердечного выброса, внезапной смерти в течение 6 мес. после оперативного вмешательства и трансплантации сердца [67]. Группа других исследователей под руководством Shih C.Y. (2006) установила, что в раннем послеоперационном периоде повышение уровня BNP ассоциировалось с длительностью нахождения ребенка на искусственной вентиляции легких. Так, уровень BNP более 540 пг/мл свидетельствовал о вероятности нахождения ребенка на искусственной вентиляции легких более 48 ч со специфичностью 82,5% и чувствительностью 88,9% [58].

### Значение натрийуретических пептидов в оценке эффективности терапии

В ряде работ предлагают использовать BNP для оценки эффективности терапии СН. Опубликованы свидетельства об изменении показателей NUP при адекватной медикаментозной терапии и своевременном оперативном лечении при ВПС. Так, в исследовании Knirsch W. и соавт. (2010–2011) приняли участие 522 ребенка в возрасте от 14 дней до 18 лет с различной кардиологической патологией: ВПС, кардиомиопатиями, первичной легочной гипертензией. Исследователи определяли уровень BNP до начала и во время медикаментозной терапии. Выявлено достоверное снижение плазменной концентрации BNP на фоне патогенетической терапии [69]. Holmgren D. и соавт. (2008) показали снижение концентрации BNP при оперативной коррекции ряда пороков сердца: определяли уровень BNP и ANP у детей с функционально единым желудочком после различных этапов оперативной коррекции (установка системно-легочного анастомоза, операции Глена, cavo-пульмонального анастомоза). BNP и ANP составили после установки системно-легочного анастомоза 31,6 (8,3–122) и 101,2 (17,1–203) нг/л, после операции Глена — 6,7 (0,0–16,0) и 23,6 (15,7–54,4) нг/л, после создания cavo-пульмонального анастомоза — 9,0 (0,0–39,1) и 20,9 (11,2–28,3) нг/л соответственно. В контрольной группе у детей без ВПС BNP и ANP составляли 5,8 (0,0–38,7) и 32,9 (11,7–212,1) нг/л соответственно. Таким образом, дети с функционально единым желудочком сердца в стабильном состоянии после первого этапа оперативной коррекции имели повышенные уровни BNP и ANP. После второго и третьего этапов оперативной коррекции BNP и ANP снижались и были сравнимы с NUP у здоровых детей [70].

### Выводы

В ранней диагностике сердечной недостаточности широко используют натрийуретические пептиды. Особое значение приобретает определение NUP у детей с кардиологической патологией при малом количестве симптомов и неспецифичных клинических проявлениях СН. Уровни NUP зависят от степени функциональных нарушений миокарда, особенностей строения сердца и внутрисердечной гемодинамики. Наряду с инструментальными методами исследования, NUP приобретает значение в определении сроков оперативной коррекции при ВПС в оценке прогноза тече-

ния раннего и позднего послеоперационного периода, а также в оценке эффективности медикаментозной терапии в детской кардиологической и кардиохирургической практике.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад в исследование и подготовку публикации.

