

Виноградова Н. Г.<sup>1</sup>, Поляков Д. С.<sup>1,2</sup>, Берестовская В. С.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

## Предикторы повышения уровней NT-proBNP в популяции амбулаторных пациентов высокого риска развития сердечной недостаточности: определение с использованием методик предела клинического решения, референсных интервалов и скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP

Цель	Определить предикторы повышения уровней N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в популяции амбулаторных пациентов высокого риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) при применении методик на основании предела клинического решения (ПКР), референсных интервалов (РИ) и скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP.
Материал и методы	Своевременная диагностика и начало лечения на ранних стадиях ХСН улучшают прогноз пациентов. В связи с этим на территории Российской Федерации в каждом федеральном округе (ФО) была реализована программа поддержки пациентов высокого риска ХСН для определения NT-proBNP. В анализ включены 11740 пациентов высокого риска развития ХСН, которым в амбулаторных условиях проводилось однократное определение NT-proBNP. Критерии включения: возраст 18 лет и старше с симптомами и признаками ХСН и/или отклонениями на электрокардиограмме и/или наличием заболеваний (артериальная гипертензия и/или любая форма ишемической болезни сердца). Проводился анализ доли пациентов, у которых результаты теста NT-proBNP оказались выше предела ПКР ( $\text{NT-proBNP} \geq 125$ пг/мл), выше РИ (97,5-й перцентиль). Для дополнительной оценки использовалось соотношение NT-proBNP, скорректированное по полу и возрасту. Оценивались риски повышения NT-proBNP по ПКР, РИ и соотношению NT-proBNP.
Результаты	Медиана возраста пациентов составила 66 [58,0; 73,0] лет, 55,8% в возрасте 65 лет и старше, женщин оказалось 59,3%. У 43,5% пациентов уровень NT-proBNP составил менее 125 пг/мл. Риск достижения ПКР был выше на 50% среди мужчин, был ассоциирован с возрастом пациента и увеличивался на 73% в возрастной группе 45–54 года, в 2,52 раза в возрастной группе 55–64 года и в 6,62 раза в возрастной группе 65 лет и старше по сравнению с возрастной группой 18–44 года. Проживание в городе с населением менее одного миллиона человек увеличивало риски достижения ПКР на 17% по сравнению с проживанием в городе-миллионнике. Значений NT-proBNP выше РИ достигли 22% пациентов, причем риск оказался на 69% выше среди мужчин и на 24% выше среди пациентов из городов с населением менее миллиона человек. При оценке теста NT-proBNP по критерию РИ было установлено, что 44,3% пациентов с нормальными показателями по РИ имели NT-proBNP выше ПКР ( $\geq 125$ пг/мл). Соотношение NT-proBNP оказалось самым низким в популяции пациентов Уральского ФО и самым высоким в популяции пациентов Дальневосточного ФО. Риск повышения соотношения $\text{NT-proBNP} \geq 1$ был выше среди мужчин на 67% ( $p < 0,001$ ), при проживании в небольших городах на 21% ( $p < 0,001$ ), при проживании в Дальневосточном ФО по сравнению с любым другим регионом ( $p < 0,001$ ).
Заключение	Независимыми факторами риска повышения NT-proBNP при оценке по РИ и соотношению NT-proBNP были мужской пол, проживание в городах с населением менее одного миллиона человек, проживание в Дальневосточном ФО. Оценка теста NT-proBNP только на основании ПКР без учета физиологических изменений в связи с полом и возрастом несет риск гипердиагностики ХСН.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; предел клинического решения; референсный интервал; соотношение NT-proBNP
Для цитирования	Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Berestovskaya V. S. Predictors of Elevated NT-proBNP Levels in a High-Risk Outpatient Population for Heart Failure: Determination Using Clinical Decision Limit, Reference Intervals, and Age- and Sex-Adjusted NT-proBNP Ratio Methods. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(12):62–72. [Russian: Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Берестовская В. С. Предикторы

повышения уровней NT-proBNP в популяции амбулаторных пациентов высокого риска развития сердечной недостаточности: определение с использованием методик предела клинического решения, референсных интервалов и скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP. Кардиология. 2025;65(12):62–72].

Автор для переписки

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

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологии за счет роста распространенности, который наблюдается во многих странах мира, а также за счет увеличения тяжести состояния пациентов с ХСН. Известно, что риск летального исхода у пациентов с ХСН остается высоким несмотря на внедрение новых методов лечения в последнее десятилетие. Своевременная диагностика и начало лечения на ранних стадиях улучшают прогноз пациентов, что диктует необходимость разработки мероприятий и методик скрининга среди групп пациентов высокого риска ХСН [1, 2].

В исследовании ПРИОРИТЕТ–ХСН были получены данные о ведущих причинах формирования ХСН у амбулаторных пациентов, которыми оказались артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет 2-го типа, ожирение, пороки сердца и некоронарогенные заболевания миокарда [3]. Это свидетельствует о том, что в амбулаторной практике именно среди пациентов с данными заболеваниями и их сочетаниями следует проводить мероприятия по раннему выявлению больных ХСН, что за счет ранней диагностики и своевременного начала лечения позволит улучшить их прогноз.

В современной практике существует проблема поздней диагностики ХСН, в том числе диагностики во время госпитализации больных, когда инициация базисной терапии ХСН осуществляется лишь на стационарном этапе. Позднее назначение лечения влечет за собой снижение темпа титрации базисных препаратов и их последующее недостаточное применение на амбулаторном этапе, что не позволяет улучшить прогноз пациентов. Это снижает эффективность системы здравоохранения и увеличивает стоимость лечения ХСН в целом. Необходимо отметить, что именно в амбулаторной практике применимо понятие ранней диагностики, поскольку выявление ХСН на этапе госпитализации, как правило, свидетельствует о высоком функциональном классе и/или продвинутой стадии [4, 5].

В литературе активно обсуждается вопрос ранней диагностики ХСН в популяции на основании определения биомаркеров, в частности натрийуретического пептида (НУП), который имеет высокую отрицательную прогностическую ценность – позволяет исключить диагноз ХСН при значениях ниже референсного уровня или предела клинического решения [6–8]. В отечественном исследовании ЭССЕ-РФ 2 при анализе выборки ре-

спондентов 35–64 лет было показано, что выживаемость оказалась ниже при повышении НУП выше референсных значений по сравнению с респондентами без повышения этого показателя [8]. Эти данные позволяют сделать вывод, что повышение НУП на популяционном уровне неблагоприятно отражается на прогнозе [8].

