

Виноградова Н. Г.¹, Берестовская В. С.², Бланкова З. Н.³, Вавилова Т. В.², Гомыранова Н. В.³, Масенко В. П.³, Мареев В. Ю.⁴, Скворцов А. А.³, Сорокина Н. А.⁵, Терещенко С. Н.³

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁵ Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ NT-proBNP ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ПОДДЕРЖКА ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

В течение последних десятилетий в мире растет бремя сердечной недостаточности (СН). Ранняя диагностика СН, которая базируется на амбулаторной оценке уровня натрийуретического пептида (НУП), позволит своевременно начать лечение и снизить частоту неблагоприятных исходов при СН. К сожалению, во всем мире частота применения теста НУП остается низкой. На состоявшемся 15 марта 2024 года онлайн-совещании экспертов были рассмотрены особенности применения теста N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида типа В (NT-proBNP) (Elevsys proBNP производства Roche), подняты вопросы трактовки результатов теста и представление результатов в отчетах лаборатории. Проанализированы особенности применения теста Elevsys proBNP у пациентов при подозрении на СН при различных клинических сценариях (хроническая и острая СН). Были установлены пределы клинического решения для теста NT-proBNP в зависимости от клинического сценария. Были рассмотрены изменения результатов теста Elevsys proBNP в зависимости от коморбидных состояний. Экспертами сформированы подходы к оптимальному формированию отчета результатов теста Elevsys proBNP в РФ, что позволит ускорить внедрение теста в клиническую практику и оптимизировать ведение пациентов с СН.

Ключевые слова Натрийуретический пептид; NT-proBNP; тест Elevsys proBNP; хроническая сердечная недостаточность; госпитализация; декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Для цитирования Vinogradova N.G., Berestovskaya V.S., Blankova Z.N., Vavilova T.V., Gomyranova N.V., Masenko V.P. et al. Laboratory aspects of using the results of NT-proBNP concentration immunochemical determination in the management of patients with heart failure: support for clinical decision-making. *Kardiologiia*. 2024;64(8):68–78. [Russian: Виноградова Н.Г., Берестовская В.С., Бланкова З.Н., Вавилова Т.В., Гомыранова Н.В., Масенко В.П. и др. Лабораторные аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: поддержка принятия клинических решений. *Кардиология*. 2024;64(8):68–78].

Автор для переписки Виноградова Надежда Георгиевна. E-mail: vinogradovang@yandex.ru

Введение

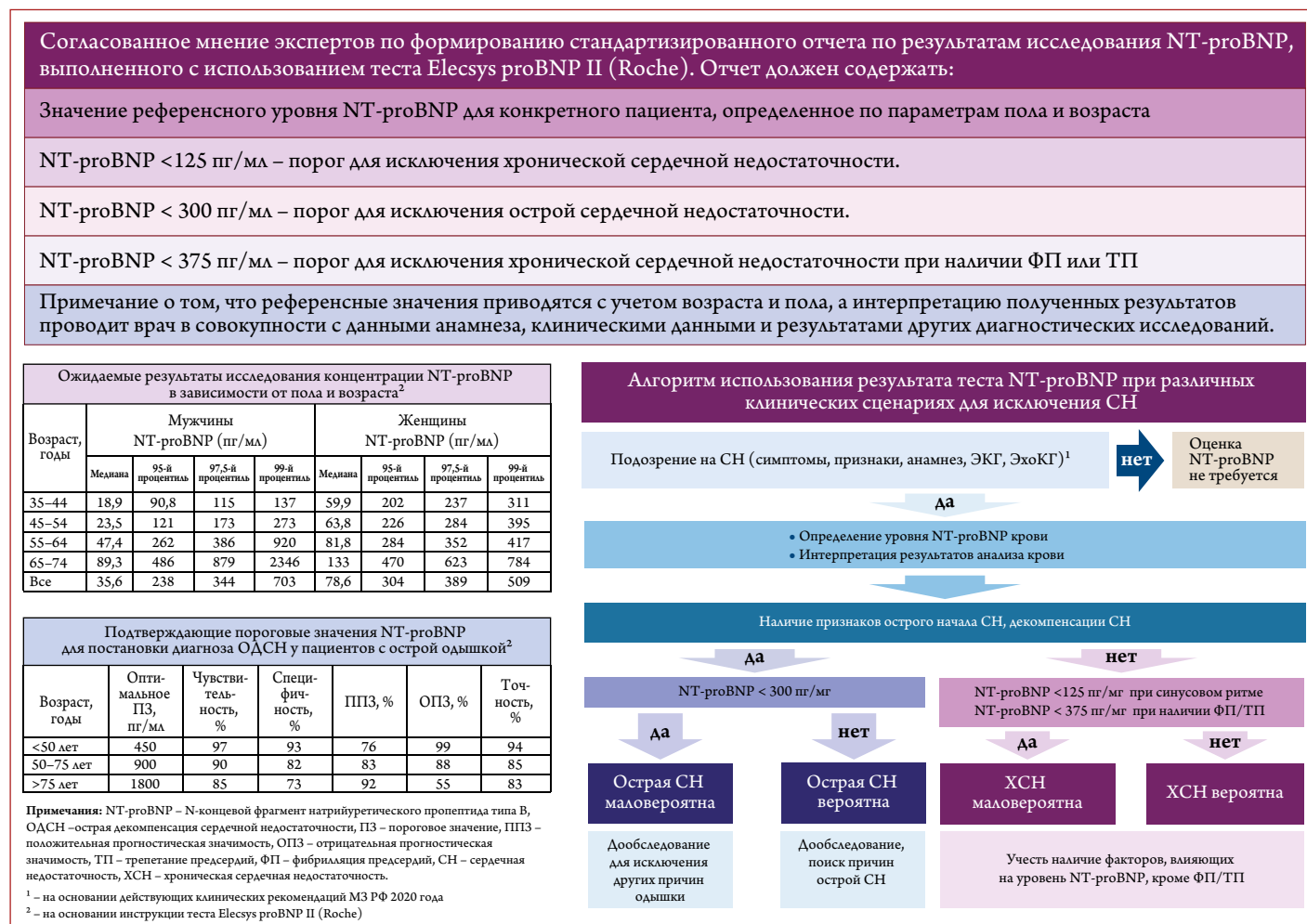
В течение последних десятилетий в мире растет бремя сердечной недостаточности (СН) в связи с постарением населения и улучшением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми и кардиометаболическими заболеваниями и состояниями, являющимися причинами хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–4]. С одной стороны, прогноз пациентов с СН остается серьезным, несмотря на внедрение эффективных методик управления заболеванием [5, 6]. С другой стороны, в последние годы были разработаны и введены в клиническую практику лекарственные средства и методики, которые эффективны в профилактике СН и госпитализаций по причине СН [7, 8].

