

Диагностическая и прогностическая ценность N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией

В.В.Гайнитдинова¹, С.Н.Авдеев², Л.А.Шарафутдинова³, Р.Я.Губайдуллина⁴

1 – ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

3 – ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»: 450076, Россия, Уфа, ул. З.Валиди, 32;

4 – ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21, г. Уфа»: 450071, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, 3

Резюме

Проведено исследование N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) у больных ($n = 47$: 44 мужчины, 3 женщины; средний возраст – $59,49 \pm 0,63$ года, длительность заболевания – $13,7 \pm 0,63$ года, индекс курения – $23,09 \pm 0,93$ пачко-лет, индекс массы тела – $27,22 \pm 9,06$ м / кг²) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II–IV степени тяжести по GOLD (2011). В зависимости от наличия и степени повышения среднего давления в легочной артерии (СДЛА) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 21$) – без легочной гипертензии (ЛГ) (СДЛА < 40 мм рт. ст.); 2-я ($n = 16$) – с нетяжелой ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.); 3-я ($n = 10$) – с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.). Отмечены статистически значимые различия ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$) значений NT-proCNP у больных без ЛГ – $1,42 \pm 0,03$ пг / мл, с нетяжелой ($4,14 \pm 0,51$ пг / мл) и тяжелой ($5,26 \pm 0,21$ пг / мл) ЛГ. Выявлены значимая корреляционная взаимосвязь СДЛА с концентрацией NT-proCNP ($r = 0,53$; $p < 0,05$) и высокая диагностическая значимость определения NT-proCNP для прогнозирования тяжелой и нетяжелой ЛГ у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-693-697

Diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with COPD and pulmonary hypertension

V.V.Gaynitdinova¹, L.A.Sharafutdinova², S.N.Avdееv³, R.Ya.Gubaydullina⁴

1 – Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Pussia;

2 – Bashkir State University: 32, Z.Validi str., Ufa, 450076, Bashkortostan Republic, Russia;

3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

4 – State City Clinical Hospital N 21; 3g, Lesnoy passage, Ufa, 450071, Bashkortostan Republic, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with stage II – IV chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GOLD, 2011). *Methods.* Patients with stage II – IV COPD ($n = 47$; 44 males, mean age, 59.49 ± 0.63 years; disease duration, 13.7 ± 0.63 years; smoking history, 23.09 ± 0.93 pack-years; body mass index, 27.22 ± 9.06 kg / m²) were involved in the study. The patients were divided according to presence or absence of pulmonary hypertension (PH): patients without PH ($n = 21$; systolic pulmonary artery pressure (sPAP) < 40 mmHg), patients with mild PH ($n = 16$, sPAP 40 – 55 mmHg) and patients with severe PH ($n = 10$; sPAP > 55 mmHg). *Results.* NT-proCNP levels differed significantly between patients without PH (1.42 ± 0.03 pg / mL), patients with mild PH (4.14 ± 0.51 pg / mL) and patients with severe PH (5.26 ± 0.21 pg / mL) ($p_{1-2} = 0.001$; $p_{2-3} = 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$). sPAP was related to NT-proCNP level ($r = 0.53$; $p < 0.05$). *Conclusion.* NT-proCNP had a high diagnostic value for predicting severe and non-severe PH in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, N-terminal pro-C type natriuretic peptide.

Легочная гипертензия (ЛГ) является частым, прогностически неблагоприятным осложнением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) > 20 мм рт. ст. наблюдается у 90 % пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ (IV степень по GOLD, 2011), при этом в большинстве случаев оно колеблется между 20 и 35 мм рт. ст., и только у 3–5 % пациентов отмечается СДЛА > 35 мм рт. ст. [2, 3]. Патогенез сосудистых нарушений, связанных с ХОБЛ,

до конца не изучен, но предполагается, что это результат совокупного воздействия гипоксии [4], нарушения легочной функции с формированием воздушных ловушек [5], токсического влияния курения [6, 7], сосудистого воспаления [8], дисфункции эндотелия [9, 10] и неоангиогенеза [11].