Среди различных лабораторных показателей НУП N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является основным диагностическим тестом для ранней диагностики СН в амбулаторной практике [5]. Тест NT-proBNP обеспечен классом рекомендаций IA для диагностики ХСН в клинических рекомендациях [5, 9, 10]. Для сценария постепенного развития ХСН, который типичен для амбулаторной практики, применяется предел клинического решения (ПКР) (NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл), который неоднократно подтвердил свою клиническую ценность в ранней диагностике ХСН у пациентов с высоким риском данного заболевания [11]. Необходимо учитывать, что положительная прогностическая значимость данного ПКР NT-proBNP для подтверждения ХСН варьирует от 30 до 60% в зависимости от характеристик исследуемой когорты и производителя теста [12]. При этом значения ПКР для NT-proBNP ниже  $<125$  пг/мл позволяют исключить ХСН с вероятностью 95–100% [13].

Известно, что уровни NT-proBNP варьируют в зависимости от пола, возраста и других клинических параметров, а ПКР не учитывает эти параметры [14, 15]. Влияние пола и возраста возможно учесть, если применять референсные уровни (ожидаемые значения) показателя NT-proBNP у здоровых респондентов. Ожидаемые значения теста NT-proBNP (Elecsys proBNP II), основанные на результатах исследования концентрации показателя в референсной группе участников исследования Gutenberg Health Study в возрасте от 35 до 74 лет, опубликованы в инструкции к тесту [16].

В последние годы в зарубежной литературе анализируется чувствительность, специфичность и эффективность показателя, скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP для диагностики состояний, связанных с повреждением миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях и COVID-19. Данный показатель может иметь высокую ценность и при диагностике ХСН, поскольку в ряде исследований показал высокую корреляцию с рисками смерти в ближайший и отдаленный периоды [17–19].

В Российской Федерации (РФ) существует потребность в ранней диагностике ХСН, которая за счет раннего назначения терапии пациентам с впервые выявленной ХСН потенциально позволит снизить риск прогрессирования ХСН и развития осложнений. В связи с этим на территории РФ в каждом федеральном округе (ФО) была реализована программа поддержки пациентов для определения NT-proBNP у пациентов высокого риска ХСН, которая была разработана и проведена компанией ООО «Новартис Фарма» при непосредственном участии компании Aston Health. В рамках данной программы пациентам по назначению лечащего врача была предоставлена возможность сдать тест NT-proBNP, что способствовало доступности ранней диагностики ХСН согласно клиническим рекомендациям. В соответствии с регламентом программы поддержки пациентов, в амбулаторных условиях проводилось однократное определение NT-proBNP среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с симптомами и признаками ХСН и/или отклонениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и/или наличием заболеваний (АГ и/или любая форма ИБС).

Данная статья посвящена анализу результатов определения NT-proBNP в рамках программы поддержки пациентов и поиску предикторов повышения уровней данного теста у пациентов высокого риска ХСН.

## Цель

Цель исследования: определить предикторы повышения уровней теста NT-proBNP в популяции амбулаторных пациентов высокого риска ХСН при применении методик на основании предела клинического решения, референсных интервалов и скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP.

Дополнительно при проведении этого исследования были поставлены следующие задачи: определить региональные особенности вариации уровней NT-proBNP у пациентов в данном исследовании, определить различия в оценке теста NT-proBNP при применении указанных выше методик, определить клинический портрет современного амбулаторного пациента с высоким риском формирования ХСН.

## Материал и методы

В программе поддержки пациентов, которая продолжалась с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г., приняли участие 11 740 пациентов. У каждого пациента был однократно определен показатель NT-proBNP при помощи теста Elecsys proBNP II (производства Roche), который выполнялся в соответствии с утвержденной методикой в сети лабораторной службы «Хеликс» во всех федеральных округах РФ, что способствовало консистентности полученных результатов.

**Критерии включения** в исследование. Взрослые пациенты (18 лет и старше); анализ на определение теста NT-proBNP не проводился в течение предыдущего месяца. Наличие одного или более симптомов и признаков; наличие в анамнезе: АГ и/или ИБС (инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром без развития ИМ, стенокардия, ишемическая кардиомиопатия, бессимптомная ишемия миокарда, нарушение ритма и проводимости (как самостоятельная нозологическая форма ИБС при отсутствии критериев внезапной смерти), гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий); ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы; воздействие кардиотоксических препаратов; наличие жалоб на утомляемость, одышку, отеки ног и сердцебиение; хрипы, двусторонние отеки нижних конечностей при физикальном обследовании; шумы в сердце, набухание яремных вен, смещение верхушечного толчка сердца; наличие отклонений на ЭКГ с оценкой сердечного ритма, частоты сердечных сокращений, морфологии и продолжительности QRS, наличия нарушений атриовентрикулярной и желудочковой проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса, рубцового изменения миокарда, гипертрофии миокарда).

**Критерии исключения.** Отсутствие информированного согласия пациента, возраст менее 18 лет, ранее установленный диагноз ХСН и/или анализ на определение теста NT-proBNP проводился менее 1 мес назад.

Пациенты подписывали информированное согласие для участия в программе, согласие на обработку персональных данных и взятие крови. Только лечащие врачи имели доступ к персональным данным и медицинской документации пациентов. Все пациенты и их лечащие врачи были своевременно проинформированы о результате теста NT-proBNP, пациенты были приглашены на повторный прием терапевта/кардиолога. Врачи-исследователи не имели доступа к персональным данным больных, за исключением пола, возраста, населенного пункта и ФО проживания пациента и результата теста NT-proBNP.

Был выполнен анализ типа населенных пунктов, в которых проживали пациенты. Все населенные пункты были распределены на два типа. Города с населением 1 млн человек и выше вошли в тип 1. Города-миллионники включали Москву, Санкт-Петербург, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Нижний Новгород, Красноярск, Челябинск, Самару, Уфу, Ростов-на-Дону, Краснодар, Омск, Воронеж, Пермь и Волгоград по официальным данным на 1 января 2024 г. [20]. Города и другие населенные пункты с населением менее 1 млн человек были отнесены к типу 2.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (пересмотр Всемирной медицинской ассоциации от 2024 г.).



