

Гайнитдинова В.В.¹, Шарафутдинова Л.А.², Авдеев С.Н.³

РОЛЬ N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА C-ТИПА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЁРА ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный

медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Россия

³ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

Gaynitdinova V.V.¹, Sharafutdinova L.A.², Avdeev S.N.³

THE ROLE OF N-TERMINAL PRO-C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AS A DIAGNOSTIC BIOMARKER OF PULMONARY HYPERTENSION IN COPD PATIENTS

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia,

²Bashkir State University, Ufa, Russia,

³Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Согласно литературным источникам, данные о диагностической значимости N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP) для прогнозирования лёгочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с ХОБЛ немногочисленны.

Цель. Определить концентрацию NT-proCNP у больных ХОБЛ и оценить его диагностическую ценность для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Материал и методы. В исследование были включены 47 пациентов с ХОБЛ (GOLD II-IV, в возрасте $59,49 \pm 0,63$ лет, с длительностью заболевания $13,7 \pm 0,63$ лет, индексом курения $23,09 \pm 0,93$ пачек/лет). Концентрацию NT-proCNP в сыворотке крови определяли с помощью ИФА (тест Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия). Максимальное систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) оценивали с помощью непрерывно-волновой доплерографии.

Результаты. Концентрации NT-proCNP были значительно выше у пациентов с ХОБЛ с ЛГ (СДЛА $40-55$ мм рт. ст., $n=16$) или тяжёлой ЛГ (≥ 55 мм рт. ст., СДЛА, $n=10$), чем у пациентов без ЛГ (СДЛА <40 мм рт. ст., $n=21$): $4,14 \pm 0,51$ пг/мл, $5,26 \pm 0,21$ пг/мл и $1,42 \pm 0,03$ пг/мл ($p < 0,001$), соответственно. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь уровня СДЛА с концентрацией NT-proCNP ($r=0,53$, $p < 0,05$) и высокая диагностическая значимость определения Nt-proCNP для прогнозирования тяжёлой (AUC 0,932) и нетяжёлой (AUC 0,928) ЛГ у больных ХОБЛ.

Выводы. Настоящее исследование показывает, что сывороточный уровень NT-proCNP значительно повышен у больных ХОБЛ с ЛГ и может быть использован в качестве неинвазивного специфического биомаркера для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, лёгочная гипертензия, N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа.

SUMMARY

Objective. Available data on the diagnostic value of determination of the concentration N-terminal pro-C-type natriuretic peptide (Nt-proCNP) to predict pulmonary hypertension (PH) in patients with COPD are few.

Aim. To determine the concentration of NT-proCNP in COPD patients and evaluate its diagnostic value for the prediction of PH in COPD.

Methods. The study involved 47 patients with COPD (GOLD II-IV, age $59,49 \pm 0,63$ years, disease duration $13,7 \pm 0,63$ years, smoking history $23,09 \pm 0,93$ packs/years). NT-proCNP concentration in serum was assessed by ELISA technique (test Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Austria). The pulmonary artery systolic pressure (SPAP) was analyzed by using a color-Doppler technique.

Results. Concentrations of NT-proCNP were significantly higher in COPD patients with PH (SPAP $40-55$ mmHg, $n=16$) or severe PH (SPAP ≥ 55 mmHg, $n=10$) than in patients without PH (SPAP < 40 mmHg, $n=21$): $4,14 \pm 0,51$ pg/ml, $5,26 \pm 0,21$ pg/ml and $1,42 \pm 0,03$ pg/ml ($p < 0,001$), respectively. A significant correlation was found between the concentration of NT-proCNP and SPAP ($r=0,53$; $p < 0,05$). The AUC for Nt-proCNP levels to predict PH and severe PH in COPD were 0.928 and 0.932, respectively.

Conclusion. The present study shows that the serum levels of NT-proCNP are significantly elevated in COPD patients with PH and can be used as a non-invasive specific biomarker for predicting PH in COPD.

