

Связь маркеров миокардиальной дисфункции и системного воспаления со структурно-функциональными показателями легких у пациентов с инфарктом миокарда

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.
ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
Кемерово, Россия

Цель. Изучить структурно-функциональные изменения легких у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) с наличием и отсутствием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также их связь с миокардиальной дисфункцией и системным воспалением.

Материал и методы. Включены 189 пациентов с ИМ $\uparrow$ ST: 1 группа — пациенты с ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ средней и легкой степеней тяжести, 2 — пациенты с ИМ $\uparrow$ ST без патологии легких. Группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам. Исследование функции легких и забор крови выполнялись на 10-12 сут. ИМ $\uparrow$ ST. Для сравнения показателей, отражающих структурно-функциональные изменения легких и сопоставления концентрации С-реактивного белка (СРБ) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) сформирована группа контроля из лиц без патологии легких, которая была сопоставима по полу и возрасту с больными ИМ $\uparrow$ ST.

Результаты. У пациентов с ХОБЛ выявлены более высокие значения показателей, характеризующие долю остаточных объемов в структуре легких. Более высокий уровень остаточного объема (RV) отмечен также у больных ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ по сравнению с группой контроля, однако отношение RV/общая емкость легких (TLC) не превысило нормативных значений. В обеих группах оказались меньшие значения диффузионной способности легких (DLCO)

по сравнению с группой контроля. Наименьшие значения DLCO выявлены у пациентов + ХОБЛ. Концентрация NT-proBNP (H=41,6; p<0,001) и СРБ (H=38,6; p<0,001) у пациентов с ХОБЛ значительно превышала концентрацию этих маркеров у больных ИМ $\uparrow$ ST без ХОБЛ и лиц группы контроля. Выявлены отрицательные корреляционные связи концентраций NT-proBNP и СРБ с объемом форсированного выдоха за 1 сек, модифицированным индексом Тиффно, DLCO и положительные с показателями внутригрудного объема, RV/TLC.

Заключение. У пациентов с ИМ $\uparrow$ ST выявлено увеличение доли остаточных объемов в структуре легких. В большей степени уровень остаточных объемов повышен у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ. Обнаружены ассоциации NT-proBNP и СРБ со структурно-функциональными параметрами легких вне зависимости от наличия ХОБЛ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гиперинфляция, С-реактивный белок, NT-proBNP.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 24–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-24-28>

Поступила 20/03-2018

Принята к публикации 03/04-2018

Relation of the markers of myocardial dysfunction and systemic inflammation with structural and functional parameters of the lungs in myocardial infarction patients

Polikutina O. M., Slepynina Y. S., Bazdyrev E. D., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate the structural and functional changes in the lungs of ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients with absence or presence of chronic obstructive lung disease (COPD), and the relation with myocardial dysfunction and systemic inflammation.

Material and methods. Totally, 189 STEMI patients included: group 1 — STEMI with COPD of moderate and mild grade, 2 — STEMI with no lung pathology. Groups were comparable by clinical and anamnestic parameters. Assessment of lung function and blood collection were done at 10-12 day of STEMI. For comparison of the parameters representing structural and functional changes in the lungs and comparison of C-reactive protein (CRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration, a control group was formed with no pulmonary pathology, comparable by age and sex with the STEMI patients.

Results. In COPD patients, higher values revealed of the parameters representing the part of residual volumes in pulmonary structure. Higher residual volume (RV) was found also in STEMI and no COPD comparing to controls, however the relation RV/TLC (total lung capacity) was not higher than normal range. In both groups there were lower values of diffusion lung capacity (DLCO) comparing to controls. The lowest DLCO found in COPD patients. Concentration of NT-proBNP (H=41,6; p<0,001) and CRP (H=38,6; p<0,001) in COPD was significantly higher in STEMI with no COPD patients than in controls. The negative correlations found for NT-proBNP and CRP with forced expiratory volume 1 sec, FEV1/FVC1, DLCO, and positive — with the values of thoracic volume, RV/TLC.