Проводился анализ числа и доли пациентов, у которых результаты теста NT-proBNP оказались выше ПКР, указанного в национальных клинических рекомендациях (NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл), в общей группе и в зависимости от пола, возраста, категории населенного пункта и ФО [10]. На следующем этапе проведена оценка повышения уровней NT-proBNP у пациентов на основании референсного интервала (РИ), за который принят 97,5-й процентиль для референсного уровня NT-proBNP в подгруппе соответствующего пола и возраста [16]. Для дополнительной оценки повышения значений NT-proBNP использовалось соотношение NT-proBNP, которое определялось как значение NT-proBNP конкретного пациента, деленное на верхний РИ NT-proBNP контроля (97,5-й процентиль соответственно полу и возрастной группе пациента). Соотношение NT-proBNP введено с целью нивелировать изменения показателя NT-proBNP, связанные с полом и возрастом.

Статистическая обработка результатов проводилась в среде R версия 4.3.2. Перед проведением анализа для количественных переменных выполнена проверка на нормальность с использованием критерия Андерсона–Дарлинга. Распределение количественных переменных отличалось от нормального. Описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей – Ме [Q1; Q3] для количественных признаков и абсолютных значений и процентной доли для качественных. При выполнении межгрупповых сравнений для оценки уровня статистической значимости различий использовался критерий хи-квадрат для качественных переменных и критерий Манна–Уитни для количественных переменных. В случае множественных сравнений использовалась поправка на множественные сравнения Беньямини–Хохберга. Для многофакторного анализа использовалась бинарная логит-модель (или логистическая регрессия), что позволяет оценить независимое влияние предикторов. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

В программе приняли участие пациенты из различных ФО. Наибольшее число пациентов зарегистрировано в Северо-Западном ФО (3 800 человек, 32,4%), за ним следуют Приволжский ФО (2 107 человек, 18%), Центральный ФО (1 699 человек, 14,5%) и Северо-Кавказский ФО (1 730 человек, 14,7%). Далее следуют Сибирский ФО (914 человек, 7,8%) и Уральский ФО (752 человека, 6,4%). Наименьшее число пациентов зарегистрировано в Южном ФО (528 человек, 4,5%) и Дальневосточном ФО (210 человек, 1,8%). Число и доля пациентов, принявших участие в программе, отражают высокую плотность населения (Центральный, Приволжский ФО), а также вовлеченность специалистов в реализацию программы поддержки пациентов (Северо-Западный, Северо-Кавказский ФО). К пер-

**Таблица 1.** Значения NT-proBNP в зависимости от пола и возраста у обследуемых пациентов в общей группе и при распределении по типу населенного пункта

Показатель	NT-proBNP, Ме [Q1; Q3], пг/мл		
	Женщины	Мужчины	p
<b>В общей группе</b>			
18–44 года	61,2 [33,5; 120]	46,1 [12,9; 149]	0,001
45–54 года	75,9 [34,5; 155]	95,2 [33,9; 286]	0,002
55–64 года	96,2 [49,4; 210]	155 [60,2; 462]	<0,001
65 лет и старше	199 [96,4; 482]	272 [114; 808]	<0,001
<b>Тип населенного пункта 1</b>			
18–44 года	65,2 [37,7; 128]	43 [11,5; 131]	0,001
45–54 года	65,8 [31,8; 130]	94,5 [34; 310]	0,005
55–64 года	87,1 [48,1; 179]	132 [56,9; 404]	<0,001
65 лет и старше	183 [91,8; 409]	258 [108; 801]	<0,001
<b>Тип населенного пункта 2</b>			
18–44 года	59,4 [31,4; 109]	48,4 [14,4; 152]	0,09
45–55 года	81,8 [37,2; 170]	95,7 [34,1; 280]	0,1
55–64 года	103 [51,6; 236]	176 [60,3; 517]	<0,001
65 лет и старше	211 [99,6; 536]	282 [116; 809]	<0,001

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

вому типу населенных пунктов относились 4 336 пациентов (37%), ко второму – 7 404 пациента (63%).

Медиана возраста пациентов составила 66 [58,0; 73,0] лет. Выполнено распределение пациентов на возрастные группы, которые соответствуют делению по возрасту референсной группы здоровых респондентов в соответствии с инструкцией к тесту NT-proBNP (Elecsys proBNP II) [16]. Абсолютное число и доля пациентов участников программы: 18–44 года – 788 человек (6,71%), 45–54 года – 1 447 человек (12,3%), 55–64 года – 2 953 человека (25,2%), 65 лет и старше – 6 552 человека (55,8%). При распределении по полу: 6 964 женщины (59,3%) и 4 776 мужчин (40,7%).

Уровень NT-proBNP у пациентов в общей группе, определенный на основании ПКР: у 43,5% пациентов от общего числа, принявших участие в программе, уровень NT-proBNP составил менее 125 пг/мл, а у 56,5% пациентов уровень NT-proBNP – 125 пг/мл и выше.

Женщины-участники программы были статистически значимо старше мужчин. В возрастной группе 65 лет и старше больше женщин (62,9%), во всех остальных возрастных группах преобладают мужчины. Большинство как мужчин, так и женщин проживали в населенных пунктах типа 2. Медиана уровня NT-proBNP оказалась выше у мужчин (176 пг/мл) по сравнению с женщинами (145 пг/мл). Среди мужчин оказалось статистически значимо больше пациентов с уровнем NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл (достижение ПКР).

В таблице 1 представлены значения уровня NT-proBNP в зависимости от пола и возрастной группы пациентов, принявших участие в программе. В общей группе в воз-

Таблица 2. Уровни NT-proBNP в зависимости от федерального округа и пола

Федеральный округ	NT-proBNP, Me [Q1; Q3], пг/мл			
	Все пациенты	Женщины	Мужчины	p
Дальневосточный	384 [91,5; 1605]	370 [109; 1466]	432 [75,9; 1974]	0,68
Приволжский	141 [63,6; 362]	132 [66,1; 319]	160 [53,9; 439]	0,34
Северо-Западный	159 [68,4; 432]	147 [69,2; 370]	178 [65,9; 552]	0,003
Северо-Кавказский	158 [63,3; 429]	146 [65,1; 366]	178 [62,1; 512]	0,1
Сибирский	158 [71,7; 442]	148 [74,2; 353]	198 [64,2; 576]	0,02
Уральский	133 [57,1; 330]	133 [59,2; 314]	133 [51,7; 345]	0,85
Центральный	156 [67,2; 416]	141 [69,7; 325]	179 [61,1; 587]	0,007
Южный	200 [80,2; 593]	180 [79,1; 435]	230 [81,2; 702]	0,1

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

расте 18–44 лет медиана уровня NT-proBNP у женщин оказалась статистически значимо выше, чем у мужчин, что соответствует паттерну нормального распределения референсных значений NT-proBNP у мужчин и женщин [16]. Среди пациентов без ХСН данный паттерн сохраняется в любой возрастной группе (значения NT-proBNP у женщин выше), однако в данной выборке пациентов высокого риска ХСН, начиная с возраста 45 лет и старше, уровни NT-proBNP становятся выше у мужчин, что возможно только при наличии патологического отклонения данного показателя.

