На правах рукописи

Сунцова

Валентина Анатольевна

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Трофимов Василий Иванович – заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Столов Сергей Валентинович - заведующий кафедрой терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Харитонов Михаил Анатольевич - профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 1 Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук.

Ведущая организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____ 2018 г. в____часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812) 338-71-04, e-mail: usovet@spb-gmu.ru в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 и на сайте: http://1spb-gmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018г

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Марченко В.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации в последнее время отмечается устойчивый рост численности пожилых людей. Санкт- Петербург занимает ведущее место по количеству проживающих пожилых людей и людей старческого возраста, являясь одним из самых «старых» городов России. В связи с вышесказанным за помощью обращается больше пожилых пациентов с коморбидной патологией, например: пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что создает определенные сложности в диагностике и определении тактики лечения таких пациентов.

Таким образом, проблема взаимовлияния и взаимного отягощения ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной. В связи со «старением» города Санкт-Петербурга возрастает количество пожилых пациентов с коморбидной патологией (Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., 2011). Представляет интерес изучение течения ХСН у пожилых больных с ХОБЛ, особенности диагностики и лечения.

Степень разработанности темы исследования:

В настоящее время имеется ряд работ о взаимовлиянии ХОБЛ и ИБС, гипертонической болезни, однако их взаимодействие мало изучено, особенно у пожилых людей. Известно, что определение NT-proBNP может помочь в диагностике сердечной недостаточности как у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХОБЛ, в связи с чем, важной является оценка его уровня у пожилых пациентов с ХОБЛ для диагностики ХСН (Баймаканова Г.Е., 2011).

Роль эндотелина в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ХОБЛ также остается малоизученной (Ватутин Н.Т.,2011;. Камышникова Л. А., 2010).

Цель исследования

Оценить взаимосвязь ХОБЛ с ХСН у пожилых больных, страдающих ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачи исследования:

1. Изучить уровеньNT-proBNP в плазме крови у пожилых больных и пациентов среднего возраста, страдающих ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).
2. Определить количество эндотелина-1 в плазме крови у основной группы больных и группах сравнения.
3. Оценить результаты ЭХО-кардиографического исследования (ЭХО-КГ) у обследованных больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ.
4. Изучить показатели функции внешнего дыхания у обследованных больных.
5. Выявить взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания, ЭХО-КГ, уровней NT-proBNP и эндотелина как между собой, так и с клиническими данными.
6. Оценить роль диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) в формировании ХСН у пациентов с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ.

Научная новизна

1. По результатам нашего исследования впервые была установлена взаимосвязь ДДЛЖ и NT-proBNP у пожилых пациентов и лиц старческого возраста с ХОБЛ и ХСН.
2. Установлена прямая связь выраженности ДДЛЖ с тяжестью течения ХОБЛ, что свидетельствует о вкладе ХОБЛ в развитие ХСН у пожилых больных.
3. Впервые показано, что повышение уровня NT-proBNP и эндотелина-1 у пожилых людей с ХОБЛ является маркером скрытой ХСН.
4. Показана взаимосвязь тяжести ХОБЛ с тяжестью ХСН у больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ, с другой стороны, тяжесть ССЗ на течение ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты нашего исследования (клинические, инструментальные, лабораторные) показали особенности течения ХСН у пожилых больных ХОБЛ, взаимовлияние и взаимное отягощение этих двух патологий. Выявили, что не всегда отсутствие клинических признаков ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) может исключить наличие скрытой ХСН, в связи с этим рекомендуется у пожилых больных ХОБЛ использовать комплексный подход к диагностике ХСН, включая определение ДДЛЖ, маркеров сердечной недостаточности: NT-proBNP и эндотелин-1, которые обладают высокой чувствительностью для диагностики ХСН.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По результатам нашего исследования установлено, что повышение уровня NT-proBNP и эндотелина-1 является маркером скрытой ХСН у пожилых и людей старческого возраста, страдающих ХОБЛ.
2. Степень тяжести ХОБЛ коррелирует с выраженностью ДДЛЖ у больных ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией.
3. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ с сохраненной ФВ и с отсутствием клинических признаков ХСН, имеет место скрытая сердечная недостаточность, обусловленная наличием ДДЛЖ.
4. Показана взаимосвязь тяжести ХОБЛ с тяжестью ХСН у больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ, с другой стороны, тяжесть ССЗ на течение ХОБЛ.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клиническую практику пульмонологического, терапевтических и кардиологических отделений СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн».

Апробация работы. Достоверность опубликованных результатов подтверждается достаточным объемом исследовательского материала, использование в работе современных методов исследования, точной регистрацией первич-

ной документации, качественной статистической обработкой полученных данных.

Результаты диссертации доложены на «XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции» в г. Москва, XXI Булатовских чтениях в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Во время выполнения исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 96 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 109 библиографических источников, в том числе 56 отечественных и 53-зарубежных авторов. Работа содержит 5 таблиц и 8 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 88 пациентов, которые были распределены на три группы.

В первую группу вошли 48 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) с клиническими проявлениями ХСН в возрасте старше 60 лет.

Во вторую группу вошли 20 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) без клинических проявлений ХСН, в возрасте старше 60 лет.

В третью группу (сравнения) вошли 20 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) с явлениями ХСН более молодого возраста (менее 60 лет).

Критерии включения: 1) Хроническая обструктивная болезнь легких разных степеней. 2) Сердечно-сосудистые заболевания 3) Подписанное ими информированное согласие

Критерии исключения: 1) Фаза обострения ХОБЛ. 2) Внебольничная пневмония. 3) Наличие бронхиальной астмы, перекрестного синдрома – overlap-синдрома.