Conclusion. In STEMI patients the increase revealed of residual lung volumes. Mostly the level of residual volumes is high in STEMI and COPD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3842) 64-35-81

e-mail: ompol@rambler.ru

[Поликутина О. М.* — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, Слепынина Ю. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов, Баздырев Е. Д. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор].

patients. There are associations of NT-proBNP and CRP with structural and functional parameters of the lungs regardless of COPD.

Key words: myocardial infarction, chronic obstructive lung disease, pulmonary hyperinflation, NT-proBNP.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 24–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-24-28>

ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛГИ — легочная гиперинфляция, СРБ — С-реактивный белок, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, скорректированная по уровню гемоглобина на день исследования, ERV — резервный объем выдоха, FEV1 — объем форсированного выдоха за 1 сек, FEV1/FVC — модифицированный индекс Тиффно, FVC — форсированная жизненная емкость легких, IC — емкость вдоха, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, RV — остаточный объем, RV/TLC — соотношение остаточного объема и общей емкости легких, SVC — жизненная емкость легких, TGV — внутригрудной объем, TLC — общая емкость легких.

Исследования последних лет убедительно показали, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не только увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда (ИМ), но и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Это может быть обусловлено наличием общих факторов риска и звеньев патогенеза, а также тесным взаимодействием бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем [2, 3].

В качестве одного из факторов, влияющих на развитие кардиальной патологии у больных ХОБЛ, рассматривается изменение структуры легочных объемов и формирование легочной гиперинфляции (ЛГИ). ЛГИ способствует нарастанию одышки, ухудшению клинического течения ХОБЛ, а также оказывает механическое воздействие на левый желудочек, затрудняя работу сердца и увеличивая риск развития сердечно-сосудистой патологии [3, 4].

В ряде исследований показано, что у больных ХОБЛ отмечается более высокая концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Это может быть связано как с дисфункцией правого желудочка, так и с формированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Есть предположения, что повышение концентрации натрийуретических пептидов при ХОБЛ обусловлено формированием ЛГИ и сердечной недостаточности [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-функциональных изменений легких у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) + и - ХОБЛ, а также их связи с миокардиальной дисфункцией и выраженностью системного воспаления.

Материал и методы

Исследование проведено в 2009–2012 гг на базе НИИ КПССЗ. Протокол исследования разработан согласно Хельсинкской декларации и соответствовал стандартам локального этического комитета учреждения. Добровольное информированное согласие подписано всеми участниками исследования.

В исследование вошли больные ИМ[↑]ST + ХОБЛ средней и легкой степеней тяжести, так и без патологии легких, способные выполнить процедуру исследования респираторной системы.

Критерии исключения: ХОБЛ в стадии обострения, аневризма левого желудочка, значимые нарушения ритма и проводимости, тяжелая сопутствующая соматическая

патология, в т.ч. сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточности, анемия, со снижением уровня гемоглобина в крови <110 г/л.

Диагноз ИМ (ВНОК 2007) и ХОБЛ (GOLD, 2008) устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями на начало исследования.

Включены 189 больных ИМ[↑]ST, которые, в зависимости от наличия ХОБЛ, были разделены на две группы: в 1 группу вошли пациенты с ИМ[↑]ST + ХОБЛ средней и легкой степеней тяжести, во 2 — больные ИМ[↑]ST без патологии легких.

Преобладающее число пациентов 1 группы имело среднюю степень тяжести ХОБЛ — 71 (86,6%) человек, длительность заболевания составила 8 (6;9) лет.

Не выявлено значимых различий по составу групп и анамнестическим характеристикам (таблица 1).

Характеристики ИМ[↑]ST в исследуемых группах были сопоставимы по глубине ($p=0,6173$), локализации ИМ ($p=0,3452$), классу острой сердечной недостаточности по классификации Killip ($p=0,3777$) и количеству эндоваскулярных процедур ($p=0,9011$).