При распределении пациентов по типам населенных пунктов оказалось, что уровень NT-proBNP выше ПКР ( $\geq 125$  пг/мл) продемонстрировали 2345 (54,1%) пациентов из населенных пунктов типа 1 и 4285 (57,9%) пациентов из населенных пунктов типа 2 ( $p < 0,001$ ). При распределении по типам населенных пунктов медиана возраста пациентов составила 66 лет в обеих подгруппах, также при распределении по возрастным группам не оказалось статистически значимых различий между населенными пунктами типа 1 и 2.

В городах типа 1 мужчины в возрасте до 45 лет имеют закономерно более низкие значения NT-proBNP по сравнению с женщинами, однако в возрасте 45 лет и старше мужчины в любой возрастной подгруппе имеют значительно более высокие уровни NT-proBNP по сравнению с женщинами, что может быть связано с развитием напряжения нейрогуморальных систем. В городах и населенных пунктах типа 2 мужчины даже в возрасте до 45 лет имеют сравнимые с женщинами показатели NT-proBNP, что может свидетельствовать о более раннем развитии сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин в этих населенных пунктах. В возрасте 45–54 лет в небольших населенных пунктах мужчины и женщины имеют сравнимые и высокие показатели NT-proBNP, однако уже в возрасте 55 лет и старше уровни NT-proBNP становятся значительно выше у мужчин по сравнению с женщинами (табл. 1).

Уровни NT-proBNP в зависимости от ФО и пола представлены в таблице 2. В Дальневосточном ФО наблюда-

ются самые высокие значения NT-proBNP в общей популяции пациентов, а также отдельно среди мужчин и среди женщин. Статистически значимых различий по полу в Дальневосточном ФО не выявлено. Самые низкие значения NT-proBNP в общей популяции наблюдались в Уральском ФО, среди женщин – в Уральском и Приволжском ФО, среди мужчин – в Уральском ФО. В Уральском и Приволжском ФО не выявлено статистически значимых различий по уровням NT-proBNP среди мужчин и женщин. Так же статистически значимых различий по полу не обнаружено в Дальневосточном, Северо-Кавказском и Южном ФО, однако в этих округах наблюдались высокие уровни NT-proBNP у обоих полов. В Северо-Западном, Сибирском и Центральном ФО уровни NT-proBNP у мужчин были статистически значимо выше, чем у женщин.

Проанализированы различия в характеристиках пациентов по федеральным округам. Наибольшая доля пациентов с уровнем NT-proBNP выше ПКР ( $\geq 125$  пг/мл) наблюдалась в Дальневосточном ФО (66,7%), тогда как в других ФО данный показатель составил от 51,7% (Уральский ФО) до 62,9% (Южный ФО). Однако наибольшая медиана возраста (68 [60; 74]) и доля пациентов старше 65 лет (62%) наблюдались в Северо-Западном ФО. Во всех ФО, кроме Дальневосточного (50%) и Южного (49,4%), преобладали женщины в структуре пациентов (от 53,1 до 64,8% женщин). В Уральском ФО подавляющее большинство пациентов были из населенных пунктов типа 1 (85,4%). В Дальневосточном и Северо-Кавказском регионах все пациенты проживали в населенных пунктах типа 2.

С целью изучения независимого влияния факторов на риск достижения NT-proBNP по ПКР ( $\geq 125$  пг/мл) было выполнено математическое моделирование (табл. 3). Данная математическая модель выполнена методом бинарной логистической регрессии, что позволяет оценить независимое влияние предикторов. За референсный уровень принят риск достижения ПКР уровня NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл в возрастной группе 18–44 года, у женщин,

**Таблица 3. Результаты математической модели прогнозирования риска достижения ПКР по уровню NT-proBNP**

Предикторы	ОШ	95% ДИ	р
Возрастная группа 45–54 года	1,73	1,43–2,10	<0,001
Возрастная группа 55–64 года	2,52	2,12–3,01	<0,001
Возрастная группа 65 лет и старше	6,62	5,6–7,85	<0,001
Мужской пол	1,5	1,38–1,62	<0,001
Тип населенного пункта 2	1,17	1,08–1,27	<0,001

ПКР – предел клинического решения; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

у пациентов из населенных пунктов типа 1. В полученной математической модели риск достижения ПКР по уровню NT-proBNP ( $\geq 125$  пг/мл) был ассоциирован: с полом пациента – среди мужчин вероятность достижения ПКР оказалась выше на 50%, с возрастом пациента – по сравнению с возрастной группой 18–44 года, риски достижения уровня NT-proBNP  $\geq 125$  увеличивались на 73% в возрастной группе 45–54 года, в 2,52 раза в возрастной группе 55–64 года и в 6,62 раза в возрастной группе 65 лет и старше. Проживание в городе или населенном пункте типа 2 увеличивало риски достижения ПКР на 17% по сравнению с проживанием в городе-миллионнике, причем эта ассоциация оказалась независимой от пола и возраста.

На следующем этапе проведена оценка повышения уровней NT-proBNP на основании РИ (97,5-й процентиль для соответствующего пола и возраста) [16]. Индивидуальные результаты теста пациента сравнивались с референсным уровнем (ожидаемыми значениями) теста NT-proBNP у здоровых респондентов, что позволяло распределить пациентов в подгруппы в зависимости от показателя NT-proBNP выше или ниже РИ и нивелировать влияние пола и возраста (табл. 4). Достигли значений NT-proBNP выше РИ 22% пациентов. Пациенты в подгруппе NT-proBNP выше РИ статистически значимо старше, однако не было выявлено статистически значимых различий при разделении на возрастные группы. Среди пациентов с NT-proBNP выше РИ преобладали мужчины; различия статистически значимы в сравнении с подгруппой, где значение NT-proBNP ниже или равно РИ. В подгруппе, где значение выше РИ, оказалось статистически значимо больше пациентов из населенных пунктов типа 2, в сравнении с пациентами из подгруппы, где значение ниже или равно РИ. Обращает внимание, что в подгруппе пациентов с NT-proBNP ниже или равно РИ 44,3% пациентов имели показатели, достигшие ПКР в соответствии с клиническими рекомендациями ( $\geq 125$  пг/мл).

**Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от превышения показателя NT-proBNP выше референсного интервала (97,5-й процентиль для соответствующей поло-возрастной группы)**

Показатель	Ниже или равен РИ	Выше РИ	р
Число пациентов	n=9 159	n=2 581	—
Возраст, Ме [Q1; Q3], годы	66 [58; 72]	66 [58; 74]	0,001
Возрастная группа			
18–44 года, абс. (%)	620 (6,77)	168 (6,51)	0,127
45–54 года, абс. (%)	1096 (12,0)	351 (13,6)	
55–64 года, абс. (%)	2 297 (25,1)	656 (25,4)	
65 лет и старше, абс. (%)	5 146 (56,2)	1406 (54,5)	
Пол			
Женский, абс. (%)	5 692 (62,1)	1272 (49,3)	<0,001
Мужской, абс. (%)	3 467 (37,9)	1309 (50,7)	
Тип населенного пункта:			
Тип 1, абс. (%)	3 487 (38,1)	849 (32,9)	<0,001
Тип 2, абс. (%)	5 672 (61,9)	1732 (67,1)	
NT-proBNP, Ме [Q1; Q3], пг/мл	107 [53,1; 213]	1080 [669; 1855]	<0,001
Распределение по ПКР NT-proBNP:			
< 125 пг/мл, абс. (%)	5 104 (55,7)	6 (0,23)	<0,001
≥ 125 пг/мл, абс. (%)	4 055 (44,3)	2 575 (99,8)	

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; РИ – референсный интервал; ПКР – предел клинического решения.

Для оценки независимого влияния характеристик пациентов на риск превышения РИ выполнено математическое моделирование. Данная математическая модель выполнена методом бинарной логистической регрессии, что позволяет оценить независимое влияние предикторов. За референсный уровень принят риск достижения порога референсного интервала NT-proBNP >97,5-го процентиля в возрастной группе 18–44 года, у женщин, у пациентов из населенных пунктов типа 1 (табл. 5). В связи с тем, что 97,5-й процентиль учитывает поправку на возраст и пол пациента, в данной математической модели возраст не оказал влияния на риск пациента иметь уровень NT-proBNP выше 97,5 процентиля. Тем не менее, в исследуемой выборке пациентов этот риск пре-

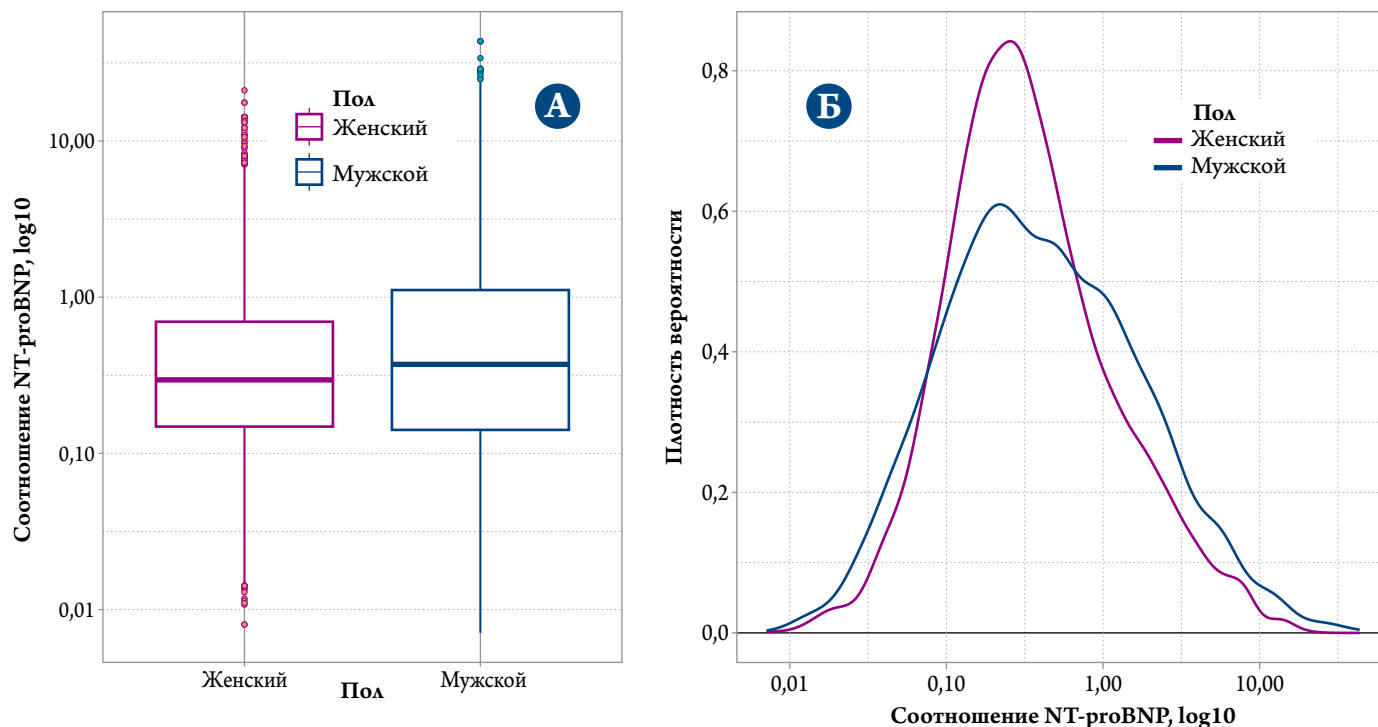
**Таблица 5. Результаты математической модели прогнозирования риска превышения референсного интервала NT-proBNP**

Предикторы	ОШ	95% ДИ	р
Возрастная группа 45–54 года	1,22	0,99–1,5	0,069
Возрастная группа 55–64 года	1,07	0,89–1,3	0,484
Возрастная группа 65 лет и старше	1,12	0,94–1,35	0,214
Мужской пол	1,69	1,55–1,85	<0,001
Тип населенного пункта 2	1,24	1,13–1,37	<0,001

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.



**Рисунок 1.** Медиана скорректированного по возрасту и полу соотношения NT-proBNP: различия между полами (А) и график плотности вероятности (Б)



Графики имеют логарифмическую трансформацию по оси NT-proBNP ratio, т. к. встречаются крайне высокие и крайне низкие значения соотношения.