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

Сведения об авторах:

Гайнитдинова Вилия Вилевна	к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО БашГМУ, 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. +7(347)272-23-85, ivv_08@mail.ru
Шарафутдинова Люция Ахтямовна	к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и зоологии биологического факультета БашГУ, 450076, Россия, г. Уфа, ул. 3 Валиди, д. 32, тел. +7 (347) 229-96-71, e-mail: sharafla@yandex.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Авдеев Сергей Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель клинического отдела ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 105077, Россия, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, к. 4, тел. +7(495)465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лёгочная гипертензия (ЛГ) является частым, прогностически неблагоприятным осложнением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [1]. Повышение среднего давления в лёгочной артерии (СрДЛА) >20 мм рт. ст. наблюдается у 90% пациентов с крайне-тяжёлым течением ХОБЛ (IV степенью тяжести, GOLD 2011 г.), при этом в большинстве случаев оно колеблется между 20 и 35 мм рт. ст. и только у 3-5% пациентов СрДЛА превышает 35 мм рт. ст. [2,3]. Патогенез сосудистых нарушений, связанных с ХОБЛ до конца не изучен, но предполагается, что причиной развития и становления лёгочной гипертензии является совокупное воздействие гипоксии [4], нарушения лёгочной 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 биомаркёров, так и поиск новых. Одним из таких маркёров может стать N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP), являющийся паракринной молекулой и синтезирующийся, в основном, в эндотелии сосудов [12].

Задачей настоящего исследования явилось определение концентраций N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP) у больных ХОБЛ и оценить его диагностическую ценность для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 47 пациентов с тяжёлым обострением [13] ХОБЛ (II-IV степени тяжести по классификации GOLD 2011 г., мужчин 44, женщин 3, средний возраст $59,49 \pm 0,63$ лет, длительность заболевания $13,7 \pm 0,63$ лет, индекс курения $23,09 \pm 0,93$ пачек/лет, ИМТ $27,22 \pm 9,06$ м/кг²).

В зависимости от наличия и степени повышения СрДЛА пациенты были разделены на три группы: 1-я – без лёгочной гипертензии (СрДЛА <40 мм рт. ст., $n=21$), 2-я – с нетяжёлой лёгочной гипертензией (СрДЛА 40-55 мм рт. ст., $n=16$), 3-я группа – с тяжёлой лёгочной гипертензией (СрДЛА >55 мм рт. ст., $n=10$) [14].

Критерием лёгочной гипертензии с учётом параметров доплер-эхокардиографии было увеличение СрДЛА >40 мм рт. ст. в покое [14].

Критериями исключения из исследования были: хроническая сердечная недостаточность (с ФВ левого желудочка $<50\%$), портальная гипертензия, ТЭЛА, заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция, приём анорексигенных препаратов.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение спирометрии (форсированная жизненная ёмкость лёгких – ФЖЕЛ, объём форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, модифицированный индекс Тиффно ОФВ₁/ФЖЕЛ), общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной ёмкости – ФОЕ, определение жизненной ёмкости лёгких – ЖЕЛ, общей ёмкости лёгких – ОЕЛ, остаточного объёма лёгких – ООЛ); исследование диффузионной способности лёгких (DLCO) и её отношения к альвеолярному объёму (DLCO/VA). Исследование ФВД проводили на оборудовании Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия). Полученные данные сопоставляли с должными величинами (ЕРО, 1993 г.) [15].

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате Fillips INVVISER CHD, изучались стандартные параметры гемодинамики, СрДЛА определяли с помощью непрерывно-волновой доплеркардиографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывали по формуле Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации [16]. Сумму транстрикуспидального градиента и давления в ПП принимали равной СрДЛА (в отсутствие стеноза клапана лёгочной артерии). Давление в ПП оценивали эмпирически, используя метод В. Kircher [16].