В этих условиях ранняя диагностика СН становится особо актуальной, поскольку своевременно начатое лечение позволит максимально продлить активный период качественной жизни больных и избежать госпитализаций и других осложнений СН.

Ранняя диагностика ХСН предполагает многофакторный клинико-лабораторный подход, что представлено в клинических рекомендациях ведущих мировых кардиологических сообществ [3, 9, 10].

Важное место в диагностике СН занимает определение натрийуретического пептида (НУП), поскольку этот тест необходим для исключения или подтверждения СН. Причем N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида типа В (NT-proBNP)

Центральная иллюстрация. Лабораторные аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: поддержка принятия клинических решений



является основным лабораторным диагностическим тестом для оценки СН при различных клинических условиях и сценариях. Использование NT-proBNP имеет наивысший класс рекомендаций (I A) для диагностики и прогноза ХСН и острой декомпенсации СН (ОД СН). Включение определения концентрации НУП в стандарты оказания медицинской помощи и доступность исследования позволяют проводить с его помощью дифференциальную диагностику и мониторинг терапии СН [3, 4, 9].

Сегодня известно, что наиболее сложными для интерпретации результата определения NT-proBNP являются сценарии установления диагноза СН de novo в амбулаторных условиях. Использование различных форм выдачи результатов и отчетов о результатах определения концентрации NT-proBNP и широкого спектра пределов клинического решения для амбулаторных пациентов может приводить к сомнениям клиницистов в ценности теста. Отсутствие единого подхода к информации, включаемой в отчет по результатам теста, необходимой для интерпретации значений NT-proBNP, может снижать клиническую эффективность использования теста,

создавать условия для возникновения диагностических ошибок и связанных с ними неблагоприятных событий [11, 12].

В связи с этим необходимо выработать профессиональную позицию экспертов по объему информации, включаемой в отчет по результатам NT-proBNP в лабораториях Российской Федерации (РФ).

15 марта 2024 г. был проведен экспертный совет с целью оценки сложившихся в лабораториях РФ практик выдачи результатов и форм отчетов о результатах определения концентрации NT-proBNP и формирования рекомендаций по единому формату отчета результата определения NT-proBNP (Elecsys proBNP) в медицинских лабораториях, выполняющих лабораторные исследования для амбулаторного звена, для совершенствования поддержки принятия клинических решений и оптимизации ведения пациентов с ХСН в РФ.

В рамках совета экспертов было проведено заседание по следующим вопросам:

1. Диагностические характеристики и особенности применения теста NT-proBNP в реальной клинической практике.

2. Анализ вариантов представления лабораторных результатов теста NT-proBNP (форматов отчета по результатам исследования NT-proBNP) в РФ и в мировой практике и их соответствие клиническим рекомендациям и консенсусам по применению NT-proBNP.
3. Поддержка принятия клинических решений по результатам исследования NT-proBNP при диагностике СН. Обоснование при различных клинических сценариях.
4. Аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении амбулаторных пациентов с ХСН, а также с ХСН и коморбидными состояниями.

Диагностические характеристики и особенности применения теста NT-proBNP в реальной клинической практике

Впервые предложение по использованию натрийуретических пептидов для исключения СН было включено в рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 1995 г. [13]. Универсальное определение СН, предложенное в 2021 г. ведущими мировыми экспертами, подчеркивает важность измерения НУП для исключения СН и акцентирует внимание на возможности использования NT-proBNP в целях более ранней и точной диагностики СН, что потенциально может улучшить результаты лечения пациентов [4, 14].

Национальные действующие клинические рекомендации предписывают использовать тест на определение уровня НУП для диагностики СН, причем это является обязательным условием при диагностике СН при фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) >40% (уровень убедительности рекомендаций – УУР А, уровень достоверности доказательств – УДД 2) [9].

Необходимо отметить, что именно тест для определения NT-proBNP включен в стандарт оказания медицинской помощи пациентам с СН в РФ как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи [15]. Диспансерное наблюдение пациентов с СН в РФ также требует выполнения теста на определение НУП в амбулаторных условиях не реже 1 раза в 2 года [16].

Несмотря на приоритетность измерения НУП в клинических рекомендациях и стандартах, применение и интерпретация уровней NT-proBNP в реальной клинической практике не являются оптимальными, что снижает вероятность ранней постановки диагноза ХСН и назначения рекомендованного лечения [14]. Как в сельских районах, так и в крупных городах, в том числе в странах с высоким уровнем дохода, сохраняется недостаточное использование теста в рутинной амбулаторной и госпитальной практике по ряду причин, зависящих от особенностей системы здравоохранения в конкретном регионе

или стране [17, 18]. Так же недостаточное использование теста НУП может быть связано с тем, что порог клинического решения для NT-proBNP варьирует в зависимости от профиля заболевания пациента и клинического сценария, что затрудняет трактовку теста [14]. Для того чтобы использовать тест НУП и поставить правильный диагноз, требуется корректная интерпретация результата с учетом всех характеристик лабораторного теста [19].