В рамках исследования использовались следующие методические подходы:

. Клинико-лабораторный (сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр больного, клинический и биохимический анализ крови, ИФА на NT-proBNP и эндотелин-1.

. Инструментальный: рентгенография органов грудной клетки, функция внешнего дыхания (ФВД) и ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ)

. Статистическая обработка данных (программа STATISTIKA 6 и оригинальная программа дискриминантного анализа ANBANK)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов 1 группы.

По данным клинического анализа крови у 4% пациентов 1 группы была выявлена гипохромная анемия средней тяжести, у 21% пациентов – гипохромная анемия легкой степени тяжести, что позволяет думать, что не всегда у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ отмечается эритроцитоз. У пациентов данной группы снижение гемоглобина может быть связано со старческой анемией, или скрытой онкопатологией (Дворецкий, 1999). Лейкоцитоза не было выявлено. В биохимическом анализе крови у пациентов данной группы: определялся повышенный средний уровень СРБ - 14,50±4,55, фибриногена - 501,25±28,80 г/дл, мочевины - 9,95±1,04 ммоль/л, ЛПНП - 2,59±0,37 ммоль/л.

По данным ЭХО-КГ: средняя ФВ составила 54,79±1,69%. У 71% исследуемых (34 больных) выявлена сохраненная ФВ (50% и более), у 16,5% (8 больных) – промежуточная (ФВ 40-49%) и у 12,5% (6 больных) – низкая ФВ (менее 40%). Выявлена расширенная полость левого предсердия, средний показатель составил 42,00±0,76 мм. 37% пациентов 1 группы имели ДДЛЖ по I типу (ги-

пертрофический, Е/А менее было 0,75 м/с), у 56% пациентов определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 7% пациентов был выявлен III тип (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с). Гипертрофия правого желудочка (ПЖ) была выявлена у 48% пациентов 1 группы. Средние показатели полостей ПЖ и правого предсердия (ПП) оказались в пределах нормы и составили 36,85 мм и 42,31 мм соответственно. Однако, у 8,3% пациентов размер ПЖ и у 23% пациентов размер ПП оказались выше нормы. Уровень давления в легочной артерии (ДЛА) составил 39,96±2,03 мм рт ст, что соответствовало I степени легочной гипертензии.

По данным ФВД: В 1 группе 27% исследуемых страдали ХОБЛ средней степени (Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD) 2), 50% страдали тяжелой ХОБЛ (GOLD 3), 23% - крайне тяжелой ХОБЛ (GOLD 4). Средний показатель ОФВ1 составил - 41,69%, индекс Тиффно - 57,93±1,66%, ЖЕЛ - 1,62±0,08 л, ФЖЕЛ - 1,56±0,10 л.

Средний уровень NT-proBNP у данной группы определялся значительно выше нормы, составил 469,81± 87,37 пг/мл, уровень эндотелина -1 также был выше нормы - 2,78±0,75 фмоль/л.

Таким образом, данная группа исследуемых представлена больными старческого возраста, страдающими ХОБЛ различной степени тяжести, с клиническими признаками ХСН, в основном 2Б стадии по Василенко-Стражеско, с наличием легочной гипертензии, с повышенным уровнем NT-pro-BNP и эндотелина, с преимущественно II типом ДДЛЖ, что говорит о наличии выраженной ХСН у пациентов данной группы. Пациенты данной группы получали следующую терапию: М-холинолитики или селективные длительно действующие агонисты β2-адренорецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды, ИАПФ, малые дозы селективных β-блокаторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики. Клинические проявления ХСН у данных больных присутствовали из-за низкой комплаентности пациентов (старческий возраст), неотрегулированных доз препаратов.

Данные лабораторных и инструментальных исследований у пациентов

2 группы

По данным клинического анализа крови у 25% пациентов 2 группы была выявлена анемия легкой степени тяжести (у 5% пациентов была выявлена нормохромная анемия, у 20% - гипохромная), что позволяет предполагать, что не всегда у пациентов, страдающих ХОБЛ, выявляется эритроцитоз. У пациентов данной группы снижение гемоглобина может быть связано со старческой анемией, или скрытой онкопатологией (Дворецкий, 1999). Лейкоциты оказались в пределах нормы. В биохимическом анализе крови у пациентов 2 группы определялся повышенный средний показатель ЛПНП - 2,94±0,23 ммоль/л, СРБ - 7,10±1,55, фибриногена - 415,07±27,47 г/дл.

По данным ЭХО-КГ: ФВ у всех пациентов была сохранена, средний показатель составил 61%. Полости сердца были не расширены, гипертрофия левого желудочка была выявлена у всех пациентов. У 56% пациентов 2 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75 м/с), у 38% пациентов определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 6% пациентов – III тип ДДЛЖ (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с). Гипертрофия ПЖ была выявлена у 40% пациентов 2 группы. Средние размеры ПЖ и ПП были в пределах нормы: 34,35 мм и 39,1 мм соответственно, однако у 10% пациентов было выявлено расширенное ПП. Также выявлялся повышенный уровень ДЛА - 35,40±2,42 мм ртст, что соответствовало легочной гипертензии I степени.

По данным ФВД во 2 группе: 25% пациентов страдали ХОБЛ, GOLD 2; 60% - ХОБЛ, GOLD 3; 15% - ХОБЛ, GOLD 4. Средний показатель ОФВ1 составил 41,05%, индекса Тиффно - 56,83±2,45%, ЖЕЛ - 1,65±0,12л, ФЖЕЛ - 1,51±0,11 л, ПОС - 2,70±0,28 л/с.