Для прогнозирования развития ЛГ у больных ХОБЛ целесообразно как сочетанное использование известных биомаркеров, так и поиск новых. Одним из таких маркеров может стать NT-proCNP, являю-

щийся паракринной молекулой и синтезирующийся в основном в эндотелии сосудов [12].

Задачей настоящего исследования явилось определение концентраций NT-proCNP у больных ХОБЛ и оценка его диагностической ценности для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 47$: 44 мужчины, 3 женщины; средний возраст $59,49 \pm 0,63$ года, длительность заболевания – $13,7 \pm 0,63$ года, индекс курения – $23,09 \pm 0,93$ пачко-лет, индекс массы тела – $27,22 \pm 9,06$ м / кг²) с тяжелым обострением [13] хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) II–IV степени тяжести по GOLD (2011).

В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 21$) – без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт. ст.); 2-я ($n = 16$) – с нетяжелой ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.); 3-я ($n = 10$) – с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.) [14].

Критерием ЛГ с учетом параметров доплероэхокардиографии (ЭхоКГ) было увеличение СДЛА > 40 мм рт. ст. в покое [14].

Критерии исключения из исследования: хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка < 50 %), портальная гипертензия, тромбоз легочной артерии, заболевания соединительной ткани, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, прием анорексигенных препаратов.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало проведение спирометрии (определение форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ; объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁; модифицированного индекса Тиффно – ОФВ₁ / ФЖЕЛ); общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной емкости – ОЕЛ; жизненной емкости легких; общей емкости легких; остаточного объема легких – ООЛ); исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему (DL_{CO} / A). Исследование ФВД проводилось на оборудовании *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Полученные данные были сопоставлены с должными величинами (ЕРО, 1993) [15].

ЭхоКГ-исследование сердца проводилось на аппарате *Philips Envisor CHD* (*Philips Medical System*, Голландия), изучались стандартные параметры гемодинамики, СДЛА определялись с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по формуле Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транс-трикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Давление в ПП оценивалось эмпирически при использовании метода *B.Kircher*.

Плазменный уровень NT-proCNP определялся иммуноферментным методом с помощью набора *Biomedica Medizin produkte GmbH and Co KG*, A-1210 (Австрия).

Статистическая обработка данных производилась в пакете прикладных программ *Statistica V.7.0* (*StatSoft Inc.*, США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение признаков в группах не являлось нормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа чувствительности диагностического теста использовался пакет прикладных программ *SPSS for Windows*, *Release 22*.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов не различались по возрасту, половой принадлежности, длительности заболевания. Однако индекс курения и частота обострений заболевания в течение 1 года были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с пациента-

Таблица
Показатели комплексной оценки ФВД у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и степени ЛГ
Table
Lung function parameters in COPD patients with and without PH

Показатель	СДЛА, мм рт. ст.			p		
	< 40, n = 21	40–55, n = 16	≥ 55, n = 10	1–2	1–3	2–3
ФЖЕЛ, %	66,50 ± 1,93	61,60 ± 2,31	49,70 ± 2,44	0,07	< 0,001	< 0,001
ОФВ ₁ , %	38,70 ± 1,58	32,90 ± 2,11	27,20 ± 2,16	0,02	0,002	0,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	44,30 ± 1,09	42,60 ± 1,75	44,20 ± 2,54	0,16	0,87	0,23
ОЕЛ, л	9,60 ± 4,08	9,90 ± 0,36	11,10 ± 0,52	0,21	0,04	0,13
ООЛ, л	4,90 ± 0,07	5,20 ± 0,08	5,40 ± 1,13	0,001	0,001	0,38
ООЛ / ОЕЛ, %	195,50 ± 21,18	201,10 ± 26,81	223,20 ± 28,25	0,04	0,001	0,002
ДСЛ, %	69,5 ± 0,8	67,60 ± 0,22	63,30 ± 1,41	0,08	0,008	0,05
АВ, %	78,60 ± 1,25	76,60 ± 1,72	57,70 ± 1,09	0,12	0,001	0,001