### Список литературы / References

1. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения. *Лабораторная медицина*. 2003;(6). Режим доступа: <https://ramld.ru/articles/article.php?id=22> (дата обращения: 3.10.2016). [Andreev D.A. Natriuretic peptide B-type in heart failure: diagnosis, prognosis and assessment of treatment efficacy. Available from: <https://ramld.ru/articles/article.php?id=22>. (accessed: 3.10.2016). (In Russ.)]
2. Басаргина Е.Н., Леонтьева И.В., Котлукова Н.П., Ковалев И.А., Шарыкин А.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков: методические рекомендации. М.: Ассоциация детских кардиологов России, 2010. 80 с. [Basargina E.N., Leonteva I.V., Kotlukova N.P., Kovalev I.A., Sharykin A.S. Diagnosis and treatment of chronic heart failure in children and adolescents: guidelines. Available from: [http://www.cardio-rus.ru/doc/metod\\_rekom\\_2010.pdf](http://www.cardio-rus.ru/doc/metod_rekom_2010.pdf). (accessed: 10.08.2016) (In Russ.)]
3. Емец Г.В., Кузьменко С.А., Жовнир В.А. Сердечная недостаточность у детей. *Современная педиатрия*. 2013;6:172-6. [Emec G.V., Kuzmenko S.A., Zhovnir V.A. Heart failure in children. *Sovremennaya pediatriya = Current pediatrics*. 2013;6(54):172-176. (In Russ.)]
4. Желев В.А., Барановская С.В., Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Ермоленко С.П., Попова Ю.Ю. Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007;6(4):86-90. [Zhelev V.A., Baranovskaja S.V., Mihalev E.V., Filippov G.P., Serebrov V.Ju., Ermolenko S.P., Popova Ju.Ju. Clinical-biochemical markers of myocardial lesions in premature neonates. *Bulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2007;(4):86-90. (In Russ.)]
5. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. *Терапевтический архив*. 2003;75(9):40-46. [Eliseev O.M. Natriuretic peptides. Evolution of knowledge. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2003;75(9):40-46. (In Russ.)]
6. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. Клиническое значение натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Здоровье ребенка*. 2011;2(29):115-120. [Nagornaya N.V., Pshenichnaya E.V., Bordyugova Ye.V. Clinical value of natriuretic peptide in patients with chronic heart failure patients. *Child's health*. 2011;2(29):115-120. (In Russ.)]
7. Бугримова М.А. Клиническое значение оценки уровня мозгового натрийуретического пептида и систолической функции миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 28 с. [Bugrimova M.A. Klinicheskoe znachenie ocenki urovnja mozgovogo natriureticheskogo peptida i sistolicheskoy funkicii miokarda u bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. Kand, Diss. Moscow; 2007. 28 p. (In Russ.)]
8. Bozkurt B., Mann D. L. Use of biomarkers in management of heart failure. *Circulation*. 2003;107(9):1231-3. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000057608.97285.20>
9. Lisy M., Babal P. Brain natriuretic peptide – the biological marker in the diagnosis of overt congestive heart failure and myocardial ischemia. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(4-5):170-3.
10. Nakao K., Ogawa Y., Suga S., Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10(10):1111-4.
11. Маркеры сердечно-сосудистой недостаточности. Режим доступа: <http://www.biochemmack.ru/upload/uf/411/411436f66d7a694a862947cab2868f8b.pdf> (дата обращения: 28.06.2016). [Markers of cardiovascular disease. Available from: <http://www.biochemmack.ru/upload/uf/411/411436f66d7a694a862947cab2868f8b.pdf>. (accessed 28.06.2016) (In Russ.)]
12. Baynes J.W., Dominiczak M.H. *Water and Electrolyte Homeostasis. Medical biochemistry*. Elsevier Store; 2014. p. 320-332.
13. De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362(9380):316-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13976-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13976-1)
14. Oishi P.E., Field-Ridley A., Datar S.A., Fineman J.R. B-type natriuretic peptide in neonates, infants and children undergoing cardiac surgery. In: *Front Lines of Thoracic Surgery*. InTech; 2012. p. 199-212.
15. Wu Y.R., Chen S.B., Huang M.R., Zhang Y.Q., Sun K., Chen S. Diagnostic value of the currently used criteria and brain natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure in children with congenital heart disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44(10):728-32.
16. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент*. 2013;(7):22-32. [Fedotova I.N., Belopol'skiy A.A., Sturov N.V. The diagnostic value of NT-proBNP in cardiac patients. *Trudnyj pacient = Difficult patient*. 2013;(7):22-32. (In Russ.)]
17. Woods R.L. Cardioprotective function of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(11):791-4. <https://doi.org/10.1111/j.0305-1870.2004.04073.x>
18. Андрюхин А.Н. Особенности ведения больных с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией в общей практике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 22 с. [Andrjuhin A.N. Klinicheskoe znachenie opredelenija natriureticheskikh peptidov pri serdechnoj nedostatochnosti. Kand, Diss. St. Petersburg; 2013. 22 p. (In Russ.)]
19. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92(6):843-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071233>
20. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic peptides, their receptors and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006;27(1):47-72. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0014>
21. Maisel A.S., Clopton P., Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Duc Ph., Omland T., Storrow A.B.,