Пациенты 2 группы получали следующую лекарственную терапию: М-холинолитики или селективные длительно действующие агонисты β2-адренорецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды, ИАПФ, селективные β-блокаторы. У больных данной группы уровень NT-proBNP составил 179,84±45,88 пг/мл и оказался выше нормы. Уровень эндотелина-1 составил

2,48±0,54 фмоль/л и оказался также выше нормы, что позволяет думать о наличии скрытой ХСН у данных пациентов, несмотря на то, что они имели сохраненную ФВ, объективно отсутствовали клинические признаки ХСН. Вероятно, у данных пациентов, достигнута хорошая компенсация ХСН, при наличии ДДЛЖ (большинство пациентов данной группы имели I тип диастолической дисфункции ЛЖ), что свидетельствует о наличии скрытой ХСН, эндотелиальной дисфункции, наличии легочной гипертензии.

Данные лабораторных и инструментальных исследований у пациентов 3 группы

По данным клинического анализа крови у 15% пациентов 3 группы выявлена гипохромная анемия легкой степени тяжести. У пациентов, страдающих ХОБЛ чаще выявляется эритроцитоз и высокий уровень гемоглобина, наличие анемии легкой степени у пациентов моложе 60 лет позволяет заподозрить патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, онкопатологию. Такие пациенты требуют дообследования в связи с наличием анемии. Лейкоциты крови у пациентов оказались в пределах нормы. В биохимическом анализе у пациентов данной группы был выявлен повышенный уровень: ЛПНП - 3,84±0,16 ммоль/л, фибриногена - 475,50±35,29 г/дл.

По данным ЭХО-КГ: средняя ФВ составила 53%. Среди пациентов третьей группы: 65% (13 больных) имели сохраненную ФВ, 15% имели промежуточную ФВ (3 человека), у 20% ФВ была низкой (4 больных). У всех пациентов выявлена гипертрофия ЛЖ, у 50% - гипертрофия ПЖ. Средний показатель размера ПЖ и ПП оказался в пределах нормы, однако, у 20% пациентов было выявлено расширение полости ПЖ, и у 35% пациентов – расширение полости ПП. Определялся повышенный уровень ДЛА - 32,95±2,25 мм рт ст, что соответствовало легочной гипертензии I степени. Выявлено увеличение КСО ЛЖ - 65,06±10,28 мл, КДО ЛЖ - 132,56±11,80 мл. Определялась расширенная полость левого предсердия, средний показатель составил 43,55±1,33 мм. У 31% пациентов 3 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75

м/с), у 46% определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 15% - III тип (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с).

По данным ФВД 5% больных страдали ХОБЛ, GOLD 1; 35% - ХОБЛ, GOLD 2; 40% - ХОБЛ, GOLD 3; 20% - ХОБЛ, GOLD 4. Средний показатель ОФВ1 составил 47,45%, индекса Тиффно - 61,61±2,61%, ЖЕЛ - 2,50±0,18 л, ФЖЕЛ - 2,37±0,19 л, ПОС - 4,51±0,39 л/с.

Средние уровни NT-proBNP (150,92±36,98 пг/мл), эндотелина-1 (1,63±0,037 фмоль/л) оказались выше нормального уровня, что подтверждает наличие ХСН у данной группы пациентов с ХОБЛ. Пациенты данной группы были более молодого возраста, использующие М-холинолитики или β2-агонисты, ингаляционные кортикостероиды (65%), либо не получающие базовой терапии ХОБЛ (35%), нерегулярно принимали ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, селективные β-блокаторы. Клинические проявления ХСН у данной группы больных обусловлены недостаточными дозами и нерегулярным приемом лекарственных препаратов.

Соотношение средних значений NT-proBNP и эндотелина-1 изображены на рисунках 1 и 2.

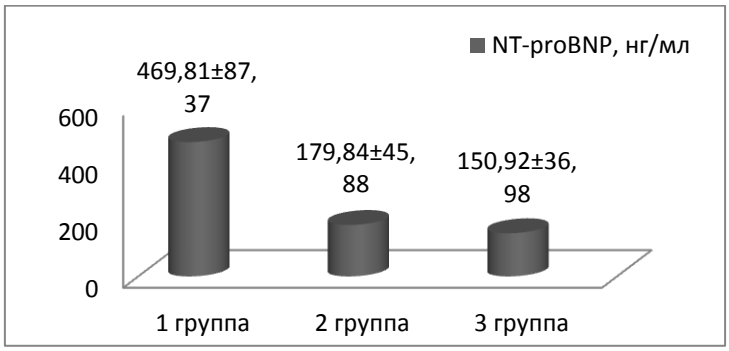

Рисунок 1. Уровни NT-proBNP у обследованных пациентов.

Из рисунка 1 следует, что у всех обследованных пациентов уровень NT-proBNP оказался выше нормы, что подтверждает его роль как маркера ХСН. Самый высокий уровень NT-proBNP был выявлен у пациентов 1 группы, самый низкий уровень NT-proBNP выявлен у пациентов 3 группы, уровень NT-proBNP у пациентов 2 группы оказался выше, чем у пациентов 3 группы, что вероятно, обусловлено скрытой, компенсированной ХСН.

Из рисунка 2 следует, что средний уровень эндотелина-1 у пациентов всех групп в исследовании был выше нормы, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о ее роли в развитии ХСН. Самый высокий уровень эндотелина-1 у пациентов 1 группы. Повышенный уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы свидетельствовал о наличии скрытой, компенсированной ХСН. Уровень эндотелина-1 оказался выше у пациентов 2 группы, чем у пациентов 3 группы что, вероятно, обусловлено более длительным течением коморбидной патологии и более тяжелым течением ХОБЛ.