ми без ЛГ ($p < 0,05$) и с нетяжелой ЛГ ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Согласно спирометрической классификации (GOLD, 2011), II степень тяжести отмечалась у 11 (23,4 %), III – у 23 (48,9 %) и IV – у 12 (25,5 %) пациентов.

Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7 %) пациента; нетяжелая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) регистрировалась у 16 (34 %), тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3 %).

Согласно классификации (GOLD, 2011), средние спирометрические показатели в группах без ЛГ и нетяжелой ЛГ соответствовали III (тяжелой) степени: ФЖЕЛ составила $66,50 \pm 1,93$ и $61,60 \pm 2,3$ %_{долж.}; ОФВ₁ – $38,70 \pm 1,58$ и $32,90 \pm 2,11$ %_{долж.}, модифицированный индекс Тиффно – $44,30 \pm 1,09$ и $42,60 \pm 1,75$ % соответственно. Бронхиальная обструкция в группе пациентов с нетяжелой ЛГ была сильнее по сравнению с группой больных без ЛГ (p_{1-2}). В то же время у пациентов с тяжелой ЛГ отмечались более значимые нарушения ФВД по сравнению с пациентами без ЛГ и нетяжелой ЛГ. Так, значительно ниже был показатель ФЖЕЛ, в среднем он составлял $49,70 \pm 2,44$ %_{долж.} ($p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). ОФВ₁ соответствовал IV степени тяжести, в среднем составлял $27,20 \pm 2,16$ %_{долж.} ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $44,20 \pm 2,54$ ($p_{2-3} = 0,23$; $p_{1-3} < 0,87$), см. таблицу.

Определение легочных объемов показало статистически значимое увеличение ОЕЛ у больных с тяжелой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем в 1-й и 2-й группе ($p_{1-2} = 0,21$; $p_{2-3} = 0,13$; $p_{1-3} < 0,04$), а также увеличение ООЛ у больных с нетяжелой и тяжелой ЛГ по сравнению с ООЛ в группе больных без ЛГ ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Также наблюдались выраженные различия отношения ООЛ / ОЕЛ между группами ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-3} < 0,001$). Таким образом, наиболее выраженные изменения легочных объемов, сопровождающихся снижением диффузионной способности легких и альвеолярной вентиляции, наблюдались у больных с тяжелой ЛГ.

При определении показателя систолического давления в легочной артерии у больных ХОБЛ выявлен ряд особенностей. Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7 %) пациента; нетяжелая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) – у 16 (34 %), тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3 %).

Уровень СДЛА в группе больных без ЛГ составил $30,80 \pm 0,45$ мм рт. ст., в группе больных с нетяжелой ЛГ – $44,60 \pm 0,57$ мм рт. ст. и в группе больных с тяжелой ЛГ – $64,60 \pm 1,72$ мм рт. ст.

При анализе корреляционных взаимоотношений СДЛА и показателей ФВД показаны связи умеренной силы с ФЖЕЛ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), ООЛ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), ООЛ / ОЕЛ ($r = 0,29$; $p < 0,05$). Показана обратная связь между степенью ЛГ и DL_{CO} ($r = -0,34$; $p < 0,05$), показателем альвеолярной вентиляции ($r = -0,29$; $p < 0,05$); см. рис. 1.