Плазменный уровень N-концевого натрийуретического пептида C-типа (NT-pro CNP) определяли иммуноферментным методом с помощью набора Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, A-1210 (Австрия).

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 ("StatsoftInc", США). Для всех имеющихся выборок проводили 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 трёх групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу-Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа чувствительности диагностического теста использовали пакет прикладных программ SPSS for Windows, Release 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы пациентов не различались по возрасту, половой принадлежности, длительности заболевания. Однако ИК и частота обострений заболевания в течение года были значительно выше у пациентов с тяжёлой лёгочной гипертензией по сравнению с пациентами без ЛГ ($p<0,05$) и нетяжёлой ЛГ ($p<0,05$) (табл. 1).

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

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

Средние спирометрические показатели согласно классификации (GOLD 2011 г.) в группах больных без ЛГ и нетяжёлой ЛГ соответствовали III (тяжёлой) степени тяжести: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) составила $66,5 \pm 1,93\%$ и $61,6 \pm 2,31\%$ от должных величин; объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – $38,7 \pm 1,58\%$ и $32,9 \pm 2,11\%$ от должных величин, модифицированный индекс Тиффно составил $44,3 \pm 1,09\%$ и $42,6 \pm 1,75\%$, соответственно. Бронхиальная обструкция в группе больных с нетяжёлой ЛГ была сильнее по сравнению с группой больных без ЛГ (p_{1-2}). В то же время у пациентов с тяжёлой ЛГ отмечались более значимые нарушения функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами без ЛГ и нетяжёлой ЛГ. Так, значительно ниже был показатель ФЖЕЛ, в среднем он составлял $49,7 \pm 2,44\%$ от должных величин ($p_{2-3}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$), ОФВ₁ соответствовал IV степени тяжести, в среднем составлял $27,2 \pm 2,16\%$ от должных величин ($p_{2-3}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ – $44,2 \pm 2,54$ ($p_{2-3}=0,23$, $p_{1-3}<0,87$) (табл. 1).

Определение лёгочных объёмов показало статистически значимое увеличение ОЕЛ у больных с тяжёлой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем у больных 1-й и 2-й групп ($p_{1-2}=0,21$, $p_{2-3}=0,13$, $p_{1-3}<0,04$); увеличение ООЛ у больных с нетяжёлой и тяжёлой ЛГ, по сравнению с ООЛ в группе больных без ЛГ ($p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,001$). Также наблюдались выраженные различия между группами по отношению ООЛ/ОЕЛ ($p_{1-2}=0,04$, $p_{2-3}=0,002$, $p_{1-3}<0,001$). Таким образом, наиболее выраженные изменения лёгочных объёмов, сопровождающихся снижением диффузионной способности лёгких и

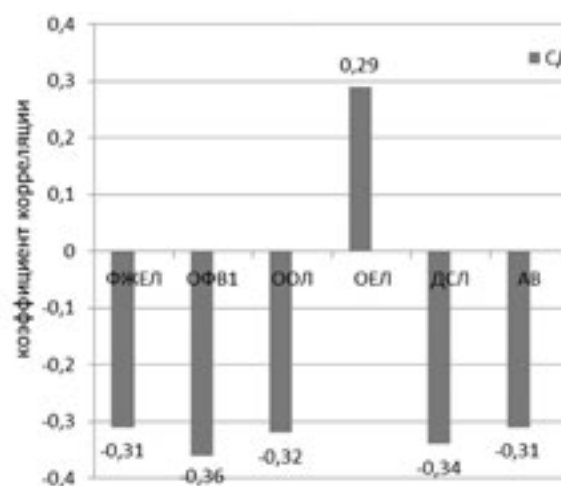
альвеолярной вентиляции, наблюдались у больных с тяжёлой лёгочной гипертензией.