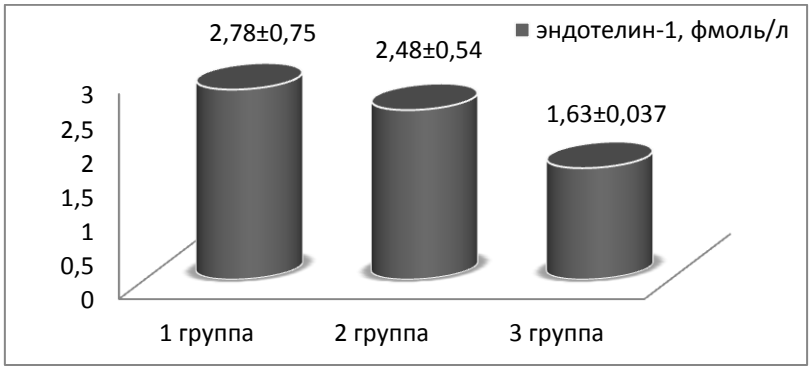

Рисунок 2. Уровни эндотелина -1 у обследованных пациентов

ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последнее время большое внимание привлечено к проблеме диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. Многие исследования доказывали высокую специфичность и чувствительность NT-proBNP в диагностике ХСН (Голухова Е.З., 2007; Сальников А.С., 2011).

В литературных источниках достаточно хорошо описаны эффекты эндотелина-1 и NT-proBNP, их практическая значимость для определения наличия ХСН, эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии (Березикова Е.Н., 2014; Ватутин Н.Т., 2006).

Но в литературе мало работ, в которых проводилось исследование у людей пожилого и старческого возраста с ХОБЛ с признаками ХСН и без них. Существуют работы, в которых говорится о дифференциальной диагностике ХСН и ХОБЛ (схожая симптоматика), но не уделяется внимание их взаимному влиянию. Также опубликованы работы о более высоком уровне NT-proBNP у боль-

ных в стадию обострения ХОБЛ (Burgel, P.-R. and D. Mannino, 2012), чем в стадии ремиссии. В нашем исследовании обострение ХОБЛ являлось критерием исключения.

По клиническим, инструментальным и лабораторным данным тяжелее и более выражено протекала ХСН у пациентов 1 группы старческого возраста, средний возраст составил 83,0±0,9 лет. Среди пациентов данной группы: все страдали гипертонической болезнью, 45,8% перенесли ранее инфаркт миокарда, у 27,1% была выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий, а у 18,8% - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. В данной группе выявлено всех больше больных с крайне тяжелой степенью ХОБЛ во всем исследовании, половина страдала ХОБЛ тяжелой степени (средний показатель ОФВ1 – 41,69%). По данным ЭХО-КГ определялась сохраненная ФВ (средний показатель 54,8%, из них у 12,5% пациентов была выявлена низкая ФВ, у 16,5% - промежуточная ФВ), была расширена полость левого предсердия (средний показатель – 42,0±0,76 мм), гипертрофия ПЖ была обнаружена у 48,9% пациентов, а расширенные полости ПЖ и ПП увеличены в 8,3% и 23% случаев соответственно. У пациентов данной группы самый высокий средний показатель уровня среднего ДЛА– 39,96±2,03 мм рт ст.

Выявлен более выраженный тип ДДЛЖ (чаще определялся II тип ДДЛЖ).

Степень тяжести ХОБЛ в исследовании оценивалось по уровню ОФВ1. Наибольшая частота встречаемости крайне тяжелой степени была выявлена у пациентов 1 группы.

Все обследованные нами пациенты страдали ХОБЛ и ССЗ (гипертоническая болезнь, ИБС, стенокардия напряжения, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе). Пациенты всех групп имели сохраненную ФВ по ЭХО-КГ по среднему показателю. По-видимому, у них имела место ДДЛЖ, которая указывает не только на наличие диастолической ХСН, но и влияет на прогноз. Также известно, что течение ХОБЛ приводит к развитию диастолической дисфункции желудочков сердца (Мазур Н.А.,2001). И чем более тяжелое течение ХОБЛ, тем более выражена ДДЛЖ. Если по поводу систолической

сердечной недостаточности имеется много научных работ, то о ДДЛЖ известно не так много.

В литературе приводятся данные о том, что в условиях сохраненной систолической функции ЛЖ, экспресс-метод оценки содержания BNP позволяет значительно увеличить диагностическую значимость данных ЭХО-КГ в выявлении ДДЛЖ (Бугримова М.А., 2006). У всех групп пациентов в нашем исследовании выявлена слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ и NT-proBNP при среднем показателе ФВ более 50%. В рамках исследования Бугримовой М.А., 2006г, по результатам многофакторного анализа клинических показателей пациентов уровень BNP зависел от нескольких факторов, в том числе и степени дисфункции ЛЖ (Бугримова М.А.,2006), что подтверждает полученные нами результаты.

У обследованных нами пациентов 1 группы (кроме пациентов с фибрилляцией предсердий) чаще всего определялся II тип ДДЛЖ (рисунок 3).

При сравнении степени тяжести ХОБЛ и типов ДДЛЖ, оказалось, что у пациентов со средней степенью ХОБЛ чаще выявлялся II тип ДДЛЖ, у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ определялся III (рестриктивный) тип ДДЛЖ, который характеризует тяжелое течение ХСН и неблагоприятный прогноз для жизни. Интересно, что у пациентов, страдающих крайне тяжелой степенью ХОБЛ, определялся в большинстве случаев II (псевдонормальный) тип ДДЛЖ (рисунок 4). Крайне тяжелой степенью ХОБЛ чаще всего страдали пациенты 1 группы в нашем исследовании (пациенты более старческого возраста, с клиническими проявлениями ХСН, у них реже были выявлены перенесенные инфаркты миокарда в анамнезе). Этим, вероятно, и объясняется отсутствие у них III типа ДДЛЖ.