Тест Elecsys proBNP (Roche) получил одобрение U.S. Food and Drug Administration (FDA) в 2003 г. для целей стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или застойной СН, а также был одобрен как вспомогательное средство при оценке повышенного риска сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с риском СН, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца. В уведомлении FDA для указанного метода (тест Elecsys proBNP) ожидаемые значения/референтный диапазон/порог клинического решения указаны как: <125 пг/мл для пациентов моложе 75 лет и <450 пг/мл для пациентов 75 лет и старше [20].

Дальнейшие многочисленные исследования позволили расширить область применения теста Elecsys proBNP, включив следующие состояния: диагностика при подозрении на ХСН, оценка степени тяжести ХСН, контроль терапии у пациентов с дисфункцией ЛЖ, стратификация риска у пациентов с ОКС и ХСН, оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и оптимизация кардиопротективной терапии при выявлении пациентов из группы риска, страдающих СД 2-го типа и не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе, а также выявление лиц с высоким риском развития фибрилляции предсердий (ФП) среди пожилых людей [19].

Помимо представленных возможностей теста Elecsys proBNP, которые перечислены в инструкции, в последние годы проведены многочисленные исследования по определению роли теста в постановке диагноза острой СН (ОСН) [21]. При этом были сформированы отдельные градации результатов теста для условий неотложной помощи, что также нашло отражение в национальных и международных клинических рекомендациях [3, 9, 19].

Таким образом, при применении теста NT-proBNP в реальной клинической практике необходимо учитывать клинические особенности пациента (пол, возраст, коморбидность) и условия оказания медицинской помощи, в которых проводится тестирование (амбулаторная или госпитальная практика, в том числе при оказании неотложной помощи), что позволит максимально эффективно использовать результаты теста.

Представление лабораторных результатов теста NT-proBNP (форматов отчета по результатам исследования NT-proBNP) в РФ и в мировой практике

Вклад лабораторных служб в принятие клинических решений зависит от работы самой лаборатории и от последующего использования результатов тестов. К диагностическим ошибкам могут приводить неправильное восприятие, недооценка характеристик лабораторного теста, некорректная оценка результата теста без учета диагностических вероятностей и неопределенностей, а также особенности состава информации и формы представления результата лабораторного исследования [11, 22]. Стоит отметить, что лабораторное исследование может проводиться при самостоятельном обращении пациента без оформления направления в рамках оказания платных медицинских услуг [23]. При этом пациенты не всегда обладают достаточными компетенциями для понимания или распознавания клинического состояния и могут ориентироваться на комментарии в отчете по результатам лабораторного исследования [23].

Важным для корректной интерпретации результата теста НУП является раздел лабораторного отчета «референсные интервалы». Сравнение результатов исследования для конкретного пациента с референсными интервалами может помочь лечащему врачу выявить возможные состояния или заболевания. При трактовке результата теста необходимо учитывать следующие положения:

1. Для большинства лабораторных тестов не существует универсальных референсных интервалов для всех производителей одного и того же теста, что связано с различиями в оборудовании и дизайне методов исследования. В связи с этим врачи должны знать, какие методы используются в конкретной лаборатории для определения NT-proBNP, а при возникновении вопросов, касающихся методологии, обращаться к достоверным источникам информации, например, представленным на сайте Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины [24].
2. Пороговый подход к принятию клинических решений базируется на дискриминантной количественной оценке теста для принятия медицинских решений. Предел клинического решения (ПКР) – это результат исследования, который указывает на более высокий риск неблагоприятных клинических исходов или является диагностическим для наличия конкретного заболевания. ПКР или критерии включения (rule-in)/критерии исключения (rule-out) для определенной клинической ситуации устанавливаются по результатам клинических исследований и включаются в клинические рекомендации, как правило, с определенными УДД и УУР для разных клинических сценариев [25]. В отчет

о результате лабораторного исследования критерий включения (rule-in)/критерий исключения (rule-out) может попадать в раздел референсные интервалы и/или включаться как комментарий, при этом дополнительная информация по пределу клинического решения может отсутствовать. Необходимо помнить, что ПКР не эквивалентны референсным интервалам.

Регламент представления результата NT-proBNP в РФ на данный момент отсутствует. Стандартизация формата отчета с результатами лабораторного исследования, особенно на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, является ключевым элементом преемственности клинической информации в разных медицинских организациях РФ. Использование различных форм выдачи результатов и отчетов о результатах определения концентрации NT-proBNP и широкого спектра пределов клинического решения для амбулаторных пациентов может приводить к сомнениям клиницистов в ценности теста, что в свою очередь влияет на недостаточность использования теста [11, 12].

Ознакомление с открытыми зарубежными и российскими электронными ресурсами позволило выявить следующие форматы представления информации для трактовки результатов исследования NT-proBNP (при постепенном развитии симптомов СН), выполненные с использованием электрохемилюминесцентной технологии Roche:

1. В разделе «Референсные интервалы» содержатся критерии исключения <125 пг/мл для пациентов до 75 лет и <450 пг/мл для пациентов старше 75 лет [26, 27];
2. В разделе «Референсные интервалы» содержатся значения, полученные в популяции в зависимости от пола и возраста, концентрация <125 пг/мл для исключения СН [28, 29].

Необходимо помнить, что в раздел «Данные клинических исследований. Ожидаемые значения» инструкции к тесту Elecsys proBNP II (Roche) включены ожидаемые значения/референтный диапазон, то есть значения, полученные в популяции в зависимости от пола и возраста у лиц, не имеющих установленных ССЗ. Известно, что повышение NT-proBNP с возрастом встречается у клинически здоровых людей, что отражает растущую частоту факторов риска (ФР) [19]. Важно отметить, что эти значения не отражают критерии включения (rule in) и критерии исключения (rule out) для различных клинических сценариев, связанных с СН или другими заболеваниями, то есть не являются ПКР.