Определение показателя систолического давления в лёгочной артерии у больных ХОБЛ выявил ряд особенностей. Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7%) пациента; нетяжёлая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) регистрировалась у 16 (34 %), тяжёлая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3%) пациентов.

Уровень СДЛА в группе больных без ЛГ составлял $30,8 \pm 0,45$ мм рт. ст., в группе больных с нетяжёлой ЛГ – $44,6 \pm 0,57$ мм рт. ст. и в группе больных с тяжёлой ЛГ СДЛА составило $64,6 \pm 1,72$ мм рт. ст.

Анализ корреляционных взаимоотношений СДЛА и показателей функции внешнего дыхания показал 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 DLCO при ($r=-0,34$, $p<0,05$), показателем альвеолярной вентиляции ($r=-0,29$, $p<0,05$) (рис. 1).

Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи СДЛА с показателями функции внешнего дыхания



При сравнении концентраций NT-proCNP у больных без ЛГ, у больных с нетяжёлой ЛГ и пациентов с тяжёлой ЛГ были выявлены статистически высокосignимые 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 больных с нетяжёлой ЛГ – $4,14 \pm 0,51$ пг/мл. Наибольшее зна-

Таблица 1. Показатели комплексной оценки функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в зависимости и наличия и степени лёгочной гипертензии

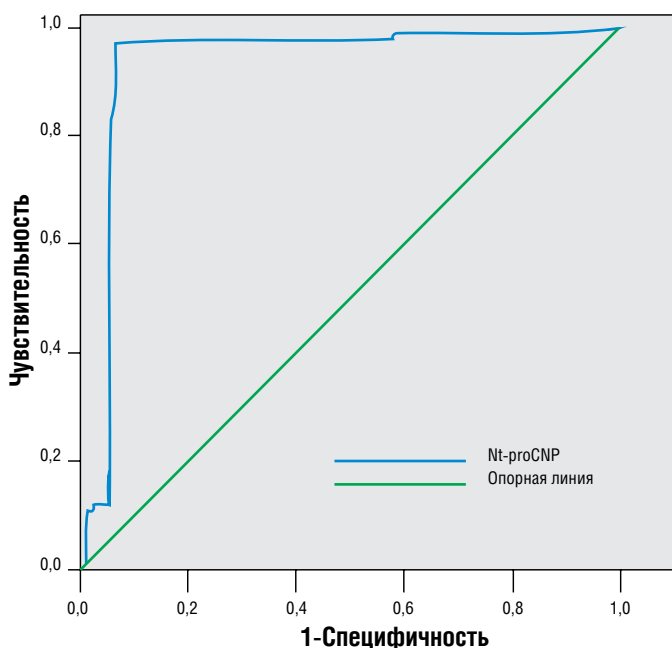
Показатель	СДЛА <40 мм рт. ст. (n=21)	СДЛА 40-55 мм рт. ст. (n=16)	СДЛА ≥ 55 мм рт. ст. (n=10)	p		
				1-2	1-3	2-3
ФЖЕЛ, %	$66,5 \pm 1,93$	$61,6 \pm 2,31$	$49,7 \pm 2,44$	0,07	<0,001	<0,001
ОФВ ₁ , %	$38,7 \pm 1,58$	$32,9 \pm 2,11$	$27,2 \pm 2,16$	0,02	0,002	0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$44,3 \pm 1,09$	$42,6 \pm 1,75$	$44,2 \pm 2,54$	0,16	0,87	0,23
ОЕЛ, л	$9,6 \pm 4,08$	$9,9 \pm 0,36$	$11,1 \pm 0,52$	0,21	0,04	0,13
ООЛ, л	$4,9 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,08$	$5,4 \pm 1,13$	0,001	0,001	0,38
ООЛ/ОЕЛ, %	$195,5 \pm 21,18$	$201,1 \pm 26,81$	$223,2 \pm 28,25$	0,04	0,001	0,002
DLCO, %	$69,5 \pm 0,80$	$67,6 \pm 0,22$	$63,3 \pm 1,41$	0,08	0,008	0,05
АВ, %	$78,6 \pm 1,25$	$76,6 \pm 1,72$	$57,7 \pm 1,09$	0,12	0,001	0,001

чение наблюдалось в группе больных с тяжёлой 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 ($r=0,38$, $p<0,05$), ТПСЖ ($r=0,35$, $p<0,05$), КДРПЖ ($r=0,39$, $p<0,05$), SaO₂ ($r=-0,45$, $p<0,05$).

