

Г.В.Неклюдова, С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова

Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

G.V.Neklyudova, S.N.Avdееv, G.E.Baymakanova

Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension

Summary

Results of the brain natriuretic peptide (BNP) measurements in 47 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (5 females, 42 males, the mean age, 57.0 ± 9.9 years) with normal left heart function have been presented in this article. Lung function testing, blood gas analysis, and non-invasive assessment of the central haemodynamics with estimated systolic pulmonary artery pressure (PAPsys) were performed and BNP was measured in the blood plasma. Plasma BNP concentration in COPD patients with increased PAPsys was significantly higher ($346.2 \pm 68.7 \text{ ng} \times \text{mL}^{-1}$) compared to that in patients with normal PAPsys ($216.8 \pm 77.2 \text{ ng} \times \text{mL}^{-1}$). A significant relationship was found between PAPsys and BNP concentration in COPD patients ($r = 0.76$; $p < 0.05$). ROC-analysis showed high sensitivity and specificity of plasma BNP concentration for diagnosis of pulmonary hypertension in COPD patients. Therefore, plasma BNP concentration reflects PAP level and could be used as a marker of pulmonary hypertension in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, brain natriuretic peptide.

Резюме

В статье представлены результаты исследования мозгового натрийуретического пептида (BNP) у 47 больных хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ (5 женщины и 42 мужчины, средний возраст – $57,0 \pm 9,9$ года) с сохраненной функцией левого желудочка. Проводилось исследование функциональных характеристик внешнего дыхания, газового состава артериальной крови, неинвазивная оценка центральной гемодинамики с расчетом систолического давления в легочной артерии (СДЛА), определялась концентрация BNP в плазме крови. Выявлены достоверные отличия концентрации BNP в плазме крови больных ХОБЛ с повышением СДЛА ($346,2 \pm 68,7 \text{ пг} / \text{мл}$) и больных без признаков легочной гипертензии – ЛГ ($216,8 \pm 77,2 \text{ пг} / \text{мл}$). Определена достоверная значимая корреляционная связь между СДЛА и концентрацией BNP у больных ХОБЛ ($r = 0,76$; $p < 0,05$). ROC-анализ показал, что концентрация плазматического BNP обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ у больных ХОБЛ. Таким образом, концентрация BNP в плазме крови больных ХОБЛ отражает уровень давления в легочной артерии и может быть использована как маркер ЛГ при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, мозговой натрийуретический пептид.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее частых причин вторичной легочной гипертензии (ЛГ). При ХОБЛ ЛГ обнаруживается не менее чем у 25–40 % больных [1, 2].

Развитие вторичной ЛГ у больных ХОБЛ уменьшает переносимость физической нагрузки, увеличивает выраженность одышки, частоту госпитализаций [1–3], снижает выживаемость больных [4–8]. Ранняя диагностика ЛГ необходима для адекватной оценки клинического и функционального состояния больных, что является неотъемлемой частью выработки тактики лечения и оценки прогноза. В настоящее время продолжается поиск методов ранней диагностики ЛГ. Перспективно исследование ранних маркеров ЛГ. Одним из таких маркеров является биомаркер сердечной дисфункции – мозговой натрийуретический пептид (BNP) [9].

Материалы и методы

В исследование были включены 47 больных ХОБЛ (5 женщин и 42 мужчины). Среди сопутствующей сердечно-сосудистой патологии отмечалась гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Из исследования исключены больные с левожелудочковой (ЛЖ) сердечной недостаточностью [10]. Средний возраст больных ХОБЛ составил $57,0 \pm 9,9$ года, стаж курения – $40,6 \pm 9,9$ пачко-лет, индекс массы тела – $22,8 \pm 3,8 \text{ кг} / \text{м}^2$. Все пациенты соответствовали критериям диагноза ХОБЛ [11]. Длительность заболевания составила $11,3 \pm 4,5$ года.