- Abraham W.T., Wu A.H.B., Steg G., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kazanegra R., Bhalla V., Herrmann H.C., Aumont M.C., McCullough P.A. Impact of age, race, and sex on the ability of b-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the breathing not properly (bnp) multinational study. *Am Heart J.* 2004;147(6):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.013>
22. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с хронической сердечной недостаточностью. Режим доступа: [http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/\\_kr\\_hsn.pdf](http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_hsn.pdf). (дата обращения: 10.08.2016) [Federal guidelines for the provision of medical care for children with chronic heart failure. Available from: [http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/\\_kr\\_hsn.pdf](http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_hsn.pdf). (accessed: 10.08.2016) (In Russ.)]
  23. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R., Harrison A., Amirnovin R., Lenert L., Clopton P., Alberto J., Hlavin P., Maisel A.S. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in a urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):379-85.
  24. Maher K.O., Reed H., Cuadrado A., Sinsic J., Mahle W.T., DeGuzman M., Leong T., Bandyopadhyay S. B-Type Natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children. *Pediatrics.* 2008;121(6):1484-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1856>
  25. Das B.B. Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases. *Pediatric Cardiology.* 2010;31(8):1135-45. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9758-x>
  26. Law Y.M., Hoyer A.W., Reller M.D., Silberbach M. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children. Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(15):1467-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.020>
  27. Cantinotti M., Storti S., Ripoli A., Zyw L., Crocetti M., Assanta N., Murzi B., Clerico A. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic hormone for congenital heart disease in the first month of life. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2010;48(9):1333-8. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.251>
  28. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревিশвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379-472. [Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Galjavich A.S., Garganeeva A.A., Giljarevskij S.R., Glezer M.G., Koziolova N.A., Koc Ja.I., Lopatin Ju.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A.Sh., Sitnikova M.Ju., Skibickij V.V., Sokolov E.I., Storozhakov G.I., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shljahto E.V. National recommendation on the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost' = Journal of heart failure.* 2013;14(7): 379-472. (In Russ.)]
  29. Bionda C., Bergerot C., Ardail D., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R. Plasma BNP and NT-proBNP assays by automated immunoanalyzers: analytical and clinical study. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(3):299-306.
  30. McCullough P.A., Sandberg K.R. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Sandberg Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(4):S13-9.
  31. Koch A., Rauh M., Zink S., Singer H. Decreasing ratio of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide according to age. *Acta Paediatr.* 2006;95(7):805-9. <https://doi.org/10.1080/08035250500466647>
  32. Hammerer-Lercher A., Geiger R., Mair J., Url C., Tulzer G., Lechner E., Puschendorf B., Sommer R. Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem.* 2006;52(7): 1415-9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060608>
  33. Cohen S., Springer C., Avital A., Perles Z., Rein A.J., Argaman Z., Nir A. Amino-terminal proB-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics.* 2005;115(5):1347-50. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1429>
  34. Koch A., Singer H. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart.* 2003;89(8):875-8.
  35. Nir A., Lindinger A., Rauh M., Bar-Oz B., Laer S., Schwachtgen L., Koch A., Falkenberg J., Mir T.S. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(1):3-8. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9258-4>
  36. Nir A., Bar-Oz B., Perles Z., Brooks R., Korach A., Rein A.J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: Elevated levels at birth and in heart diseases. *Acta Paediatr.* 2004;93(5):603-7.
  37. Yoshibayashi M., Kamiya T., Saito Y., Nakao K., Nishioka K., Temma S., Itoh H., Shirakami G., Matsuo H. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol.* 1995;133(2):207-9.
  38. Mir T.S., Flato M., Falkenberg J., Haddad M., Budden R., Weil J., Albers S., Laer S. Plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(1):73-7. <https://doi.org/10.1007/s00246-005-1022-4>
  39. Schwachtgen L., Herrmann M., Georg T., Schwarz P., Marx N., Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol.* 2005;94(6):399-404. <https://doi.org/10.1007/s00392-005-0246-x>
  40. Mir T.S., Laux R., Hellwege H.H., Liedke B., Heinze C., von Buelow H., Läer S., Weil J. Plasma concentration of amino aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* 2003;112(4):896-9.
  41. Koch A., Zink S., Singer H., Dittrich S. B-type natriuretic peptide in pediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27(7):861-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.11.001>
  42. Man B.L., Cheung Y. F. Plasma brain natriuretic peptide and systemic ventricular function in asymptomatic patients late after the Fontan procedure. *Heart and Vessels.* 2007;22(6):398-403. <https://doi.org/10.1007/s00380-007-0993-x>
  43. Cowley C.G., Bradley J.D., Shaddy R.E. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(4):336-40. <https://doi.org/10.1007/s00246-003-0461-z>
  44. Law Y.M., Keller B.B., Feingold B.M., Boyle G.J. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patient with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;95(4):474-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.014>
  45. Suda K., Matsumura M., Matsumoto M. Clinical implication of

- plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int.* 2003;45(3):249-54.
46. Kunii Y., Kamada M., Ohtsuki S., Araki T., Kataoka K., Kageyama M., Nakagawa N., Seino Y. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama.* 2003;57(4):191-7.
  47. Mainwaring R.D., Parise C., Wright S.B., Juris A.L., Achten R.A., Fallah H. Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):2066-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.021>
  48. Sanjeev S., Pettersen M., Lua J., Thomas R., Shankaran S., L'Ecuier T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol.* 2005;25(11):709-13. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211383>
  49. Choi B.M., Lee K.H., Eun B.L., Yoo K.H., Hong Y.S., Son C.S., Lee J.W. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatric.* 2005;115(3):255-61. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1837>
  50. Amirnovin R., Keller R. L., Herrera Ch., Hsu J.H., Datar S., Karl T.R., Adatia I., Oishi P., Fineman J. R. B-type natriuretic peptide levels predict outcomes in infants undergoing cardiac surgery in a lesion-dependent fashion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(5):1279-87. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.067>
  51. Niedner M.F., Foley J.L., Riffenburgh R.H., Bichell D.P., Peterson B.M., Rodarte A. B-type natriuretic peptide: perioperative patterns in congenital heart disease. *Congenital Heart Disease.* 2010;5(3):243-55. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00396.x>
  52. Hsu J.H., Oishi P.E., Keller R.L., Chikovani O., Karl T.R., Azakie A., Adatia I., Fineman J.R. Perioperative B-type natriuretic peptide levels predict outcome after bidirectional cavopulmonary anastomosis and total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4):746-53. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.040>
  53. Paul M.A., Backer C.L., Binns H.J., Mavroudis C., Webb C.L., Yogev R., Franklin W.H. B-type natriuretic peptide and heart failure in patients with ventricular septal defect: a pilot study. *Pediatric Cardiology.* 2009;30(8):1094-7. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9503-5>
  54. Koch A.M., Zink S., Glöckler M., Seeliger T., Dittrich S. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Int J Cardiol.* 2010;143(2):130-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.062>
  55. Pietrzak R., Werner B. Usefulness of NT-proBNP in assessment of right ventricular function in children after tetralogy of Fallot correction - a preliminary stud. *Kardiol Pol.* 2009;67(4):378-83.
  56. Dodge-Khatami A., Buchel E. V., Knirsch W., Kadner A., Rousson V., Dave H.H., Bauersfeld U., Pretre R. Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular. *Ann of Thorac Surg.* 2006;82(3):983-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.03.038>
  57. Koch A., Kitzsteiner T., Zink S., Cesnjevar R., Singer H. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2007;114(1):339-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.01.022>
  58. Shih C.Y., Sapru A., Oishi P., Azakie A., Karl T. R., Harmon C., Asija R., Adatia I., Fineman J.R. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *Surgery for Congenital Heart Disease.* 2006;131(3):632-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.10.052>
  59. Sun L.S., Dominguez C., Mallavaram N.A., Quaegebeur J.M. Dysfunction of atrial and B-type natriuretic peptides in congenital univentricular defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):1104-10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.08.025>
  60. Law Y.M., Eteddgui J., Beerman L., Maisel A., Tofovic S. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(4):520-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.058>
  61. Berry J.G. Askovich B., Shaddy R.E., Hawkins J.A., Cowley C.G. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in surgical palliation of children with single-ventricle congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;29(1):70-5. <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9012-3>