Всем пациентам произведена коронароангиография, процедура чрескожного коронарного вмешательства выполнена у 77 (93,9%) пациентов 1 группы, и у 100 (93,5%) пациентов 2 группы ($p=0,9011$).

Медикаментозная терапия на госпитальном этапе также была сопоставима в обеих группах, включая применение β -адреноблокаторов — у 75 (91,5%) пациентов + ХОБЛ и у 104 (97,2%) - ХОБЛ ($p=0,0986$).

Для сравнения показателей, отражающих структурно-функциональные изменения легких и сопоставления концентрации С-реактивного белка (СРБ) и NT-proBNP сформирована группа контроля из лиц без патологии легких, которая была сопоставима по полу ($\chi^2=0,54$; $p=0,7642$) и возрасту ($H=2,11$; $p=0,3470$) с больными ИМ[↑]ST.

Все больные прошли стандартное клинико-инструментальное обследование, забор крови и исследование функции легких выполнялись на 10–12 сут. течения ИМ. Концентрации СРБ и NT-proBNP в плазме крови определены иммуноферментным методом (тест-система BIOMEDICA (Словения)) согласно инструкции изготовителя.

Всем пациентам выполнено исследование функции легких на диагностическом компьютеризированном комплексе Medgraphics ELIT DL (США) по стандартному протоколу. Результаты представлены в виде процентов от должных величин и рассчитаны прилагаемой компьютерной программой “Breeze Suite 6.2” по формулам Европейского сообщества угля и стали (ECCS) с учетом расы, возраста, пола, массы тела и роста человека. На основании значений постбронходилатационных показателей объема форсированного выдоха за 1 сек (FEV1) и модифицированного индекса Тиффно (FEV1/FVC) оценена степень тяжести ХОБЛ (GOLD, 2008). Определялись:

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Признаки	1 группа: больные ИМ [↑] ST + ХОБЛ, n=82	2 группа: больные ИМ [↑] ST - ХОБЛ, n=107	p
Всего мужчин, n (%)	64 (78,1)	88 (82,2)	0,4714
Возраст, лет	59 (52;64)	54 (51;63)	0,2086
Данные анамнеза			
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (81,7)	85 (79,4)	0,6935
Стенокардия, n (%)	26 (31,7)	37 (34,6)	0,6756
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	9 (10,9)	16 (14,9)	0,4212
Гиперхолестеринемия, n (%)	17 (20,7)	23 (21,5)	0,8940

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели легких в группах исследования

Показатели	1 группа: больные ИМ [↑] ST + ХОБЛ, n=82	2 группа: больные ИМ [↑] ST - ХОБЛ, n=107	Контрольная группа, n=27	p
FVC, %	77 (69;87)	96 (90;106)	95 (90;105)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,9736 p ₁₋₃ <0,001
FEV1, %	66 (54;75)	97 (92;106)	98 (92;102)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,6391 p ₁₋₃ <0,001
SVC, %	80 (74;99)	96 (90;101)	101 (92;106)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0882 p ₁₋₃ <0,001
IC, %	82 (66;92)	104 (90;112)	119(105;134)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0008 p ₁₋₃ <0,001
ERV, %	98 (65;130)	94 (74;108)	83 (73;89)	p ₁₋₂ =0,5022 p ₂₋₃ =0,0653 p ₁₋₃ =0,1519
RV, %	118 (95;151)	100 (90;108)	91 (84;104)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0472 p ₁₋₃ <0,001
TGV, %	117 (104;135)	99 (82;110)	86 (84;93)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0070 p ₁₋₃ <0,001
TLC, %	98 (91;108)	101 (91;107)	96 (91;102)	p ₁₋₂ =0,8699 p ₂₋₃ =0,1377 p ₁₋₃ =0,2135
RV/TLC, %	41 (35;54)	29 (24;36)	30 (24;35)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,9348 p ₁₋₃ <0,001
DLCO, %	62 (55;70)	84 (71;97)	92,5 (87;101)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0198 p ₁₋₃ <0,001