Включенные в исследование больные были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) $\leq 35 \text{ мм рт. ст.}$; 2-я – больные ЛГ с СДЛА $> 35 \text{ мм рт. ст.}$ [12].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение следующих мероприятий:

- общая бодиплетизмография (измерение функциональной остаточной емкости – ФОЕ, определение жизненной емкости легких – ЖЕЛ, общей емкости легких – ОЕЛ, остаточного объема легких – ООЛ);
- спирометрия (форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁);
- исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему (DL_{CO} / VA).

Исследование ФВД проводили на оборудовании *MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия)* в утренние часы (9–10 ч), натощак, в комфортной одежде, в хорошо проветренном помещении. За 12 ч до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля (1993) [13].

Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась при помощи доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7 (General Electric, США)* с помощью секторного фазированного датчика 2,5–5,0 МГц. Исследование проводилось с применением стандартных доступов: левого парастерального, апикального, субкостального.

Определение максимального СДЛА проводили с помощью непрерывноволновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) сердца и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации [14]. Регистрация потока трикуспидальной регургитации производилась из апикального и / или субкостального доступа. Сумма трансстрикуспидального градиента давления (PG_{тк}) и давления в ПП принималась равной СДЛА (при отсутствии стеноза клапана легочной артерии). Давление в ПП оценивали эмпирически [15].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Дания)*. Забор артериальной крови осуществлялся из лучевой артерии с помощью гепаринизированного шприца.

Содержание BNP в сыворотке крови определяли конкурентным иммуноферментным методом с помощью набора *Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, A-1210 Vienna*. Анализ проводили на приборе *Diciscan (ASYS / HITECH, Австрия)*.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.* Соответствие распределения количественных данных нормальному закону определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При статистической обработке результатов рассчитывали среднее значение показателей

и среднееквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий показателей между группами в случае параметрического распределения признаков оценивалась при помощи непарного t-критерия Стьюдента. В случае непараметрических данных достоверность различий показателей между группами определяли при помощи критерия Манна–Уитни (*U-test*). Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена (при распределении количественных данных, отличных от нормального) и Пирсона (для нормально распределенных признаков). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для анализа точности диагностического теста использовали ROC-анализ при помощи пакета прикладных программ *SPSS for Windows, Release 13*.

Результаты

Функциональное исследование легочной вентиляции включенных в исследование больных ХОБЛ выявило в среднем по группе обструктивные нарушения тяжелой степени, функциональные признаки гипервоздушности легких, наличия "воздушных ловушек", снижение диффузионной способности легких (см. таблицу).

В среднем по группе было выявлено снижение парциального напряжения кислорода до $60,4 \pm 12,3$ мм рт. ст. и увеличение парциального напряжения углекислого газа до $49,7 \pm 13,8$ мм рт. ст. в артериальной крови, при этом рН составил $7,40 \pm 0,08$.

СДЛА в среднем по группе составило $42,9 \pm 11,2$ мм рт. ст., его повышение > 35 мм рт. ст. было выявлено у 22 (46,8 %) пациентов и составило $57,7 \pm 10,8$ мм рт. ст. vs $27,6 \pm 5,0$ мм рт. ст. в группе больных ХОБЛ без ЛГ. Частота обнаружения ЛГ находилась в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ I стадии повышение давления в легочной артерии не обнаруживалось, повышение давления в ЛА выявлено у 6 % больных ХОБЛ II стадии, у 34 % больных ХОБЛ III стадии и у 73 % больных ХОБЛ IV стадии.