При сравнении концентраций NT-proCNP у больных без ЛГ, с нетяжелой и тяжелой ЛГ выяв-

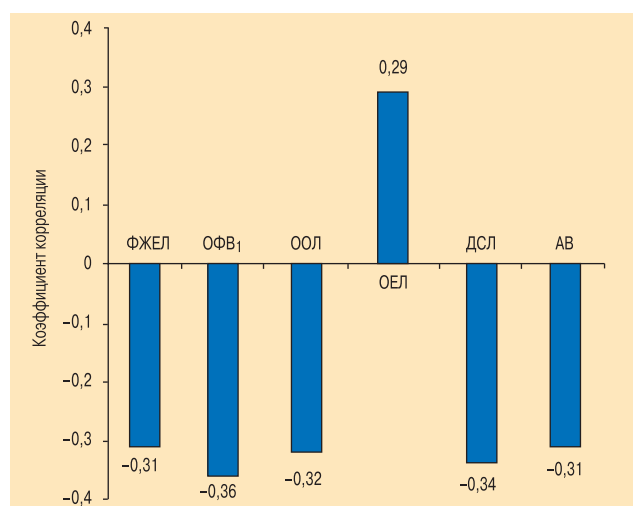


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи СДЛА с показателями ФВД
Figure 1. Correlations between sPAP and lung function

лены статистически высокозначимые различия ($p_{1-2} > 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Концентрация плазменного NT-proCNP у больных без ЛГ в среднем составила $1,42 \pm 0,03$ пг / мл, у пациентов с нетяжелой ЛГ – $4,14 \pm 0,51$ пг / мл. Наибольшее значение наблюдалось в группе больных с тяжелой ЛГ – $5,26 \pm 0,21$ пг / мл.

При изучении взаимоотношений выявлены корреляционные связи концентрации NT-proCNP с СДЛА ($r = 0,53$; $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,50$; $p < 0,05$), размером ПП ($r = 0,38$; $p < 0,05$), толщиной передней стенки ПЖ ($r = 0,35$; $p < 0,05$), конечным диастолическим размером ПЖ ($r = 0,39$; $p < 0,05$), сатурацией кислородом ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

По результатам ROC-анализа для NT-proCNP показана высокая диагностическая значимость определения концентрации этого биомаркера для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. Показатель площади под ROC-кривой для NT-proCNP у больных с нетяжелой ЛГ составил 0,928 ($p < 0,05$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,856–0,977), с тяжелой ЛГ – 0,932 ($p < 0,05$; 95%-ный ДИ – 0,886–0,977), что соответствовало отличному качеству построенной модели. При анализе установлено, что чувствительность определения концентрации NT-proCNP для прогнозирования нетяжелой и тяжелой ЛГ составила 86 и 88 %, а специфичность –

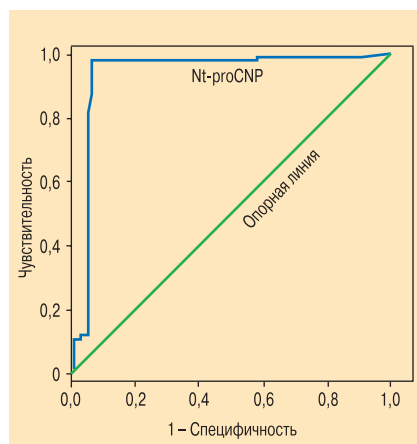


Рис. 2. ROC-кривая определения диагностической ценности определения концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ
Figure 2. ROC-curves for diagnostic value of Nt-proCNP measurement in COPD patients with severe PH

97 % соответственно, т. е. при определении диагностической значимости положительных результатов показано, что в 86 и 88 % случаев уровень концентрации NT-proCNP у больных с нетяжелой и тяжелой ЛГ превышал 2,16 и 3,62 пг / мл соответственно (рис. 2).

При регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса госпитальной (22-дневной) летальности больных ХОБЛ с ЛГ выявлен уровень риска 10 предикторных переменных, одним из которых является концентрация NT-proCNP (относительный риск – 1,32; 95%-ный ДИ – 1,2–2,6; $p = 0,001$).

В настоящем исследовании изучалось содержание NT-proCNP у больных ХОБЛ и его диагностическая ценность для прогнозирования ЛГ у этой категории больных.