форсированная жизненная емкость легких (FVC), FEV1, FEV1/FVC, жизненная емкость легких (SVC), общая емкость легких (TLC), внутригрудной объем (TGV), емкость вдоха (IC), резервный объем выдоха (ERV), остаточный объем (RV), соотношение RV и TLC (RV/TLC), диффузионная способность легких по монооксиду углерода, скорректированная по уровню гемоглобина на день исследования (DLCO).

При статистическом анализе использован пакет программ Statistica 8.0 (США). Количественные данные приведены в виде медианы и процентилей (Me, 25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных признаков между двумя несвязанными группами проведено непараметрическим U-критерием Манна-Уитни; сравнение трех независимых групп — тестом Краскела-Уоллиса; частоты распространения признаков в группах — критерием χ^2 .

Наличие связи между количественными данными изучалось корреляционным анализом по методу Спирмена. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

У больных + ХОБЛ форсированные показатели выдоха закономерно имели меньшие значения, также выявлены значимо меньшие значения SVC и IC по сравнению с больными - ХОБЛ и контрольной группы (таблица 2).

У пациентов 1 группы наблюдения выявлены более высокие значения RV и RV/TLC. Это указывает на увеличение доли остаточных объемов легких у пациентов + ХОБЛ при сопоставимом уровне TLC

Таблица 3

Концентрации СРБ и NT-proBNP в исследуемых группах

Показатели	1 группа: больные ИМ [↑] ST + ХОБЛ, n=82	2 группа: больные ИМ [↑] ST - ХОБЛ, n=107	Контрольная группа, n=27	p
NT-proBNP, моль/мл	28,9 (17,7;69,5)	15,4 (11,2;30,3)	9,0 (5,6;13,6)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
СРБ, г/л	7,1 (3,5;13,9)	3,6 (2,4;4,7)	2,7 (1,7;3,7)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0092 p ₁₋₃ <0,001

Таблица 4

Корреляционные связи концентраций NT-proBNP и СРБ с показателями функции легких у больных ИМ[↑]ST с наличием и отсутствием ХОБЛ

Показатели		FEV1, %	FEV1/FVC, %	DLCO, %	TGV, %	RV/TLC, %
NT-proBNP, фмоль/мл	r	-0,3049	-0,4049	-0,3951	0,2407	0,1901
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,0003	0,0053
СРБ, г/л	r	-0,3597	-0,3468	-0,4395	0,1356	0,2763
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,0463	<0,001

с пациентами 2 группы. Этот факт подтверждают уровни TGV, указывающие на значимое увеличение внутригрудного объема газа у пациентов + ХОБЛ. Следует отметить, что выявлен более высокий уровень RV легких у больных ИМ[↑]ST - ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, однако соотношение RV/TLC было сопоставимо с группой контроля, и не превысило нормативных значений. Больные ИМ[↑]ST 1 и 2 групп продемонстрировали меньшие значения DLCO по сравнению с группой контроля. Наименьшие значения диффузионной способности выявлены у пациентов + ХОБЛ. Медиана DLCO у пациентов без ХОБЛ находилась в пределах нормативных значений, однако ее уровень был ниже по сравнению с группой контроля (таблица 2).

Выявлены более высокие концентрации NT-proBNP (H=41,6; p<0,001) и СРБ (H=38,6; p<0,001) в сыворотке крови у больных ИМ[↑]ST + ХОБЛ по сравнению с больными - ХОБЛ и группой контроля (таблица 3).

Отмечены отрицательные корреляционные связи концентраций NT-proBNP и СРБ с показателями, характеризующими степень обструкции дыхательных путей — FEV1, FEV1/FVC, и с DLCO, и положительные — с показателями, отражающими уровень газа в грудной клетке — TGV, RV/TLC (таблица 4).