Таблица
Показатели легочной вентиляции и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ, n = 47	ХОБЛ (СДЛА ≤ 35 мм рт. ст.), n = 25	ХОБЛ + ЛГ (СДЛА > 35 мм рт. ст.), n = 22
ФЖЕЛ, % _{долж.}	75,9 ± 20,2	84,4 ± 20,2	62,8 ± 18,4*
ОФВ ₁ , % _{долж.}	38,2 ± 22,0	42,5 ± 21,9	28,1 ± 17,9*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	38,2 ± 13,9	40,6 ± 13,7	34,4 ± 13,9
ФОЕ, % _{долж.}	188,3 ± 28,8	185,7 ± 27,9	190,3 ± 40,1
ЖЕЛ, % _{долж.}	77,0 ± 23,9	86,1 ± 19,9	64,1 ± 23,3*
ОЕЛ, % _{долж.}	127,0 ± 18,2	126,3 ± 14,2	128,8 ± 22,8
ООЛ, % _{долж.}	221,7 ± 30,2	203,6 ± 20,6	246,7 ± 32,4*
ООЛ / ОЕЛ	61,8 ± 10,9	57,8 ± 9,8	67,5 ± 10,4*
Е _{вд} , л	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,7	1,7 ± 0,5*
DL _{CO} , мл / мин / мм рт. ст.	14,1 ± 5,9	16,0 ± 5,2	11,7 ± 5,9*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные отличия между группами; Е_{вд} – емкость вдоха.

У больных ХОБЛ с ЛГ определялись более выраженные признаки нарушения бронхиальной проходимости, "воздушных ловушек", снижения ЖЕЛ и ФЖЕЛ, $E_{\text{вд}}$, диффузионной способности легких.

У больных ЛГ выявлено достоверное снижение PaO_2 ($53,7 \pm 11,7$ мм рт. ст. и $71,7 \pm 11,1$ мм рт. ст. соответственно), увеличение PaCO_2 ($55,8 \pm 12,5$ мм рт. ст. и $39,0 \pm 10,7$ мм рт. ст. соответственно), уменьшение pH ($7,36 \pm 0,06$ и $7,47 \pm 0,05$ соответственно) по сравнению с больными ХОБЛ без ЛГ.

В представленном исследовании дилатация ПЖ сердца обнаружена у 38,3 % пациентов, дилатация ПП – у 42,6 % больных. Передняя стенка ПЖ была умеренно гипертрофирована, ее толщина составила $6,2 \pm 0,7$ мм.

Фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО) ЛЖ не были изменены: ФВ ЛЖ составила $64,5 \pm 5,8$ %, УО – $64,8 \pm 10,0$ мл. В среднем по группе размеры левых отделов сердца не были изменены.

ЛГ и BNP при ХОБЛ

В настоящем исследовании концентрация BNP в плазме крови больных ХОБЛ составила $263,1 \pm 102,8$ пг / мл.

При сравнении концентрации BNP у больных ХОБЛ с СДЛА > 35 мм рт. ст. и с СДЛА ≤ 35 мм рт. ст. были выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$). Так, концентрация BNP у больных с ЛГ составила $346,2 \pm 68,7$ пг / мл, в то время как у больных без таковой она составила $216,8 \pm 77,2$ пг / мл.

Повышение концентрации BNP в плазме крови больных было пропорционально степени выраженности ЛГ. При СДЛА = 36–50 мм рт. ст. концентрация BNP в плазме крови составила $334,0 \pm 64,5$ пг / мл, при СДЛА = 51–80 мм рт. ст. – $423,2 \pm 43,5$ пг / мл ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ позволил выявить достоверную значимую корреляционную связь СДЛА и концентрации BNP у больных ХОБЛ ($r = 0,76$; $p < 0,05$), рис. 1.

Кроме того, концентрация BNP с менее выраженной силой связи коррелировала с толщиной свободной стенки ПЖ ($r = 0,64$; $p < 0,01$), дилатацией

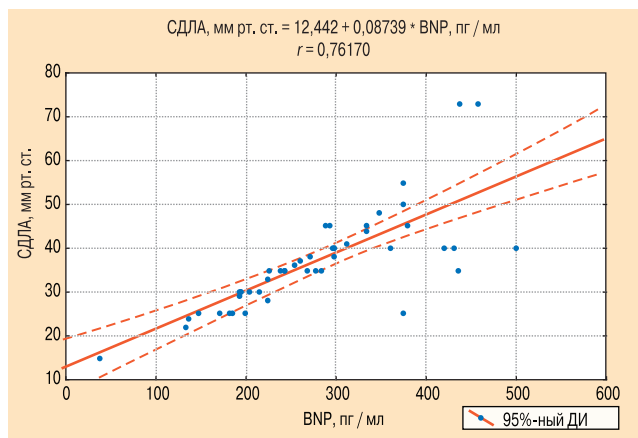


Рис. 1. Корреляционная зависимость между СДЛА и концентрацией BNP в плазме крови больных ХОБЛ