вышения РИ NT-proBNP оказался на 69% выше среди мужчин и на 24% выше среди тех, кто проживает в населенном пункте типа 2, что доказывает независимое влияние этих предикторов.

Для каждого пациента проведена оценка повышения NT-proBNP на основании, скорректированного по возрасту и полу соотношения NT-proBNP. Медиана показателя соотношение NT-proBNP (NT-proBNP ratio) у женщин составила 0,3 [0,15; 0,7], что ниже, чем среди мужчин (0,37 [0,14; 1,11]) в общей группе обследуемых ( $p$ -value<0,001) (рис. 1).

При распределении соотношения NT-proBNP по возрастным группам, с учетом поправок на множественные сравнения при анализе отдельных возрастных подгрупп, статистически значимых различий выявлено не было. Распределение по типу населенного пункта показало статистически значимые различия NT-proBNP ratio между пациентами из городов-миллионников и пациентами из населенных пунктов с численностью менее миллиона человек (0,29 [0,14; 0,73] против 0,33 [0,15; 0,91] соответственно,  $p$ <0,001).

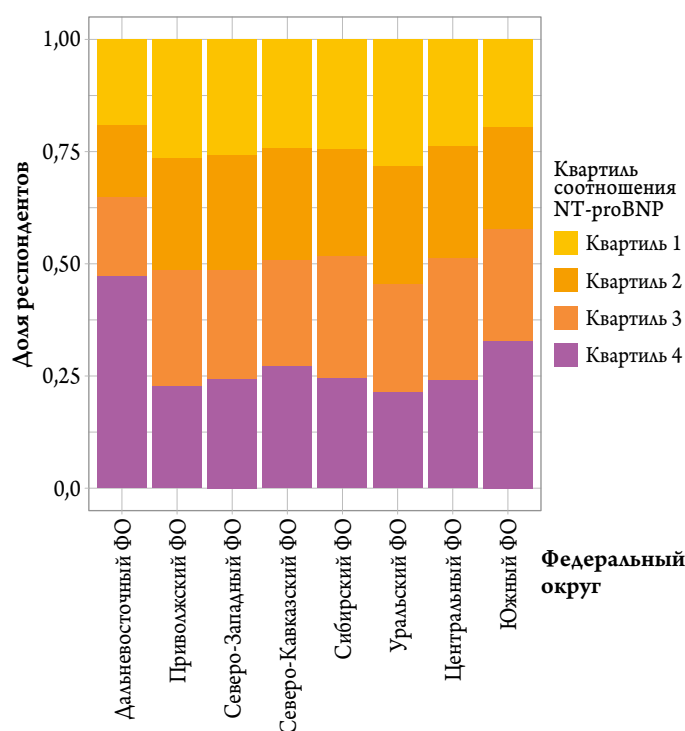
Соотношение NT-proBNP оказалось самым низким в популяции пациентов Уральского ФО (0,28 [0,13; 0,66]), далее по нарастающей располагались Приволжский ФО (0,3 [0,14; 0,77]) и Северо-Западный ФО (0,3 [0,14; 0,83]), Центральный ФО (0,33 [0,15; 0,81]), Северо-Кавказский ФО (0,33 [0,15; 0,95]), Сибирский ФО (0,34

[0,15; 0,8]) и Южный ФО (0,40 [0,18; 1,19]). Самый высокий показатель соотношения NT-proBNP наблюдался в Дальневосточном ФО – 0,78 [0,2; 2,63]. Различия между Дальневосточным ФО и другими ФО оказались статистически значимы ( $p$ <0,001).

Все пациенты были подразделены на 4 квантили в зависимости от величины соотношения NT-proBNP: 1-й квантиль (Q1) <0,15, 2-й квантиль (Q2) >0,15 и <0,32, 3-й квантиль (Q3): >0,32 и <0,86, 4-й квантиль (Q4) >0,86. Данные свидетельствуют о том, что среди пациентов Дальневосточного ФО преобладают 3-й и 4-й квантили повышения показателя, тогда как в Уральском ФО наблюдалась меньшая доля значений в 3-м и 4-м квантилях (рис. 2).

Важно проанализировать риски достижения скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP до значения 1 и более, что свидетельствует об отклонении этого показателя от нормальных значений для конкретного пациента. С целью установить независимое от других факторов влияние характеристик пациентов на риск повышения, скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP до значения 1 и более, выполнено математическое моделирование. Данная математическая модель выполнена методом бинарной логистической регрессии, что позволяет оценить независимое влияние предикторов. За референсный уровень принят риск достижения со-

**Рисунок 2.** Распределение пациентов по квартилям соотношения NT-proBNP в зависимости от федерального округа



отношения NT-proBNP до значения 1 и более в Дальневосточном ФО, среди женщин, пациентов возрастной группы 18–44 года и проживающих в населенных пунктах типа 1 (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на риск повышения соотношения NT-proBNP  $\geq 1$  оказали влияние мужской пол (риск выше на 67%,  $p < 0,001$ ), проживание в населенных пунктах с населением менее 1 млн человек (риск выше на 21%,  $p < 0,001$ ). Проживание в любом ФО, по сравнению с Дальневосточным ФО, имело статистически значимо низкие риски увеличения соотношения NT-proBNP  $\geq 1$  ( $p < 0,001$ ). Возрастная группа не оказала влияния на риск иметь соотношение NT-proBNP  $\geq 1$  вследствие того, что данный показатель скорректирован по возрасту (табл. 6).

## Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов высокого риска ХСН более чем в половине случаев значения NT-proBNP оказались выше ПКР, принятого в Национальных клинических рекомендациях. Однако только на основании этого невозможно сделать вывод о наличии у данной когорты пациентов ХСН, поскольку положительная предиктивная способность теста NT-proBNP ниже, чем отрицательная предиктивная способность, которая при значениях  $< 125$  пг/мл позволяет исключить ХСН [10, 13]. Следовательно, значения теста NT-proBNP выше ПКР ( $\geq 125$  пг/мл) не могут автоматически подтверж-

**Таблица 6.** Результаты математической модели прогнозирования риска превышения соотношения NT-proBNP до значения 1 и более

Предикторы	ОШ	ДИ	p
Возраст 45–54 года	1,2	0,97–1,48	0,088
Возраст 55–64 года	1,05	0,87–1,27	0,637
Возраст 65 лет и старше	1,09	0,91–1,31	0,363
Мужской пол	1,67	1,52–1,82	<0,001
Тип населенного пункта 2	1,21	1,09–1,34	<0,001
Приволжский ФО	0,35	0,26–0,47	<0,001
Северо-Западный ФО	0,41	0,31–0,55	<0,001
Северо-Кавказский ФО	0,42	0,31–0,56	<0,001
Сибирский ФО	0,42	0,30–0,58	<0,001
Уральский ФО	0,38	0,27–0,54	<0,001
Центральный ФО	0,38	0,28–0,51	<0,001
Южный ФО	0,58	0,42–0,82	0,002

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

дать диагноз ХСН, поскольку это связано с риском гипердиагностики. В частности, было показано, что при обследовании лиц в возрасте 65 лет без факторов риска ХСН использование ПКР для NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл демонстрирует положительную прогностическую значимость на уровне 25,3%, что обеспечивает вероятность гипердиагностики на основе данного лабораторного критерия до 75% [21]. В исследовании ЭССЕ-РФ2 среди респондентов в возрасте 35–64 лет с диагностированной по мягким критериям ХСН (наличие сердечно-сосудистого заболевания, слабости и одышки) уровни НУП выше ПКР зарегистрированы у 24,5%, а среди респондентов без ХСН – у 11,9% лиц того же возраста, что подтверждает необходимость тщательной оценки результатов НУП [8].

Известно, что среди здоровых людей концентрации NT-proBNP сильно различаются в зависимости от возраста и пола. Некоторые авторы полагают, что референсные интервалы NT-proBNP для здоровых респондентов в зависимости от пола и возраста должны использоваться для формирования ПКР в будущем, что позволит более точно охарактеризовать риски отклонений для пациентов [14, 22].

В исследовании М. Averina и соавт. (2022) проводилась оценка диагностической точности применения теста NT-proBNP в общей популяции ( $n=1936$ ) с целью выявления пациентов с субклинической ХСН. Данное исследование интересно тем, что проводилось сравнение диагностической точности ПКР, то есть ранее установленного единого порогового значения 125 пг/мл, и референсных значений NT-proBNP у здоровых пациентов в зависимости от пола и возраста (97,5-й процентиль). Авторы показали, что пороговые значения NT-proBNP, установленные в зависимости от пола и возраста, имели более высокую специфичность для субклинической ХСН



по сравнению с ранее установленным единым пороговым значением 125 пг/мл [23].

В нашей работе с целью уточнить вероятность ХСН у пациентов высокого риска для анализа применялись РИ для соответствующей группы пола и возраста (97,5-й процентиль) и было установлено, что в подгруппе пациентов с NT-proBNP ниже или равно РИ 44,3% пациентов имели показатели, достигшие ПКР в соответствии с клиническими рекомендациями ( $\geq 125$  пг/мл). Следовательно, в данной когорте пациентов, у которых значение NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл, но ниже или равно РИ для их пола и возраста, при диагностике ХСН в амбулаторных условиях следует критично оценивать результаты лабораторной диагностики и соотносить их с клиникой и коморбидными состояниями, которые могли повлиять на уровень NT-proBNP. С одной стороны, по данным литературы известен феномен снижения значений NT-proBNP у пациентов с ХСН и ожирением, а с другой стороны, такие коморбидные заболевания, как ФП и хроническая болезнь почек, способны повысить данный лабораторный показатель [6, 24, 25].

Скорректированное по полу и возрасту соотношение NT-proBNP (NT-proBNP ratio) является новым подходом к оценке результатов теста. Главный смысл применения этой методики, которая похожа на описанную нами выше методику оценки NT-proBNP по РИ, заключается в нивелировании физиологических изменений теста в зависимости от пола и возраста, а также в упрощении представления результатов теста. Соотношение NT-proBNP не корректирует патологические отклонения теста, поскольку в формуле расчета показателя присутствует 97,5-й процентиль ожидаемых значений у здоровых респондентов. В зарубежной и отечественной литературе нами не найдены источники, в которых бы изучалось применение скорректированного по полу и возрасту соотношения NT-proBNP для диагностики ХСН. Однако высокая предсказательная ценность соотношения NT-proBNP доказана в таких исследованиях, как влияние на раннюю и долгосрочную смертность у пациентов со смешанными аортальными пороками, даже у пациентов с нетяжелыми формами аортального стеноза и регургитации [17], независимое влияние высокого показателя на долгосрочный прогноз у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [18]. В ретроспективном исследовании D. Li и соавт. было показано, что у взрослых китайских пациентов с COVID-19 соотношение NT-proBNP демонстрирует высокую прогностическую способность по сравнению с несколькими установленными факторами риска, включая ПКР NT-proBNP, С-реактивный белок и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов, когда речь идет о прогнозировании внутрибольничной смертности [19].

В нашем исследовании соотношение NT-proBNP позволило наглядно выделить ФО, в котором вероятность положительной диагностики ХСН будет максимальной, – Дальневосточный ФО, а также регионы с более благоприятной обстановкой в плане распространенности вероятной ХСН среди пациентов высокого риска – Приволжский, Уральский и Центральный ФО. Так же по результатам математического моделирования на основании показателя соотношения NT-proBNP можно отметить, что пациенты мужского пола и пациенты, проживающие в городах с населением менее 1 млн человек, составляют группу риска формирования ХСН. Данные различия могли быть обусловлены особенностями организации медицинской помощи, доступностью медицинской помощи (в первую очередь пациентам с ИБС), генетическими факторами, климатическими и другими условиями проживания в различных ФО и населенных пунктах РФ.

Таким образом, после применения вышеуказанных методик оценки результата теста NT-proBNP с поправкой на пол и возраст, складывается портрет пациента с высоким риском формирования ХСН: мужчина в возрасте от 45 лет и старше, проживающий в населенном пункте с численностью менее 1 млн жителей, страдающий АГ и/или любой формой ИБС. Поиск чувствительных когорт пациентов крайне важен для дальнейшего планирования программ, подобных данной программе поддержки пациентов, для определения NT-proBNP на амбулаторном этапе диагностики ХСН. Это позволит увеличить охват целевого населения и повысить эффективность ранней диагностики ХСН, что благоприятно скажется на затратах системы здравоохранения на ведение данной категории больных.