Таким образом, у пациентов с ИМ[↑]ST обнаружено увеличение доли RV в структуре легких. В большей степени уровень RV повышен у пациентов с ИМ[↑]ST + ХОБЛ. Выявлены ассоциации маркера миокардиальной дисфункции — NT-proBNP и воспаления — СРБ, со структурно-функциональными параметрами легких вне зависимости от наличия ХОБЛ.

Обсуждение

Развитие обструкции периферических дыхательных путей + ХОБЛ препятствует выходу воздуха из легких, создавая “воздушные ловушки” и приводит

к формированию ЛГИ. Формирование ЛГИ происходит уже на ранних стадиях ХОБЛ, что является одним из механизмов развития одышки при физической нагрузке (динамическая гиперинфляция) [3, 7].

Можно предполагать, что прогрессирование ХОБЛ, оцененное по степени снижения показателя FEV1, будет способствовать увеличению выраженности симптомов. Это подтверждено и рядом исследователей, которые отметили наличие связи между показателями спирометрии и выраженностью одышки [8]. Однако было обращено внимание на низкую корреляцию FEV1 и одышки при ХОБЛ [9]. Вероятно, у пациентов с бронхиальной обструкцией одышка имеет многокомпонентный характер, и в ее формировании значительная роль принадлежит ЛГИ [3].

В настоящем исследовании у пациентов с ИМ + ХОБЛ выявлено закономерное снижение форсированных вентиляционных потоков и показателей динамических легочных объемов, обусловленное наличием обструкции дыхательных путей, а также показаны меньшие значения показателя SVC по сравнению с другими группами наблюдения. При этом не зафиксировано изменений SVC в группе без патологии легких, несмотря на обсуждаемый факт снижения этого показателя в остром периоде ИМ [10].

Известно, что проявлением ЛГИ является увеличение остаточных и снижение инспираторных объемов легких [3], что подтверждено в представленном исследовании. Зарегистрированы более высокие значения показателей, отражающие долю RV в структуре легких — TGV, RV, RV/TLC, а также меньшие значения IC в группе + ХОБЛ. При этом медиана RV соответствовала нормативным значениям, а медиана отношения RV/TLC находилась в пределах умеренных изменений объемов легких. Данный факт свидетельствует о формировании ЛГИ у пациентов с сердечно-легочной патологией в сочетании + ХОБЛ даже легкой и средней степеней тяжести.

Однако в группе больных ИМ - ХОБЛ также выявлено преобладание уровней RV, TGV и уменьшение IC по сравнению с контрольной группой. Это указывает на формирование элементов ЛГИ и при изолированном ИМ. Потенциальным механизмом ее развития может являться субклинический (или клинически выраженный) отек легких, возникающий в результате синдрома малого сердечного выброса, приводящий к гипоксии, экспрессии воспалительных медиаторов и по-вышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [11].

В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ оказались более низкими значения показателя диффузионной способности легких. Ранее показано, что изменения DLCO могут быть обусловлены наличием субклинического (внутриканевого) отека альвеолярно-капиллярной мембраны, а также ее повреждением в результате воздействия медиаторов воспаления, фиброза и гипоксии [12, 13].

В представленном исследовании выявлена отрицательная корреляция между уровнем СРБ и DLCO, что подтверждает наличие связи между процессами воспаления и диффузионной способностью легких у пациентов с ИМ. Более высокая концентрация СРБ, показанная выше у пациентов с сочетанной патологией, может способствовать повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны и, как следствие, оказывать влияние на снижение DLCO.

Пациенты с ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ в настоящем исследовании продемонстрировали более высокий уровень NT-proBNP как в сравнении с больными ИМ $\uparrow$ ST - ХОБЛ, так и с контрольной группой.