Выявленная слабая положительная корреляционная связь тяжести ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,05) подтверждает предположение о том, что с нарастанием степени тяжести ХОБЛ прогрессирует ДДЛЖ (у 18,5% пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ был выявлен III тип ДДЛЖ), что подтверждает вклад ХОБЛ в развитие ХСН.

Все пациенты в нашем исследовании страдали гипертонической болезнью. В литературе также описаны данные, что сочетание хронических обструктивных заболеваний легких и артериальной гипертензии ассоциируется с наличием ДДЛЖ по типу нарушения релаксации (I тип), выявленному у большинства пациентов, и по псевдонормальному типу (II). У пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ II стадии доминирующим был I тип ДДЛЖ, обнаруженный у 73% пациентов. Переход от II стадии ХОБЛ к III стадии характеризовался увеличением группы пациентов с II типом ДДЛЖ (псевдонормальным), что свидетельствовало о прогрессировании ДДЛЖ параллельно тяжести обструкции (Прибылов С.А.,2006; Никитин В.А., 2015), что также согласуется с нашими результатами.

У пациентов 1 группы уровень NT-proBNP оказался самым высоким в исследовании и составил 469,81± 87,37 нг/мл (рисунок 1), что объясняет клинические проявления застойной ХСН у данных пациентов. Выявленная в нашем исследовании слабая положительная корреляционная связь функционального класса ХСН и уровня NT-proBNP (r=0,1), объясняется, по-видимому, влиянием ХОБЛ и трудностью определения ФК ХСН при коморбидной патологии (ССЗ и ХОБЛ), что согласуется с литературными данными (Баймаканова Г.Е.,2011; Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., 2010).

Уровень эндотелина-1 у пациентов данной группы оказался самым высоким в исследовании и составил 2,78±0,75фмоль (рисунок 2). Нами выявлена слабая положительная корреляционная связь эндотелина-1 и ФК ХСН (r=0,11), низкий коэффициент корреляции обусловлен трудностью оценки ФК ХСН из-за одышки у пациентов с ХОБЛ. Положительная корреляционная связь эндотелина-1 с ФК ХСН в нашем исследовании подтверждается литературными источниками (Barsukov A.E., 2005; Campo G., Pavasini R., 2015). Самый высокий уровень эндотелина-1 у пациентов 1 группы среди исследуемых подтверждает клинические проявления застойной ХСН, эндотелиальной дисфункции.

Так же нами получена слабая корреляционная связь выраженности степени ДДЛЖ с уровнем NT-proBNP (r=0,16), что доказывает роль ДДЛЖ в развитие

ХСН у пациентов с ХОБЛ, ранее не описанную у пациентов пожилого и старческого возраста.

По данным ЭХО-КГ и ЭКГ (гипертрофия ПЖ у 48% пациентов, расширение полостей ПП у 23% и ПЖ у 8,3% исследуемых, увеличенное давление в легочной артерии) выявлены признаки хронического легочного сердца (ХЛС) у пациентов 1 группы. Однако у большинства пациентов 1 группы компенсаторной дилатации ПЖ не происходит, вероятно, из-за ригидности и жесткости миокарда у больных ХОБЛ, что подтверждается наличием ДДЛЖ, и прогрессирование ДДЛЖ параллельно тяжести ХОБЛ. Легочная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста является компенсаторным фактором и самостоятельно не приводит к недостаточности ПЖ. Ремоделирование сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста происходит не только в русле классических патогенетических механизмов формирования ХЛС, но и вследствие изменений ЛЖ при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Многокомпанентный механизм изменений сердца в условиях сочетанной легочной и сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов на протяжении многих лет их взаимного отягощения с чередованием преобладающей роли отдельных синдромов, обусловливает особенности клинического течения и трудности диагностики ХЛС в подобных случаях (Харитоненко Е.Ю., 2008).

Известно, что классические симптомы ХЛС, его прямые и косвенные ЭКГ – признаки могут не выявляться. Параллельное воздействие легочной и артериальной гипертензии, нарушений перфузии миокарда обусловливает наряду с присущей ХЛС гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца, гипертрофию и дилатацию левого желудочка, расстройства его диастолической функции. При сочетании ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии у пациентов формируется «полиморбидное сердце» (Харитоненко Е.Ю., 2008). Наличие длительно текущей коморбидной патологии, старческий возраст пациентов, выраженное увеличение показателей NT-proBNP, легочной артериальной гипертензии и эндотелина-1 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациентов 1 группы.

Вторая группа пациентов старческого возраста (средний возраст 78,9±1,4 лет) характеризовалась отсутствием клинических проявлений ХСН. Из анамнеза известно, что все пациенты страдали гипертонической болезнью, 50% ранее перенесли инфаркт миокарда, 15% страдали постоянной формой фибрилляции предсердий, у 10% были зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий. По данным ЭХО-КГ было выявлено: ФВ 61%, полости сердца были не расширены, гипертрофия ПЖ определялась в 40% случаев, средние размеры полостей ПЖ и ПП в пределах нормы, средний уровень ДЛА составил 35,40±2,42 мм ртст,у 56% пациентов 2 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75 м/с), у 38% пациентов определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 6% пациентов – III тип ДДЛЖ (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с).У пациентов 2 группы чаще всего выявлялась ДДЛЖ I типа, за счет наличия у них сердечно-сосудистой патологии, и чаще всего тяжелой степени ХОБЛ, так как прогрессирующее течение ХОБЛ может приводить к ДДЛЖ.