ROC-анализ для Nt-proCNP показал высокую диагностическую значимость определения концентрации этого биомаркера для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. Показатель площади под кривой ROC для Nt-proCNP у больных с нетяжёлой ЛГ составил 0,928 ($p<0,05$; 95%, ДИ 0,856-0,977), с тяжёлой ЛГ – 0,932 ($p<0,05$; 95%, ДИ 0,886-0,977), что соответствовало отличному качеству построенной модели. Анализ показал, что чувствительность определения концентрации Nt-proCNP для прогнозирования нетяжёлой и тяжёлой ЛГ составляла 86% и 88%, а специфичность – 97%, соответственно. Т.е. диагностическая значимость положительных результатов показала, что в 86% и 88% случаев концентрации Nt-proCNP у больных с нетяжёлой и тяжёлой ЛГ превышал 2,16 пг/мл и 3,62 пг/мл (рис. 2).

Рисунок 2. ROC-кривая определения диагностической ценности концентрации Nt-proCNP у больных ХОБЛ с тяжёлой лёгочной гипертензией



Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса госпитальной (22-дневной) летальности больных ХОБЛ с лёгочной гипертензией выявил уровень риска 10 предикторных переменных, одним из которых является концентрация Nt-proCNP (ОР 1,32; 95% ДИ 1,2-2,6; $p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

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

Ремоделирование лёгочной артерии (ЛА) наблюдается уже на ранних этапах развития ХОБЛ, приводит к формированию лёгочной гипертензии, является следствием дисфункции

эндотелия, коагулопатии, гипоксической вазоконстрикции, деструкции лёгочного капиллярного русла, воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки, вызванной курением, а также сдвига напряжения за счёт перераспределения кровотока [3,14]. Частота выявления ЛГ зависит от тяжести заболевания и используемых методов диагностики [14]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает лёгкой и умеренной, и лишь у небольшого числа пациентов развивается тяжёлая "диспропорциональная" к степени ограничения воздушного потока ЛГ (СрДЛА >40 мм рт. ст.). Тяжёлая ЛГ у пациентов с ХОБЛ снижает среднюю выживаемость примерно на 40 месяцев [2].

В настоящем исследовании у всех больных ХОБЛ наблюдалось увеличение лёгочных объемов за счёт выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, диффузионной способности лёгких и объёма альвеолярной вентиляции. Наиболее значимые функциональные нарушения лёгочной вентиляции отмечены в группе больных ХОБЛ с тяжёлой ЛГ, что подтверждают выявленные корреляционные взаимосвязи ФДВ и СДЛА.

В последние годы обсуждается дисфункция эндотелия лёгочных сосудов. Эндотелиальные клетки лёгочных 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 – натрийуретический пептид С-типа (CNP) широко экспрессируется в различных тканях, в частности, с высокой концентрацией в сосудистом эндотелии [19], имеет некоторое структурное сходство с предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) и мозговым натрийуретическим пептидом (BNP), в норме циркулирует в низкой концентрации. CNP, связываясь в рецепторами мозгового натрийуретического пептида (NPR-B), через действие гаунилатциклазы и цГМФ оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, модулируя их фенотип. Важное защитное действие CNP в отношении сердечно-сосудистой системы проявляется в его ингибирующем действии на процесс формирования фиброза, ремоделирования сердца и сосудов после травмы [20]. По сравнению с ANP и BNP, CNP 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 (NO) и простаглицлин [21]. В связи с коротким периодом полураспада CNP, уровень циркулирующего в плазме пептида может не соответствовать концентрации ткани вблизи места секреции [18]. N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) в плазме крови человека циркулирует в эквимольных концентрациях с CNP и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [17].