Для теста Elecsys proBNP зарегистрированы следующие ожидаемые значения, базирующиеся на результатах исследования концентрации NT-proBNP у 4266 участников исследования Gutenberg Health Study в возрасте

Таблица 1. Ожидаемые результаты исследования концентрации NT-proBNP

Возраст, годы	Мужчины, NT-proBNP (пг/мл)				Женщины, NT-proBNP (пг/мл)			
	медиана	95-й процентиль	97,5-й процентиль	99-й процентиль	медиана	95-й процентиль	97,5-й процентиль	99-й процентиль
35–44	18,9	90,8	115	137	59,9	202	237	311
45–54	23,5	121	173	273	63,8	226	284	395
55–64	47,4	262	386	920	81,8	284	352	417
65–74	89,3	486	879	2346	133	470	623	784
Все	35,6	238	344	703	78,6	304	389	509

NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида типа В.

от 35 до 74 лет. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в референсной группе представлены в таблице 1 [19].

Поддержка принятия клинических решений по результатам исследования NT-proBNP при диагностике СН

В связи с тем что тест NT-proBNP может применяться при разных клинических ситуациях, критерии включения/исключения или ПКР, базирующиеся на многочисленных исследованиях, приводятся в литературе отдельно для каждого клинического сценария. Например, значения NT-proBNP <125 пг/мл с высоким уровнем достоверности исключают сердечную дисфункцию у пациентов с симптомами, указывающими на ХСН, при постепенном развитии заболевания. Этот пороговый уровень неоднократно подтвердил свою диагностическую надежность [14, 30], применимость для разных возрастных групп [31] и пациентов с ФР [32]. Также в исследованиях было показано, что при исключении ХСН применение дифференцированного по возрасту порогового значения для NT-proBNP (125 пг/мл для пациентов младше 75 лет и 450 пг/мл для пациентов ≥75 лет) не повышает эффективность диагностики СН [33], а порог в 400 пг/мл для всех пациентов значительно снижает вероятность точного диагноза [34]. За счет высокой чувствительности теста для исключения ХСН отрицательные прогностические значения концентраций NT-proBNP достигают 95–100%. В то же время значения NT-proBNP ≥125 пг/мл связаны с повышенным риском кардиальных осложнений и могут указывать на сердечную дисфункцию. При применении теста Elecsys proBNP II (Roche) необходимо учитывать, что положительная прогностическая значи-

мость NT-proBNP для подтверждения ХСН составляет от 30 до 60% в зависимости от характеристик исследуемой когорты. Результаты теста могут варьировать в зависимости от пола, возраста, расы, наличия или отсутствия ХСН, ФП, ожирения, хронической болезни почек (ХБП) и, возможно, других коморбидных состояний [35–39].

Уровень NT-proBNP ≥125 пг/мл неоднократно подтвердил свою клиническую ценность в ранней диагностике ХСН и позволяет прогнозировать наличие СН или состояний с высоким риском СН [32]. Однако необходимо учитывать, что данный ПКР соответствует сценарию постепенного развития СН. В европейских и национальных рекомендациях пороговые значения для исключения ХСН при постепенном развитии заболевания (что является важным дополнением) составляют для NT-proBNP <125 пг/мл и для мозгового натрийуретического пептида типа В (BNP) <35 пг/мл [3, 9].

Клинический сценарий СН при остром развитии заболевания требует применения соответствующего ПКР для диагностики ОСН. Исследования, включавшие определение NT-proBNP у пациентов с остро возникшей одышкой, продемонстрировали надежность использования критерия исключения (rule out) <300 пг/мл для исключения диагноза ОДСН с отрицательной прогностической значимостью 97–98% [21, 40–43].

Таким образом, пациентам с подозрением на ОДСН рекомендовано использование ПКР при уровне NT-proBNP <300 пг/мл для надежного исключения диагноза ОДСН, что представлено в актуальных европейских и национальных клинических рекомендациях [3, 9].

Другие частные случаи ПКР представлены в результатах клинического исследования ICON-RELOADED Study (N-Terminal Pro – B-Type Natriuretic Peptide

Таблица 2. Подтверждающие пороговые значения NT-proBNP для постановки диагноза ОДСН у пациентов с острой одышкой

Возраст	Оптимальное ПЗ, пг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	Точность, %
<50 лет	450	97	93	76	99	94
50–75 лет	900	90	82	83	88	85
>75 лет	1800	85	73	92	55	83

NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида типа В; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ПЗ – пороговое значение, ППЗ – положительная прогностическая значимость; ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость.

in the Emergency Department) для пациентов с острой одышкой. В исследовании были определены подтверждающие пороговые значения NT-proBNP для постановки диагноза ОДЧН у пациентов с острой одышкой, которые ранжированы по возрастным категориям и представлены в таблице 2 [21]. Эти данные включены в инструкцию по применению теста Elecsys proBNP и в действующие клинические рекомендации по СН, где они представлены в разделе диагностики ОДЧН [9, 19].

Представленные выше ПКР для теста NT-proBNP при диагностике ОДЧН приведены в программном документе Европейского общества кардиологов 2023 г. для диагностики ОДЧН в отделении неотложной помощи. Причем в документе четко указано, что значения варьируются в зависимости от профиля пациента и клинического сценария, поэтому должны интерпретироваться с осторожностью для обеспечения надлежащего диагноза. Однако в документе указано, что вышеприведенные ПКР для ОДЧН не требуют поправки на пол, индекс массы тела (ИМТ), функцию почек, ФВ ЛЖ и наличие ФП. Эксперты ЕОК приводят дополнительно ПКР для теста NT-proBNP при ОДЧН >5000 пг/мл независимо от возраста и других параметров, который, по их мнению, значительно повышает вероятность ОДЧН [14].

Аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении амбулаторных пациентов с ХСН и коморбидными состояниями

Помимо рассмотренных выше референтных уровней и ПКР для диагностики СН, в последние годы получено много дополнительной информации, поскольку были опубликованы исследования, где изучалась роль теста NT-proBNP при сердечно-сосудистых и коморбидных состояниях. Наиболее выраженное изменение уровней НУП отмечено при ожирении, ХБП и ФП, причем влияние этих состояний может быть разнонаправленным [39].

Ожирение как сопутствующее ХСН состояние влияет на результаты теста НУП. В исследованиях было продемонстрировано, что существует обратная связь между ожирением, определяемым как повышение ИМТ, и НУП. Поэтому применение теста НУП при диагностике ХСН у пациентов с избыточной массой тела и ожирением остается сложной задачей. Некоторые утверждают, что снижение пороговых значений для НУП или использование коррекции для высокого ИМТ может повысить точность диагностики ХСН у лиц, страдающих ожирением. Учитывая рост распространенности ожирения в мире, а также появления одышки и снижения толерантности к физической нагрузке на фоне значительного увеличения массы

тела, которые могут имитировать клинику СН, применение теста NT-proBNP становится актуальным [44]. Однако низкие уровни НУП у данной категории пациентов могут вводить в заблуждение, поэтому необходимо учитывать, что более низкие уровни НУП регистрируются при ХСН в сочетании с ожирением по сравнению с больными ХСН с нормальными значениями ИМТ [37]. Нельзя уверенно утверждать, что это справедливо для сценария ОДЧН, так как некоторые крупные исследования госпитальной практики не обнаружили взаимодействия концентрации NT-proBNP и ИМТ [45].

Снижение функции почек также является модификатором концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, которая становится выше у пациентов с ХСН и ХБП в сравнении с больными ХСН без ХБП [46]. В исследовании PRIDE, которое включало пациентов с широким спектром расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) от 15 мл/мин/1,73 м² до 252 мл/мин/1,73 м², было показано, что почечная недостаточность была связана с ФР развития застойной СН. Причем ухудшение функции почек сопровождалось структурными и функциональными нарушениями сердца по данным эхокардиографии. Было выявлено, что NT-proBNP и СКФ обратно и независимо связаны между собой и что значения NT-proBNP > 450 пг/мл для пациентов в возрасте <50 лет и >900 пг/мл для пациентов в возрасте 50 лет и старше имели чувствительность 85% и специфичность 88% для диагностики ОДЧН среди пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м². При использовании точки отсечения значения NT-proBNP 1200 пг/мл для пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², было обнаружено, что чувствительность и специфичность теста составляют 89% и 72% соответственно [47]. Таким образом, при снижении рСКФ наблюдается повышение ПКР для диагностики ОДЧН в сочетании с ХБП. Однако эксперты полагают, что при использовании пороговых значений NT-proBNP, скорректированных по возрасту, проведения дополнительной корректировки уровня NT-proBNP для подтверждения диагноза ОДЧН не требуется, благодаря наличию сильной корреляции между возрастом и нарушением функции почек [46].

По данным экспертов, при ХСН в сочетании с ХБП, несмотря на возможное увеличение уровня НУП, как вследствие нарушения клиренса, так и вследствие миокардиального стресса и повреждения, коррекция ПКР в большинстве случаев не требуется, так как во всем диапазоне рСКФ сохраняется корреляция между уровнем NT-proBNP и прогнозом [46, 48].

Наиболее сложными для интерпретации результата NT-proBNP являются сценарии установления диагноза СН у пациентов с ФП. Известно, что наличие ФП приводит к значительному повышению НУП по сравнению

с пациентами, у которых регистрируется синусовый ритм даже в отсутствие СН, что может влиять на ПКР при диагностике ХСН у пациентов с ФП [49].

При мета-анализе скрининговых исследований установлена зависимость НУП от нарушения ритма сердца. Средние значения НУП у пациентов с ФП превышают значения NT-proBNP у пациентов с синусовым ритмом в 3–3,5 раза [50]. Исходя из этого, в качестве малого критерия подтверждения ХСН при ФП предложено отталкиваться от трехкратного значения для пациентов без нарушения ритма, т. е. за ПКР при этом заболевании принять 375 пг/мл [49]. Такие же ПКР предлагается использовать при трепетании предсердий [14]. В рекомендациях ЕОК 2021 года для исключения СН при ФП предложено использовать значение NT-proBNP ниже 365 пг/мл, которое выбрано как консенсусное значение и несколько отличается от представленного выше ПКР [3].

Как уже было указано выше, клинический сценарий диагностики ОСН не требует поправки ПКР для NT-proBNP с учетом ожирения, рСКФ, ФП и других коморбидных состояний. В сценарии исключения ХСН в амбулаторных условиях эксперты предлагают модификацию ПКР в зависимости от коморбидности. Следующие предлагаемые модификации коморбидных состояний основаны скорее на мнении экспертов, чем на убедительных доказательствах, и должны уточняться по мере поступления дополнительной информации. ПКР для NT-proBNP следует увеличить на 35%, если рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², на 25% для рСКФ от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² и на 15% для рСКФ 45–60 мл/мин/1,73 м². Когда ИМТ составляет от 30 до 35 кг/м², пороговое значение NT-proBNP следует снизить на 25%, для ИМТ от 35 до 40 кг/м² – на 30% и при ИМТ более 40 кг/м² – на 40%. При ФП или трепетании предсердий ПКР для NT-proBNP следует увеличить на 50%, если частота желудочковых сокращений составляет ≤90 уд/мин на момент взятия крови (предпочтительный метод определения – электрокардиография), или на 100%, если частота желудочковых сокращений >90 уд/мин [14].