По результатам исследования выявлена слабая положительная корреляционная связь ДЛА с размером ПЖ (r=0,12), что объясняет развитие легочной гипертензии и ремоделирование правых камер сердца при длительно текущей ХОБЛ.

По данным ФВД выявлено, что большинство пациентов этой группы страдали ХОБЛ тяжелой степени тяжести.

Нами выявлена слабая положительная корреляционная связь тяжести ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,15) (рисунок 4), что подтверждается литературными данными о прогрессировании ДДЛЖ параллельно тяжести обструкции (Прибылов С.А.,2006; Никитин В.А., 2015).

Средний уровень NT-proBNP у пациентов 2 группы составил 179,84±45,88 пг/мл (рисунок 1). Нами выявлена слабая положительная корреляционная связь уровня NT-proBNP с уровнем ДЛА (r=0,15), а также с тяжестью ХОБЛ (r=0,02), что согласуется с литературными данными о повышении уровня NT-proBNP у пациентов, страдающих ХОБЛ и легочной гипертензией (Egred M., Shaw

S.,2005). Также выявлена слабая положительная корреляционная связь уровня NT-proBNP с тяжестью ДДЛЖ (r=0,20), что ранее не было описано у пациентов, страдающих ХОБЛ и ССЗ старческого возраста. По-видимому, этот показатель может служить критерием развития начальной стадии или наличия скрытой ХСН у этой группы больных.

Средний уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы составил 2,48±0,54фмоль/л, что оказалось выше нормы (рисунок 2.). По результатам исследования выявлена слабая положительная корреляционная связь эндотелина-1 с размерами полости ЛЖ с диастолу и систолу (r=0,17; r=0,04 соответственно), что позволяет думать о связи увеличения уровня эндотелина-1 с развитием ХСН.

У пациентов 2 группы уровень NT-proBNP и уровень эндотелина-1 превышали нормальные значения. Учитывая результаты исследования, можно предположить, что пациенты 2 группы имели скрытую, компенсированную медикаментозно ХСН. У 40% пациентов определялась гипертрофия правого желудочка, без расширения его полости, имело место увеличение давления в легочной артерии (ДЛА 35,4±2,42 мм рт ст), большинство пациентов этой группы имели тяжелую степень ХОБЛ (средний показатель ОФВ1- 41,05%), поэтому можно предположить, что повышенный уровень эндотелина-1 обусловлен влиянием ХОБЛ, вероятно, за счет гипоксии при ХОБЛ, что подтверждается в работах различных авторов (Бакаев Р.Г., 2010; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008). Также повышение маркеров (NT-proBNP и эндотелина-1) возможно за счет ДДЛЖ, на которую также влияет течение ХОБЛ. По-видимому, при хорошей компенсации ХСН у пациентов 2 группы на повышение ее маркеров влияет наличие и тяжесть ХОБЛ, что подтверждается литературными источниками (Бакаев Р.Г., 2010; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.,2008), важное значение имеет также наличие ДДЛЖ. Пациенты 3 группы, более молодого возраста (средний возраст 56,9±0,8 лет), имели место клинические признаки ХСН, страдали также как ХОБЛ, так и ССЗ. Установлено, что все пациенты страдали гипертонической болезнью, у 55% пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт мио-

карда, у 15% определялась постоянная форма фибрилляции предсердий, а у 10% - пароксизмальная. По данным ЭХО-КГ было выявлено увеличение КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, расширение полости левого предсердия (средний показатель составил: 65,06±10,28 мл, 132,56±11,80 мл и 43,55±1,33 мм соответственно), средний показатель ФВ составил 53% (самая низкая ФВ среди исследуемых). Было выявлено повышение уровня ДЛА (средний показатель 32,95±2,25 мм РТ ст), гипертрофия ПЖ выявлена у 50% пациентов, у 20% пациентов было выявлено расширение полости ПЖ и у 35% - расширение полости ПП. Расширенные полости ЛЖ по-видимому объясняются более частыми инфарктами миокарда в анамнезе у пациентов этой группы.

У 31% пациентов 3 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75 м/с), у 46% определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 15% - III тип (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с).

У пациентов 3 группы самый низкий уровень ДЛА среди обследованных, но расширение полости ПЖ и ПП отмечались чаще, по-видимому, у пациентов 3 группы на ремоделирование правых отделов сердца влияет как течение ХОБЛ (в основном легкая и средняя степень), так и то, что у пациентов этой группы чаще определялся 2 тип ДДЛЖ (рисунок 3), и большая доля ДДЛЖ по рестриктивному типу. При данных типах ДДЛЖ определяется высокий уровень давления в левом предсердии, что влечет за собой гипертензию и застой в малом круге кровообращения, вероятно, расширение правых камер сердца у этих больных обусловлено компенсацией на изменения левых отделов сердца.

Только у части пациентов этой группы выявлена легкая степень ХОБЛ, но большинство пациентов страдали ХОБЛ средней степени тяжести.

По результатам исследования выявлена достоверная положительная корреляционная связь ФК ХСН со степенью тяжести ХОБЛ ($p=0,05$, $r=0,57$), которая характеризует вклад ХОБЛ в развитие ХСН у данной группы пациентов, что согласуется с литературными данными (Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н.,2011; Баймаканова Г.Е., 2011). Выявлена слабая положительная корреляционная

связь выраженности ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,13), что также подтверждает прогрессирование ДДЛЖ с тяжестью ХОБЛ (рисунок 4), вклад ХОБЛ в развитие ХСН. Установлена слабая положительная корреляционная связь уровня ДЛА с размером полости ПЖ (r=0,26), ПП (r=0,30), что согласуется с развитием легочной гипертензии при ремоделировании правых отделов сердца у больных с ХОБЛ.