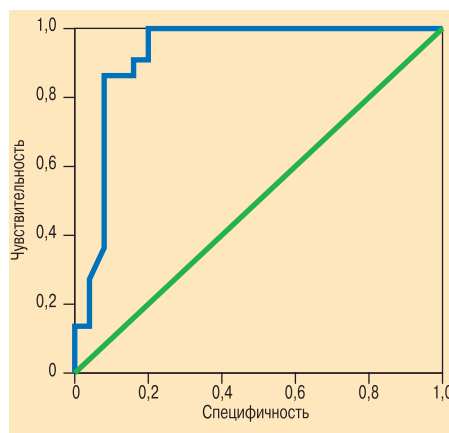


Рис. 2. Кривая ROC для BNP при прогнозировании легочной гипертензии у больных ХОБЛ

ПЖ ($r = 0,45$; $p < 0,005$) и ПП ($r = 0,48$; $p < 0,001$), наличием парадоксального движения межжелудочковой перегородки сердца ($r = 0,36$; $p < 0,05$), фракцией выброса ЛЖ ($r = -0,42$; $p < 0,01$), а также с PaO_2 ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Для анализа точности диагностики ЛГ с помощью определения концентрации плазматического BNP был использован ROC-анализ. Были получены следующие результаты: диагностическая чувствительность метода составила 90,9 %, диагностическая специфичность – 84,0 %, прогностическая ценность положительного результата – 83,3 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 91,2 %, пороговый уровень – 269,5 пг / мл, площадь под кривой ROC (receiver-operating characteristics curves) – 0,924 (рис. 2).

Обсуждение

По данным литературы, частота выявления ЛГ у больных ХОБЛ варьируется от 25 до 90 % [3, 4, 15, 16]. Такое разнообразие в частоте выявления ЛГ объясняется несколькими причинами. Во-первых, в разных исследованиях использовались разные методы диагностики ЛГ (катетеризация правых отделов сердца, различные непрямые методы диагностики). Во-вторых, оценка давления в легочной артерии в различных исследованиях проводилась у больных ХОБЛ разной степени тяжести. По данным авторов, частота выявления ЛГ находится в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

У больных ХОБЛ, включенных в настоящее исследование, отмечалась перестройка структуры ОЕЛ за счет выраженного увеличения ООЛ и уменьшения ЖЕЛ. Возрастание ООЛ обусловлено увеличением "мертвого пространства". У обследованных больных ХОБЛ в среднем по группе выявлено увеличение ООЛ / ОЕЛ > 50 %, что является патогномичным для эмфиземы легких. У больных ХОБЛ с ЛГ отмечались более выраженные функциональные признаки эмфиземы легких, изменения газового состава и pH артериальной крови.

По данным настоящего и ранее проведенных исследований выраженность ЛГ при ХОБЛ носит преимущественно умеренный характер [17, 18]. Однако в общей группе обследованных больных ХОБЛ были

выделены больные с выраженной ЛГ, что согласуется с результатами других исследований [19].

ЛГ, длительно существующее повышение постнагрузки ПЖ приводят к ремоделированию сердца (изменение толщины стенок, размеров правых отделов, соотношения левых и правых отделов).

BNP секретируется кардиомиоцитами в ответ на перегрузку желудочков давлением и объемом [20, 21]. BNP вызывают расслабление гладких мышц сосудов, что приводит к снижению давления крови и постнагрузки желудочков [22–24].

В настоящем исследовании выявлено увеличение концентрации BNP в плазме крови больных ХОБЛ на фоне умеренного повышения давления в ЛА, при этом размеры левых отделов сердца не были изменены, систолическая функция ЛЖ была сохранена.