Ремоделирование легочной артерии (ЛА) наблюдается уже на ранних этапах развития ХОБЛ, приводит к формированию ЛГ, является следствием дисфункции эндотелия, коагулопатии, гипоксической вазоконстрикции, деструкции легочного капиллярного русла, воспалительной инфильтрации сосудистой стенки, вызванной курением, а также сдвига напряжения за счет перераспределения кровотока [15, 16]. Частота выявления ЛГ зависит от тяжести заболевания и используемых методов диагностики [14]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает легкой и умеренной, и лишь у небольшого числа пациентов развивается тяжелая «диспропорциональная» к степени ограничения воздушного потока ЛГ (СДЛА > 40 мм рт. ст.). При тяжелой ЛГ у пациентов с ХОБЛ средняя выживаемость снижается примерно на 40 мес. [2].

В настоящем исследовании у всех больных ХОБЛ наблюдалось увеличение легочных объемов за счет выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, DL_{CO} и объема альвеолярной вентиляции. Наиболее значимые функциональные нарушения легочной вентиляции отмечены в группе больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что подтверждают выявленные корреляционные взаимосвязи показателей ФВД и СДЛА.

В последние годы обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов. Эндотелиальные клетки легочных сосудов обладают паракринной, метаболической активностью, способностью выделять вазоактивные соединения, действующие на тонус сосудов и вызывающие гипоксическую вазоконстрикцию. В настоящее время известно, что один из видов натрийуретических пептидов – C-типа (CNP) широко экспрессируется в различных тканях, в частности, с высокой концентрацией в сосудистом эндотелии [17], имеет некоторое структурное сходство с предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) и мозговым натрийуретическим пептидом (BNP), в норме циркулирует в низкой концентрации. CNP, связываясь с рецепторами BNP, через действие гуанилатциклазы и циклического гуанозинмонофосфата оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост гладкомышечных клеток сосудов, модулируя их фенотип. Важное защитное действие CNP в отношении сердечно-сосудистой системы проявляется в его подавляющем действии на процесс формирова-

ния фиброза, ремоделирования после сердечно-сосудистых событий [18]. CNP по сравнению с ANP и BNP оказывает ограниченный диуретический и натрийуретический эффект, но противодействует индуцированной ангиотензином II или эндотелином-1 вазоконстрикции и дополняет действия других эндотелиальных сосудорасширяющих медиаторов, таких как оксид азота и простаглицлин [19]. В связи с коротким периодом полураспада CNP уровень циркулирующего в плазме пептида может не соответствовать концентрации ткани вблизи места секреции [20]. NT-proCNP в плазме крови человека циркулирует в эквивалентных концентрациях с CNP и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [21].

Содержание CNP изучалось при хронической почечной недостаточности, сепсисе [19], в человеческих неоинтимальных гладкомышечных клетках после ангиопластики [22], при атеросклеротическом стенозе аортального клапана [23], ХСН [10, 24], диабетической кардиомиопатии на примере мышинной генетической модели заболевания [24]. На животных моделях показано, что воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α и эндотоксины вызывают высвобождение CNP из эндотелиальных клеток [25].

В исследовании *R.I. Cargill et al.* показано значительное (в 3,2 раза) повышение плазменного уровня CNP при легочном сердце по сравнению с хронической сердечной недостаточностью. Сделано предположение, что причиной повреждения эндотелия, при котором CNP может просачиваться в плазму в большем количестве, является хроническая артериальная гипоксемия [26].

В настоящем исследовании показано, что значения NT-proCNP повышаются по мере увеличения степени ЛГ. У больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ выявлено повышение плазменного уровня NT-proCNP в 1,3 и 3,7 раза по сравнению с группами больных ХОБЛ с нетяжелой ЛГ и без ЛГ соответственно.