Средний уровень NT-proBNP у пациентов данной группы оказался выше нормы и составил 150,92±36,98 пг/мл (норма 125 пг/мл у лиц до 75 лет) (Рисунок 1). Определена достоверная положительная корреляционная связь уровня NT-proBNP и ФК ХСН(r=0,03) (Баймаканова Г.Е., 2011), слабая положительная корреляционная связь с выраженностью ДДЛЖ (r= 0,20) и уровнем ДЛА(r=0,27), результаты соответствуют литературным данным (Прибылов С.А.,2006).

Средний уровень эндотелина-1 оказался выше нормы и составил 1,63±0,037 фмоль/л (рисунок 2.). По результатам исследования определена достоверная положительная корреляционная связь эндотелина-1 и ФК ХСН(r=0,18), и ДДЛЖ (r= 0,02), результаты соответствуют литературным данным (Ватутин Н.Т.,2006; Campo G., Pavasini R.,2015; Gaziano A. Thomas, 2012).

У пациентов 3 группы тоже формируется «полиморбидное сердце», более низкая ФВ из всех групп исследуемых, увеличение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ было обусловлено более частым перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда у данных больных оказалась более расширенной полость ЛЖ, у 20% расширенная полость ПЖ и 35% расширенная полость ПП, повышение уровня NT-proBNP и эндотелина-1 в плазме крови пациентов этой группы подтверждали наличие связи этих показателей с эндотелиальной дисфункцией, легочной гипертензией и ХСН.

Из рисунка 3 следует, что у пациентов всех групп выявлялись все три типа ДДЛЖ. У пациентов 1 группы чаще всего выявлялся II тип ДДЛЖ, у пациентов 2 группы чаще определялся I тип ДДЛЖ, а у пациентов 3 группы – II тип ДДЛЖ, причем чаще всего IIIтип ДДЛЖ, самый неблагоприятный, выявлялся у

пациентов 3 группы более молодого возраста, что вероятно, обусловлено более частыми инфарктами миокарда в анамнезе у данных пациентов.

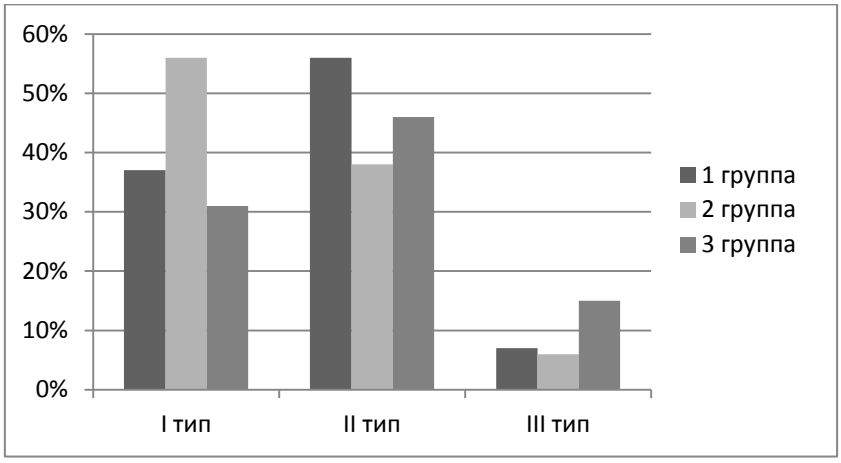

Рисунок 3. Типы диастолической дисфункции левого желудочка у обследованных пациентов

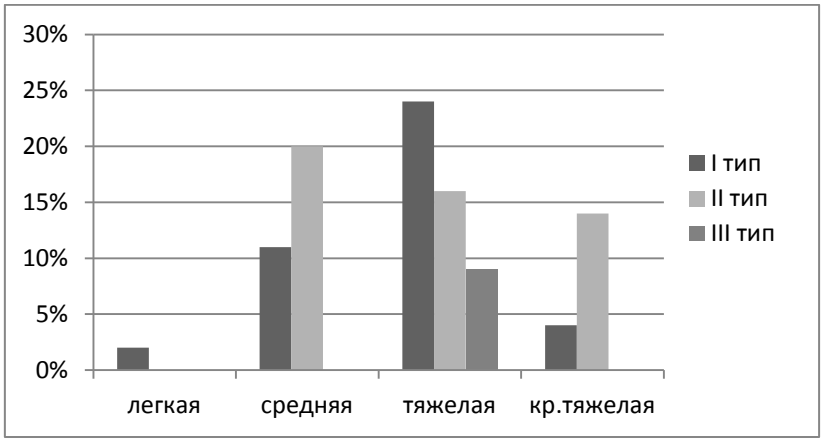

Рисунок 4. Типы диастолической дисфункции левого желудочка и степени ХОБЛ

Из рисунка 4 следует, что у пациентов, страдающих средней и крайне тяжелой степенью ХОБЛ чаще определялсяII тип ДДЛЖ, а у пациентов, страдающих тяжелой степенью ХОБЛ определялись все три типа ДДЛЖ. Рестриктивный тип ДДЛЖ появляется у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ, поэтому можно предположить, что с утяжелением степени ХОБЛ прогрессирует ДДЛЖ.

Наше исследование показало, что у всех пациентов с ХОБЛ и ССЗ формируется «полиморбидное сердце» за счет ремоделирования правых и левых отделов, что приводит к развитию ХСН в основном с сохраненной ФВ, наличием ДДЛЖ, легочной гипертензии.