## Выводы

1. У 43,5% пациентов высокого риска хронической сердечной недостаточности уровень NT-proBNP составил менее 125 пг/мл.
2. У мужчин в возрасте от 45 лет и старше по сравнению с женщинами, у пациентов из городов с населением менее 1 млн человек по сравнению с проживающими в городах-миллионниках и в Дальневосточном федеральном округе по сравнению с другими федеральными округами зарегистрированы более высокие уровни медианы NT-proBNP.
3. Возраст являлся фактором риска повышения NT-proBNP только в модели применения предела клинического решения. Мужской пол и проживание в небольших городах показали увеличение риска высоких значений NT-proBNP при оценке по критерию предела клинического решения.
4. При оценке теста NT-proBNP по критерию референсных интервалов было установлено, что 44,3% пациен-

тов с нормальными показателями по референсному интервалу имели NT-proBNP выше предела клинического решения ( $\geq 125$  пг/мл) и могли быть отнесены к группе подтвержденной хронической сердечной недостаточности согласно клиническим рекомендациям, что несет риски гипердиагностики.

5. Факторами риска повышения NT-proBNP при оценке по референсному интервалу и соотношению NT-proBNP были мужской пол и проживание в городах с населением менее 1 млн человек. Возраст при этом не являлся фактором риска повышения уровней NT-proBNP. Следовательно, применение этих методик позволяет избежать ошибочной постановки диагноза хронической сердечной недостаточности, что может быть связано с физиологическим повышением уровня NT-proBNP в зависимости от пола и возраста.
6. Применение методики оценки соотношения NT-proBNP позволило установить, что проживание в Дальневосточном федеральном округе статистически значимо повышает риск высоких значений теста NT-proBNP по сравнению с любым другим федеральным округом, причем независимо от пола, возраста и типа населенного пункта.

#### Дальнейшие перспективы исследований и применения результатов в практическом здравоохранении

В дальнейшем, учитывая большую выборку пациентов участников программы, возможно проведение субанализа для конкретных населенных пунктов в пределах одного ФО. При планировании дальнейших исследований применения теста NT-proBNP для диагностики ХСН рекомендуется учитывать зависимость данного показателя

от пола и возраста. Таргетные программы поддержки пациентов и широкое внедрение теста NT-proBNP на амбулаторном этапе позволят усилить раннюю диагностику ХСН и профилактику осложнений у данной категории больных.

#### Ограничения исследования

Данное исследование проведено без окончательной верификации диагноза ХСН, а также без оценки влияния отдельных коморбидных состояний на уровни NT-proBNP. Необходимо проведение исследований с дизайном, предусматривающим клиническую верификацию ХСН, для оценки целесообразности использования соотношения NT-proBNP для своевременной диагностики ХСН у пациентов высокого риска, оценки его преимуществ в сравнении с методом диагностики на основе ПКР. Оценка соотношения NT-proBNP в перспективе может оказаться популяционным скрининговым тестом для раннего выявления ХСН в популяции с высоким риском.

#### Финансирование

Подготовка данной публикации не имела финансовой поддержки.

#### Конфликт интересов

Публикация подготовлена с использованием данных, полученных в результате некоммерческой программы поддержки пациентов «Диагностика уровня NT-proBNP у пациентов с предполагаемым диагнозом ХСН», организованной компанией ООО «Новартис Фарма».

Статья поступила 18.09.2025

#### 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. 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
3. 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., Виллевальде С.В., Галаявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспектив-
- ного 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
4. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E. Advanced Heart Failure: Definition, Epidemiology, and Clinical Course. *Heart Failure Clinics*. 2021;17(4):533–45. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.06.002
5. 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 Association 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
6. 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/ehjhf.3036
7. 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
8. Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yakushin S.S., Kapustina A.V., Evstifeva S.E., Balanova Yu.A. et al. Associations of elevated levels of brain natriuretic peptide and heart failure and their contribution to survival in the Russian middle-aged population: data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):6–13. [Russian: Шальнова С.А., Куценко В.А., Якушин С.С., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Баланова Ю.А. и др. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):6–13]. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3553
9. 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
10. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):251–349. [Russian: Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):251–349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
11. Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, Spinka G, Wurm R, Neuhold S et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):34. DOI: 10.1186/s12933-021-01221-w
12. BNP, NT-proBNP, and MR-proANP Assays: Analytical Characteristics Designated by Manufacturer IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (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>.
13. 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. *Kardiologiya*. 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]. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2720
14. 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
15. 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
16. Roche Diagnostics GmbH. Instruction for use Elecsys proBNP II. Av. at: <https://elabdoc.rochediagnostics.ru/api/documents/download/33d4faf3-b354-ef11-2b91-005056a71a5d>.
17. Bernard J, Jean G, Bienjonetti-Boudreau D, Jacques F, Tastet L, Salaun E et al. Prognostic utility of N-terminal pro B-type natriuretic peptide ratio in mixed aortic valve disease. *Open Heart*. 2023;10(2):e002361. DOI: 10.1136/openhrt-2023-002361
18. Hutt E, Mentias A, Alashi A, Wadhwa R, Fava A, Lever HM et al. Prognostic value of age-sex adjusted NT-proBNP ratio in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2022;74:11–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2022.08.002
19. Li D, He W, Yu B, Wang DW, Ni L. NT-proBNP ratio is a potential predictor for COVID-19 outcomes in adult Chinese patients: a retrospective study. *Scientific Reports*. 2024;14(1):5906. DOI: 10.1038/s41598-024-56329-2
20. Russia's million-plus cities. Av. at: <https://www.statdata.ru/goroda-millionniki-rossii-po-naseleniu>. [Russian: Города-миллионники России. Доступно на: <https://www.statdata.ru/goroda-millionniki-rossii-po-naseleniu>]
21. 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  $\geq 125$  pg/mL to detect pre-heart failure. *Journal of Cardiology*. 2023;82(6):481–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.05.011
22. Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (NT-proBNP) in the elderly. *Clinica Chimica Acta*. 2007;382(1–2):8–14. DOI: 10.1016/j.cca.2007.03.005
23. Averina M, Styliadis M, Brox J, Schirmer H. NT-ProBNP and high-sensitivity troponin T as screening tests for subclinical chronic heart failure in a general population. *ESC Heart Failure*. 2022;9(3):1954–62. DOI: 10.1002/ehf2.13906
24. 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
25. Bayés-Genis A, Taylor CJ. Elevated NT-proBNP in Heart Failure and CKD: A Genuine Red Flag for Worse Prognosis-Not a False Positive. *JACC: Heart Failure*. 2025;13(1):40–2. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.10.012