Содержание CNP изучалось при хронической почечной недостаточности, при сепсисе [21], в человеческой неоинтимальной ГМК после ангиопластики [22], при атеросклеротическом стенозе аортального клапана [23], при ХСН [10, 24, 89,96], при диабетической кардиомиопатии в генетической мышинной модели заболевания [24]. На животных моделях показано, что воспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF- α , и эндотоксины вызывают высвобождение CNP из эндотелиальных клеток [25].

В исследовании Cargill и кол. показано значительное (в 3,2

раза) повышение плазменного уровня CNP при лёгочном сердце, по сравнению с хронической сердечной недостаточностью. Авторы предположили, 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 тяжёлой ЛГ выявлено повышение плазменного уровня NT-proCNP в 1,3 и 3,7 раза по сравнению с группами больных ХОБЛ с нетяжёлой 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 (AUC)=0,661). Его диагностическая значимость сопоставима с таковой для классических маркёров воспаления и бактериальной инфекции [22].

В настоящем исследовании анализ ROC-кривой для Nt-proCNP показал высокую диагностическую значимость определения концентрации исследуемого биомаркёра для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. В других исследованиях для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ показана диагностическая и прогностическая ценность BNP [27].

Таким образом, у больных ХОБЛ с лёгочной гипертензией выявлено повышение концентрации NT-proCNP, коррелирующее с тяжестью ЛГ. Определение концентрации NT-proCNP является чувствительным и специфичным для прогнозирования нетяжёлой и тяжёлой ЛГ при ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
2. 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: 189–94.
3. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–80.
4. Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 1974; 110: 64–70.
5. Wright JL. Relationship of pulmonary arterial pressure and airflow obstruction to emphysema. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1320–4.
6. Santos S, Peinado VI, Ramirez, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632–8.
7. Hale K.A, Ewing SL, Gosnell BA, et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 716–21.
8. Peinado VI, Barbera JA, 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; 159:1605–11.
9. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1539–47.
10. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274: 908–13.
11. Santos S, Peinado VI, 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; 167:1250–6.
12. Sellitti D. F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides* 2011; 32: 1964–1971.
13. Cazzola M., MacNee W., Martinez F. J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008; 31: 416–469.
14. Seeger W, Adir Y, Barberà JA. et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62 (25, Suppl D): 110-116.
15. 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.
16. Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Диагностика лёгочной гипертензии. Методические рекомендации. Москва 2014: 1-51.
17. Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H: 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.
18. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 5:608–16.
19. Scotland R.S., Ahluwalia A., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* 2005; 105:85-93.
20. Almeida FM, Suzuki M, Scarborough RM, et al. Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am J Physiol*. 1989; 256: 469–475.
21. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Aznaouridis K, Baou K, Bratsas A, Lazaros G, Stefanadis C: Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 211: 649-655
22. Naruko T, Itoh A, Haze K, Ehara S, Fukushima H, Sugama Y, 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;181:241–50
23. Peltonen TO, Taskinen P, Soini Y, Rys J, Ronkainen J, Ohtonen P, et al. Distinct downregulation of C-type natriuretic peptide system in human aortic valve stenosis. *Circulation* 2007; 116: 1283–9.
24. 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. *Eu J Clin Invest* 2006; 36: 69–75.
25. Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, Nakao K. 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.
26. Cargill R. I., Barr Craig S., Coutie Wendy J. et al. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax* 1994; 49:1247-1249.
27. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и лёгочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркёр лёгочной гипертензии. *Пульмонология* 2013; 3: 31-35.