Повышение уровня натрийуретических пептидов может являться предиктором неблагоприятного исхода ИМ независимо от состояния респираторной системы, кроме этого их высокая концентрация может ассоциироваться с выраженностью дисфункции правого желудочка [5, 14]. Со своей стороны, дисфункция правого желудочка, характерная для пациентов с хроническими заболеваниями легких, самостоятельно вносит вклад в повышение уровня натрийуретических пептидов [15].

В выполненном исследовании выявлена взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и показателями функции легких — FEV1, FEV1/FVC, а также уровнем RV — TGV, RV/TLC. Это сравнимо с результатами исследования [6], по предположению которых увеличение концентрации натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ может быть обусловлено формированием ЛГИ. Однако механизмы повышения натрийуретических пептидов у пациентов со стабильной ХОБЛ до конца не изучены. Высказано предположение (2008), что повышение уровня NT-proBNP при ХОБЛ отчасти обусловлено гипоксией, которая приводит к росту давления в легочной артерии и последующей дилатации миокарда [16].

Заключение

В формирование ЛГИ вносит вклад не только ХОБЛ, но и изменения, возникшие при ИМ. Можно предполагать, что более высокие уровни NT-proBNP, СРБ, и более низкие значения DLCO у пациентов + ХОБЛ наблюдались еще до развития ИМ, но еще более усугубились при остром коронарном событии.

Литература

- De Miguel Diez J, Morgan CJ, Garcia JR. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 305-12. DOI: 10.2147/COPD.S31236.
- MacLay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143: 798-807. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x.
- O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice* 2015; 1: 4. DOI: 10.1186/s40749-015-0008-8.
- Mamaeva MG, Demko IV, Kraposhina AJu, et al. Features of remodeling in left and right heart in patients with COPD comorbid with CHD. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 6: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25512> (15.02.2018). (In Russ.) Мамаева М.Г., Демко И.В., Крапошина А.Ю. и др. Особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у больных ХОБЛ коморбидных с ИБС. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 6: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25512> (15.02.2018).
- Mueller C, Breidhardt T, Laule-Kilian K, et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 4-12.
- Mansour AE, Abdelsamad AA, Arman MM. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2012; 61: 297-300. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2012.09.009.
- O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; 4: 225-36.
- Mr Jolić SM, Popović B. Relationship between spirometry and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. 10th International Scientific Conference "Science and Higher Education in Function of Sustainable Development", Serbia 2017; 4: 43-51. <http://sed.vpts.edu.rs/CD%20Proceedings%202017/proceedings/4-8.pdf>.
- Wolkove N, Dajczman E, Colacone A, et al. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247-51.
- Gray B, Hyde R, Hodges M, et al. Alterations in lung volume and pulmonary function in relation to hemodynamic changes in acute myocardial infarction. *Circulation* 1979; 59: 551-9.
- Chuchalin AG. Pulmonary edema: physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema (part 1). *Russian medical Journal* 2005; 13 (21): 1374-82. (In Russ.) Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких (часть 1). *Русский медицинский журнал* 2005; 13 (21): 1374-82.
- Cattadori G, Wasserman K, Meloni C, et al. Alveolar membrane conductance decreases as BNP increases during exercise in heart failure. *Rationale for BNP in the evaluation of dyspnea. Card Fail* 2009; 15 (2): 136-44. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.10.002.
- Guazzi M, Arena R, Guazzi MD. Evolving changes in lung interstitial fluid content after acute myocardial infarction: mechanisms and pathophysiological correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294 (3): 1357-64. DOI: 10.1152/ajpheart.00866.2007.
- Mayr A, Mair J, Schocke M, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011; 147 (1): 118-23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.537.
- Bajmakanova GE, Avdeev SN. Diagnostic and prognostic significance of the terminal n-segment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology* 2011; 6: 80-6. (In Russ.) Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2011; 6: 80-6.
- Stolz D, Breidhardt 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): 1088-94. DOI: 10.1378/chest.07.1959.