В настоящее время в большинстве лабораторий, которые выполняют тесты NT-proBNP в амбулаторных условиях, при формировании отчета теста не представляется возможным учитывать клиническую информацию о пациенте, такую как ожирение, наличие ФП или трепетания предсердий в момент взятия крови, частоту желудочковых сокращений и снижение функции почек на момент проведения теста. Возможно, в будущем при внедрении единой медицинской и лабораторной информационной системы в РФ, которая могла бы включать информацию от всех поставщиков медицинских услуг, будет возможна оценка теста NT-proBNP с учетом коморбидности.

Таким образом, в рамках совета экспертов было проведено обсуждение и открытое голосование по вопросам, которые касались формирования отчета результатов теста Elecsys proBNP в РФ с учетом текущей клинической практики:

- 1) Критерии исключения СН на основе теста Elecsys proBNP.
- 2) Критерии включения СН на основе теста Elecsys proBNP.
- 3) Включение референсных значений в формат отчета результатов теста Elecsys proBNP.
- 4) Формат отчета теста Elecsys proBNP в РФ.

Заключение

Изучение условий, способствующих риску неблагоприятных событий, показывает, что более 45% из них являются предотвратимыми. Правильная интерпретация теста Elecsys proBNP будет способствовать предупреждению неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью. Управление безопасностью в современном здравоохранении предусматривает не только мониторинг безопасности медицинских технологий, но и снижение влияния системных факторов, составляющих основу неблагоприятных событий [12].

Приведенные в публикации исследования выполнены с использованием теста Elecsys proBNP (Roche), что позволяет верифицировать данный метод на соответствие критериям клинических рекомендаций по сердечной недостаточности при постепенном и остром дебюте заболевания.

Представленные особенности применения теста Elecsys proBNP II (Roche) позволяют использовать его с целью ранней диагностики хронической сердечной недостаточности в группах риска, а также проводить амбулаторный контроль в ходе лечения сердечной недостаточности. При применении теста необходимо учитывать, что результаты могут варьировать в зависимости от пола, возраста, фибрилляции предсердий, ожирения, хронической болезни почек и других состояний.

Сегодня определенно можно использовать данный тест для исключения как острой сердечной недостаточности в стационаре, так и хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях. Указанные выше пределы клинического решения для NT-proBNP (125 и 300 пг/мл для хронической и острой сердечной недостаточности соответственно) должны быть представлены при формировании отчета результата теста. Учитывая сложность оценки коморбидности в амбулаторных условиях и недостаточную доказательную базу для модификации предела клинического решения для включения (rule-in) при диагностике хронической сердечной недоста-

Пороговые значения для поддержки клинического решения при диагностике сердечной недостаточности с использованием NT-proBNP (согласованное мнение экспертов)¹

Высокая чувствительность и специфичность иммунохимического метода определения NT-proBNP в крови обеспечивают его использование в качестве объективного диагностического маркера при развитии симптомов или признаков сердечной недостаточности.

Использование NT-proBNP имеет наивысший класс рекомендаций для диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности и острой декомпенсации сердечной недостаточности^{2,3}. Включение определения концентрации НУП в стандарты оказания медицинской помощи и доступность исследования позволяет проводить с его помощью дифференциальную диагностику и мониторинг терапии сердечной недостаточности⁴.

Интерпретация результатов определения NT-proBNP требует персонализированного подхода с учетом клинического профиля пациента и различий в клинических сценариях⁷.



Клинический сценарий 1

Концентрация NT-proBNP для исключения сердечной недостаточности *de novo* в амбулаторных условиях^{5,6}.

Критерий исключения

< 125 пг/мл

Возраст

Все категории



Клинический сценарий 2

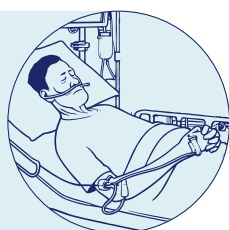
Концентрация NT-proBNP для исключения сердечной недостаточности при наличии фибрилляции предсердий или трепетания предсердий⁷.

Критерий исключения

< 375 пг/мл

Возраст

Все категории



Клинический сценарий 3

Концентрация NT-proBNP для исключения сердечной недостаточности в стационаре, включая отделение интенсивной терапии⁵.

Критерий исключения

< 300 пг/мл

Возраст

Все категории

Своевременная диагностика сердечной недостаточности создает условия для своевременного старта лечения, что позволяет максимально продлить активный период жизни пациентов и минимизировать осложнения заболевания.

1. Бланкова З.Н., Берестовская В.С., Вавилова Т.В., Виноградова Н.Г., Гомыранова Н.В., Масенко В.П., Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Сорокина Н.А., Терещенко С.Н. Лабораторные аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: поддержка принятия клинических решений. Кардиология. 2024;64(8). <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.8.n2720>. 2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. 3. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. 4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034?index=4>. 5. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. European Journal of Heart Failure (2023) 25, 1891–1898. doi:10.1002/ehf.3036. 6. Derivation and validation of a clinical predictive model of NT-proBNP 125 pg/mL to detect pre-heart failure. Cardiol. 2023 Dec;82(6):481-489. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.05.011. 7. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>. Значения получены для теста Elecsys proBNP II. Тест Elecsys proBNP II. РУ № ФСЗ 2007/00151, от 24.03.2020.

точности на фоне коморбидных состояний, предложено отказаться от предела клинического решения для исключения хронической сердечной недостаточности. Однако учитывая значительное влияние фибрилляции и трепетания предсердий на уровни натрийуретических пептидов, предложено включить в отчет результата теста предел клинического решения для исключения хронической сердечной недостаточности у пациентов на фоне этого коморбидного заболевания (NT-proBNP ниже 375 пг/мл).