В ранее проведенных исследованиях показано увеличение концентрации BNP в плазме крови больных ЛГ, вызванной различными причинами [25–28], а также пациентов с систолической дисфункцией ПЖ [29], респираторной патологией [21, 30]. В представленном исследовании у больных ХОБЛ даже без признаков ЛГ концентрация BNP в плазме была выше по сравнению со значением этого показателя у лиц, не страдавших легочно-сердечной патологией [31]. Представляют интерес результаты ранее проведенных исследований, которые показали роль гипоксии [22, 25, 32, 33], уровня эндотелина-1 [26], С-реактивного белка [34], интерлейкина-6 [35] в повышении концентрации BNP в плазме крови.

Заключение

Таким образом, полученные результаты показывают, что концентрация плазматического BNP обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ, отражает степень выраженности повышения давления в ЛА и может быть использована как маркер ЛГ при ХОБЛ даже при умеренно выраженной степени ЛГ. Наряду с традиционными методами диагностики ЛГ, определение концентрации BNP в плазме крови больных ХОБЛ может быть полезно при диагностическом поиске, выборе терапевтических процедур и оценке эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (1): 158–164.
2. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 599–619.
3. Авдеев С.Н. Вторичная легочная гипертензия. В кн.: Беленкова Ю.Н., Оганова З.Г. (ред.). Кардиология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 761–766.
4. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.

5. Bishop J.E. Hypoxia and pulmonary hypertension in chronic bronchitis. *Prog. Respir. Res.* 1975; 9: 10–16.
6. Semmens M., Reid L. Pulmonary arterial muscularity and right ventricular hypertrophy in chronic bronchitis and emphysema. *Br. J. Dis. Chest* 1974; 68: 253–263.
7. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Part 1). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852.
8. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Part 2). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1158–1168.
9. Попова К.А., Авдеев С.Н. Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний. *Пульмонология* 2006; 4: 106–111.
10. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). *Сердеч. недостаточность* 2010; 11 [1 (57)]: 3–62.
11. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (updated 2010). www.goldcopd.org
12. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
13. Quanjer Ph.H., Tammeling G., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
14. Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 359–365.
15. Kircher B., Himelman R.B., Schiller M.B. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66 (4): 493–496.
16. Chaouat A., Begnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
17. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322.
18. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576–583.
19. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
20. Yap L.B., Mukerjee D., Timms P.M. et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330–1336.
21. Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al. The use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 647–654.
22. Cargill R.I., Lipworth B.J. Acute effects of ANP and BNP on hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 585–590.
23. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–322.
24. Klinger J.R., Houtchens J.E., Thaker S. et al. Acute cardiopulmonary hemodynamic effects of brain natriuretic peptide in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128 (6, Suppl.): 618S–619S.

25. Lang C.C., Coutie W.J., Struthers A.D. et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond.)* 1992; 83: 529–533.
26. Fujii T., Otsuka T., Tanaka S. et al. Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with natriuretic peptide. *Respiration* 1999; 66: 212–219.
27. Cabanes L., Richand-Thiriez B., Fulla Y. et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047–2050.
28. Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P.I. et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnoea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 202–205.
29. Tulevski I., Groenink M., Evan der Well E. et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86: 27–30.
30. Gerbes A.L., Dagnino L., Nguyen T., Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide genes in human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 1307–1311.
31. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–167.
32. Bando M., Ishii Y., Sugiyama Y. et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonary. *Respir. Med.* 1999; 93: 507–514.
33. Bozkanat E., Tozkoparan E., Baysan O. et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33 (5): 537–544.
34. Stolz D., Breidthardt T., Christ-Crain M. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133 (5): 1088–1094.
35. Tanaka T., Kanda T., Takahashi T. et al. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J. Int. Med. Res.* 2004; 32 (1): 57–61.

Информация об авторах

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования; тел. / факс: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru
 Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Поступила 06.05.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.24-036.12-06:616.131-008.331.1-074