По данным литературных источников, ROC-анализ для NT-proCNP проводился для прогнозирования сепсиса у больных в критическом состоянии (площадь под кривой составила 0,661). Его диагностическая значимость сопоставима с таковой для классических маркеров воспаления и бактериальной инфекции [22].

В настоящем исследовании при анализе ROC-кривой для NT-proCNP показана высокая диагностическая значимость определения концентрации исследуемого биомаркера для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. В других исследованиях для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ показана диагностическая и прогностическая ценность BNP [27].

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- повышение концентраций NT-proCNP отражает степень тяжести ЛГ;

- при ROC-анализе для NT-proCNP показана высокая диагностическая значимость определения концентрации этого маркера для прогнозирования ЛГ и степени ее тяжести у больных ХОБЛ;
- повышение концентраций NT-proCNP у больных с обострением ХОБЛ и ЛГ является одним из предикторов госпитальной летальности.

Литература / References

- Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36: 752–758.
- Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
- Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 373–380.
- Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110: 64–70.
- Wright J.L. Relationship of pulmonary arterial pressure and air-flow obstruction to emphysema. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74: 1320–1324.
- Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
- Hale K.A., Ewing S.L., Gosnell B.A. et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 716–721.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1605–1611.
- Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1539–1547.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Ramirez J. et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 908–913.
- Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1250–1256.
- Sellitti D.F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides*. 2011; 32: 1964–1971.
- Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469.
- Seeger W., Adir Y., Barber J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl. D): 110–116.
- Quanjer Ph.H., Tammeling G., Gotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilator flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
- Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1371–1385.
- Scotland R.S., Ahluwalia A., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol. Ther.* 2005; 105: 85–93.
- Almeida F.M., Suzuki M., Scarborough R.M. et al. Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: 469–475.
- Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Printzios D. et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 211: 649–655
- Soeki T., Kishimoto I., Okumura H. et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 5: 608–616.
- Suga S., Nakao K., Itoh H. et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of «vascular natriuretic peptide system». *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1145–1149.
- Naruko T., Itoh A., Haze K. et al. C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptors are expressed by smooth muscle cells in the neointima after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2005; 181: 241–250.
- Peltonen T.O., Taskinen P., Soini Y. et al. Distinct downregulation of C-type natriuretic peptide system in human aortic valve stenosis. *Circulation*. 2007; 116: 1283–1289.
- Christoffersen C., Bartels E.D., Nielsen L.B. Heart specific up-regulation of genes for B-type and C-type natriuretic peptide receptors in diabetic mice. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 69–75.
- Suga S., Itoh H., Komatsu Y. et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells-evidence for CNP as a novel autocrine / paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*. 1993; 133: 3038–3041.
- Cargill R.I., Barr C.S., Coutie W.J. et al. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax*. 1994; 49: 1247–1249.
- Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2013; 3: 31–35. / Neklyudova G.V., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 31–35 (in Russian).

Поступила 05.04.15

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

Received April 08, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-074

Информация об авторах

Гайнитдинова Вилия Вилевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@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

Шарафутдинова Люция Ахтямовна – к. б. н., доцент кафедры физиологии человека и зоологии биологического факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 229-96-71; e-mail: sharafla@yandex.ru

Губайдуллина Расима Ямиловна – врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21, г. Уфа»; тел. (347) 232-32-88; e-mail: rasimag@gmail.com

Author information

Gaynitdinova Viliya Vilevna, PhD, Associate Professor at Department of Therapy and Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Sharafutdinova Lyutsiya Akhtyamovna, PhD in Biology, Associate Professor at Department of Human Physiology and Zoology, Biological Faculty, Bashkir State University; tel.: (347) 229-96-71; e-mail: sharafla@yandex.ru
Gubaydullina Rasima Yamilovna, a physician at Department of Functional Diagnosis, State City Clinical Hospital N 21; tel.: (917) 775-40-70; e-mail: rasimag@gmail.com