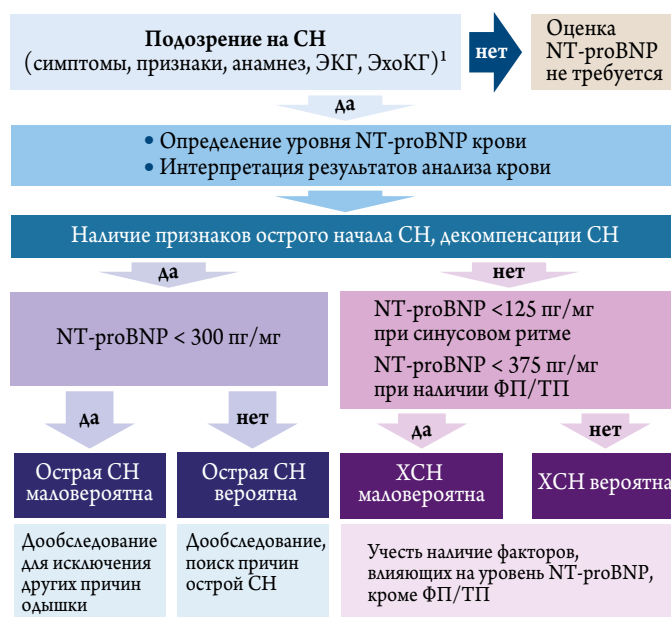
С учетом требований ГОСТа и Приказа Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» в отчет о результате теста необходимо включить значение референсного уровня NT-proBNP, определенное по параметрам пола и возраста [23, 51].

Таким образом, изложены согласованное мнение экспертов по представленным вопросам и стандартизированный отчет по результатам исследования NT-proBNP, выполненного с использованием теста Elecsys proBNP II (Roche), который должен содержать следующие параметры:

1. Значение референсного уровня NT-proBNP для конкретного пациента, определенное по параметрам пола и возраста.
2. NT-proBNP <125 пг/мл – порог для исключения хронической сердечной недостаточности.
3. NT-proBNP <300 пг/мл – порог для исключения острой сердечной недостаточности.
4. NT-proBNP <375 пг/мл – порог для исключения хронической сердечной недостаточности при наличии фибрилляции или трепетания предсердий.
5. Дополнительно в отчете необходимо указать примечание, что референсные значения приводятся с учетом возраста и пола, а интерпретацию полученных результатов проводит врач в совокупности с данными анамнеза, клиническими данными и результатами других диагностических исследований.

С целью поддержки принятия клинических решений на основании представленной информации разработан

Рисунок 1. Алгоритм использования результата теста NT-proBNP при различных клинических сценариях для исключения СН



¹ – на основании действующих рекомендаций МЗ РФ 2020 г. [9].

СН – сердечная недостаточность; ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий.

алгоритм использования результата теста NT-proBNP при различных клинических сценариях для исключения сердечной недостаточности СН (рис. 1).

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов

Совет экспертов проведен онлайн при финансовой и технической поддержке компании Рош Диагностика Рус.

Статья поступила 15.06.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
2. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation 'PRIORITET-CHF': initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Вилевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации 'ПРИОРИТЕТ-ХСН': исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):93–103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure As-

- sociation of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
5. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1095–104. DOI: 10.1002/ehf.822
6. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020;396(10244):121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
7. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(12):761–72. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8
8. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(10):556–77. DOI: 10.1038/s41574-020-0392-2
9. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галывич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
11. Jones GRD, Legg M. Report formatting in laboratory medicine – a call for harmony. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;57(1):61–5. DOI: 10.1515/cclm-2017-1165
12. Voskanyan Yu.E. The safety of patients and related unfavorable occurrences in medicine: the systematic review. *Problems of Social Hygiene Public Health and History of Medicine*. 2019;27(4):408–13. [Russian: Восканян Ю.Э. Безопасность пациентов и связанные с ней неблагоприятные события в медицине (систематический обзор). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(4):408–13]. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-4-408-413
13. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal*. 1995;16(6):741–51. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060992
14. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(11):1891–8. DOI: 10.1002/ehf.3036
15. Ministry of Health of the Russian Federation. Order from 20.04.2022 № 272n “On approval of the standard of medical care for adults with chronic heart failure (diagnosis, treatment and follow-up)”. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034?index=4>. 2022. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 20.04.2022 №272н “Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)”. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034?index=4>]
16. Ministry of Health of the Russian Federation. Order from 15.03.2022 № 168n “On approval of the procedure for conducting dispensary observation of adults” (with amendments and additions). Av. at: <https://base.garant.ru/404523658/>. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (с изменениями и дополнениями). Доступно на: <https://base.garant.ru/404523658/>]
17. Talha KM, Januzzi JL, Meng T, Greene SJ, Vaduganathan M, Janicijevic TK et al. Use of natriuretic peptides and echocardiography for diagnosing heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2024;26(3):551–60. DOI: 10.1002/ehf.3165
18. Protopapa K, Juniper M, Koomson D, Smith N. Failure to function: a report on acute heart failure. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;80(7):366–7. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.7.366
19. Registration certificate of Roszdravnadzor № RZN 2021/14423 from 27.05.2021. Av. at: <https://goszdravnadzor.ru/ru-rozdravnadzora-№-rzn-2021-14423-ot-27-maya-2021-goda/?ysclid=lyhcojogcj963915413>. [Russian: Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2021/14423 от 27.05.2021. Доступно на: <https://goszdravnadzor.ru/ru-rozdravnadzora-№-rzn-2021-14423-ot-27-maya-2021-goda/?ysclid=lyhcojogcj963915413>]
20. FDA. 510(k) Premarket Notification. Number: K032646 ELECSYS PROBNP IMMUNOASSAY. [Internet] Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K032646>
21. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):1191–200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021
22. Lilley CM, Mirza KM. Critical role of pathology and laboratory medicine in the conversation surrounding access to healthcare. *Journal of Medical Ethics*. 2023;49(2):148–52. DOI: 10.1136/medethics-2021-107251
23. Ministry of Health of Russian Federation. Order from 18.05.2021 № 464n “On approval of the Rules for conducting laboratory tests”. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106010055>. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 18.05.2021 № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106010055>]
24. BNP, NT-proBNP, and MR-proANP Assays: Analytical Characteristics Designated By Manufacturer IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Makers (C-CB) v062024. Av. at: <https://pub-180a8d00f517477ba49634e6b2b147e3.r2.dev/2024/03/BNP-NT-proBNP-and-MR-proANP-Assays-Analytical-Characteristics-Designated-By-Manufacturer-v062024.pdf>
25. GOST R 53022.3-2008. Clinical laboratory technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory tests. Part 3. Assessment of laboratory tests clinical significance. Av. at: <https://protect.gost.ru/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=0&month=8&year=2009&search=&id=174413>. [Russian: ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. Доступно на: <https://protect.gost.ru/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=0&month=8&year=2009&search=&id=174413>]
26. Johns Hopkins Department of Pathology Core Laboratory Reference Ranges. Av. at: <https://pathology.jhu.edu/build/assets/departments/files/Core-Lab-Reference-Ranges.pdf>
27. INVITRO. Study of Natriuretic hormone (B-type) N-terminal propeptide (NT-proBNP, N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, Pro-B-Type Natriuretic Peptide). Av. at: <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/492/17958/>. [Russian: ИНВИТРО. Исследование Натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептида (NT-proBNP, N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, Pro-B-Type Natriuretic Peptide). Доступно на: <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/492/17958/>]
28. Labor Berlin. Noradrenalin im Urin. Av. at: [https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=292\\$\\$](https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=292$$)
29. KDL. Study of N-terminal fragment of B-type natriuretic propeptide (NT-proBNP). Av. at: <https://kdl.ru/analizy-i-tseny/n-kontsevoy-fragment-natriureticheskogo-propeptida-v-tipa-nt-probnp>. [Russian:

- KDL. Исследование N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP). Доступно на: <https://kdl.ru/analizy-i-tseny/n-kontsevoy-fragment-natriyureticheskogo-propeptida-v-tipa-nt-probnp>]
30. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(4):537–41. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.01.022
31. Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L et al. The Role of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Echocardiography for Screening Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction in a Population at High Risk for Heart Failure. The PROBE-HF Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(5):377–84. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.12.002
32. Nogi K, Yamamoto R, Ueda T, Nogi M, Ishihara S, Nakada Y et al. Derivation and validation of a clinical predictive model of NT-proBNP ≥ 125 pg/mL to detect pre-heart failure. *Journal of Cardiology*. 2023;82(6):481–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.05.011
33. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(5):S15–20. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.04.022
34. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1881–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq163
35. Mu S, Echouffo-Tcheugui JB, Ndumele CE, Coresh J, Juraschek S, Brady T et al. NT-proBNP Reference Intervals in Healthy U.S. Children, Adolescents, and Adults. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2023;8(4):700–12. DOI: 10.1093/jalm/jfad024
36. Patel N, Gutiérrez OM, Arora G, Howard G, Howard VJ, Judd SE et al. Race-based demographic, anthropometric and clinical correlates of N-terminal-pro B-type natriuretic peptide. *International Journal of Cardiology*. 2019;286:145–51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.02.034
37. Suthahar N, Meijers WC, Ho JE, Gansevoort RT, Voors AA, Van Der Meer P et al. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1205–14. DOI: 10.1002/ehf.1209
38. Ozkan B, Grams ME, Coresh J, McEvoy JW, Echouffo-Tcheugui JB, Mu SZ et al. Associations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, estimated glomerular filtration rate, and mortality in US adults. *American Heart Journal*. 2023;264:49–58. DOI: 10.1016/j.ahj.2023.05.014
39. Ezekowitz JA, Alemayehu W, Rathwell S, Grant AD, Fiuzat M, Whellan DJ et al. The influence of comorbidities on achieving an N-terminal pro-b-type natriuretic peptide target: a secondary analysis of the GUIDE-IT trial. *ESC Heart Failure*. 2022;9(1):77–86. DOI: 10.1002/ehf2.13692
40. Song BG, Jeon ES, Kim YH, Kang MK, Doh JH, Kim PH et al. Correlation Between Levels of N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Degrees of Heart Failure. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2005;20(1):26–32. DOI: 10.3904/kjim.2005.20.1.26
41. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(8):948–54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
42. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genis A, Ordoñez-Ilanos J, Santaló-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
43. Pfister R, Tan D, Thekkkanal J, Erdmann E, Schneider C. Predictive value of NT-pro-BNP for the non-cardiologist. A study on 573 hospitalized patients with cardiovascular disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;133(12):564–9. DOI: 10.1055/s-2008-1067282
44. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(5):649–55. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.09.006
45. Bhatt AS, Cooper LB, Ambrosy AP, Clare RM, Coles A, Joyce E et al. Interaction of Body Mass Index on the Association Between N-Terminal-Pro-b-Type Natriuretic Peptide and Morbidity and Mortality in Patients With Acute Heart Failure: Findings From ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure). *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(3):e006740. DOI: 10.1161/JAHA.117.006740
46. DeFilippi C, Van Kimmenade RRJ, Pinto YM. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Renal Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(3A):S82–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.029
47. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
48. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(5):616–31. DOI: 10.1002/ehf.2848
49. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
50. Van Doorn S, Geersing G-J, Kievit RF, Van Mourik Y, Bertens LC, Van Riet EES et al. Opportunistic screening for heart failure with natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of individual participant data of four screening studies. *Heart*. 2018;104(15):1236–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312781
51. GOST R ISO 15189-2015. Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. Av. at: <https://protect.gost.ru/default.aspx/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=2&month=11&year=2015&search=&id=200121>. [Russian: ГОСТ Р ИСО 15189-2015. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности. Доступно на: <https://protect.gost.ru/default.aspx/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=2&month=11&year=2015&search=&id=200121>]