  62. Atz A.M., Zak V., Breitbart R.E., Colan S.D., Pasquali S.K., Hsu D.T., Lu M., Mahony L., Paridon S.M., Puchalski M.D., Geva T., McCrindle B.W. Factors associated with serum Brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure. *Congenital Heart Disease.* 2011;6(4):313-21. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00496.x>
  63. Koch A.M., Zink S., Singer H. B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle. *Cardiology.* 2008;110(1):1-7. <https://doi.org/10.1159/000109399>
  64. Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J., Robb S.D., McDonagh T.A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1735-43.
  65. De Sutter J., De Bacquer D., Cuypers S., Delanghe J., De Buyzere M., Kornitzer M., De Backer G. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration predicts coronary events in men at work: a report from the BELSTRESS study. *Eur Heart J.* 2005;26(24):2644-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi502>
  66. Talwar S., Squire I., Downie P., Davies J., Ng L., Baxter G. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J.* 1999;20(4):1736-44. <https://doi.org/10.1136/heart.84.4.421>
  67. Hsu J.H., Keller R.L., Chikovani O., Cheng H., Hollander S.A., Karl T.R., Azakie A., Adatia I., Oishi P., Fineman J.R. B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):939-45. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.017>
  68. Claudius I., Lan Y.T., Chang R.K., Wetzel G.T., Alejos J. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a noninvasive screening tool for cardiac allograft pathology in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1368-70. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.035>
  69. Knirsch W., Häusermann E., Fasnacht M., Hersberger M., Gessler P., Bauersfeld U. Plasma B-type natriuretic peptide levels in children with heart disease. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1213-6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02258.x>
  70. Holmgren D., Westerlind A., Berggren H., Lundberg P. A., Wahlander H. Increased natriuretic peptide type B level after the second palliative step in children with univentricular hearts with right ventricular morphology but not left ventricular morphology. *Pediatric Cardiology.* 2008;29(4):786-92. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9201-8>

## A clinical importance of natriuretic peptides in pediatric practice

Saperova E.V., Vakhlova I.V.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, 620028 Ekaterinburg, Russian Federation

Corresponding author. Ekaterina V. Saperova, vev12345@gmail.com

Natriuretic peptides (NUP) are peptide hormones secreted by cardiomyocytes in response to a volume overload of the heart. Emphasis in the article is placed on the history of NUP discovery, their chemical structure and pathophysiological mechanisms of action. The data on determination of NUP reference values in children with cardiac pathologies are analyzed. A NUP clinical significance in early diagnosis of heart failure in children, including those with congenital heart defects is shown. Also considered is NUP dynamics after surgical correction of congenital heart defects. A conclusion is drawn that NUP play an important prognostic role in evaluating early and late postoperative periods and disease outcomes on a whole.

**Keywords:** natriuretic peptide; heart failure; congenital heart disease; pediatric practice

Received 11 October 2016. Accepted 22 December 2016.

**Funding:** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

All authors contributed equally at all stages of the research.

**Copyright:** © 2017 Saperova, Vakhlova. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

**How to cite:** Saperova E.V., Vakhlova I.V. A clinical importance of natriuretic peptides in pediatric practice. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):117-127. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-117-127>