По результатам нашего исследования самый неблагоприятный прогноз у пациентов 1 группы, учитывая старческий возраст, крайне тяжелую степень ХОБЛ, клинические признаки ХСН, самый высокий уровень ДЛА, NT-proBNPи эндотелина – 1. Также наше исследование показало, что маркеры сердечной недостаточности, такие как NT-proBNP и эндотелин-1, помогли выявить скрытую ХСН у пациентов 2 группы, несмотря на отсутствие клинических признаков ХСН. Вероятно, грамотно подобранная комплексная лекарственная терапия помогла компенсировать ХСН у данных больных, но только хорошая приверженность к лечению поможет избежать декомпенсации ХСН и улучшить прогноз для данных пациентов. Заставляет обратить на себя внимание 3 группа пациентов более молодого возраста с более расширенными камерами сердца, более низкой ФВ, II и III типом ДДЛЖ. Уровни NT-proBNP и эндотелина-1 у данных пациентов были выше нормы, что подтверждало наличие клинических признаков ХСН, но самые низкие, из обследованных пациентов. Тем не менее, наличие уже в таком возрасте «полиморбидного сердца», легочной гипертензии, тяжелой ДДЛЖ позволяет думать о сомнительном прогнозе. Все пациенты в нашем исследовании в связи с коморбидной патологией нуждаются в наблюдении пульмонолога и кардиолога, а пациентам 1 и 3 групп необходим тщательный подбор комплексной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ХОБЛ и ССЗ формируется «полиморбидное сердце» в виду взаимодействия влияющих и отягощающих друг друга патологических состояний, повлекших за собой ремоделирование обоих желудочков, развитие легочной гипертензии, развитие ХСН, что подтвердили результаты нашего исследования.

2. У больных 3 группы (более молодого возраста) чаще встречалась легкая и средняя степень ХОБЛ, у пациентов 2 группы (старческого возраста, без клинических проявлений ХСН) чаще встречалась тяжелая степень ХОБЛ, у пациентов 1 группы (старческого возраста, с клиническими проявлениями ХСН) чаще имела место крайне тяжелая степень ХОБЛ.

3. Повышенный уровень NT-proBNP выявлен у пациентов всех групп, что подтверждает его роль как маркера ХСН. У пациентов без клинических признаков ХСН NT-proBNP также оказался выше нормы, что свидетельствует о наличии скрытой ХСН, наличии диастолической дисфункции левого желудочка. У пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) уровень NT-proBNP оказался относительно более низким, что, вероятно, обусловлено менее длительным течением коморбидной патологии и менее тяжелым течением ХОБЛ.

4. Средний уровень эндотелина-1 у пациентов всех групп в исследовании был выше нормы, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о ее роли в развитии ХСН. Повышенный уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы свидетельствовал о наличии скрытой, компенсированной ХСН. Уровень эндотелина-1 оказался выше у пациентов 2 группы, чем у пациентов 3 группы, что, вероятно, обусловлено более длительным течением коморбидной патологии и более тяжелым течением ХОБЛ.

5. По данным ЭХО-КГ: несмотря на то, что пациенты с выраженными клиническими проявлениями ХСН имели как сохраненную, так и промежуточную и низкую ФВ, средний показатель ФВ у всех обследованных пациентов была сохраненный (более 50%).

6. По результатам нашего исследования с нарастанием степени тяжести ХОБЛ прогрессирует диастолическая дисфункция левого желудочка, что подтверждает вклад ХОБЛ в развитие ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По результатам нашего исследования можно предположить, что не всегда отсутствие клинических признаков ХСН с сохраненной фракцией выброса может исключить наличие скрытой ХСН, в связи с этим рекомендуется у пожилых больных ХОБЛ использовать комплексный подход к диагностике ХСН, включая ЭХО-кардиографическое исследование с определениемразмеров камер сердца, фракции выброса, давления в легочной артерии, диастолической дисфункции левого желудочка, а также маркеров сердечной недостаточности:

главным образом эндотелина-1, NT-proBNP, которые обладают высокой чувствительностью для диагностики даже скрытой ХСН у пожилых больных ХОБЛ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Губкина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых/В.А. Губкина В.А., В.И. Трофимов, Л.Н. Цветкова// Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.- 2016.- Т. 23.-№ 2. - С. 11-15.
2. Губкина В.А. Течение хронической сердечной недостаточности у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких./В.А. Губкина, В.И. Трофимов, С.В. Лапин//Аспирант. – 2017.-№2. – с. 14-22.
3. Губкина В.А. Уровни NT-proBNP и эндотелина-1 у пожилых пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких с наличием и отсутствием признаков хронической сердечной недостаточности./В.А. Губкина, В.И. Трофимов, Г.М. Новожилова//Бюллетень Северного государственного медицинского университета. Архангельск – 2017. - Выпуск XXXVIII, №1 (1). – с. 24-25.
4. Губкина В.А. Уровни N-концевого предшественника натрийуретического гомона и эндотелина-1 у пожилых пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких с признаками хронической сердечной недостаточности и без них./В.А. Губкина, Д.А. Сунцов, А.В. Михайлюк//Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых. М. - 2017. – с. 88
5. Сунцова В.А. Хроническая сердечная недостаточность у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких./В.А. Сунцова, В.И. Трофимов, Д.А. Сунцов//Успехи современной науки. – 2017.Том. 2, №12. – с. 112-120.
6. Сунцова В.А. Роль маркеров NT-proBNP и эндотелина-1 для диагностики хронической сердечной недостаточности у пожилых больных хронической

обструктивной болезнью легких/ В.А. Сунцова, В.И. Трофимов, Д.А. Сунцов// Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ДЛА	давление в легочной артерии
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИБС	ишемическая болезнь сердца\
КДО ЛЖ	конечный диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ	конечный систолический объем левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ЛЖдиас	размер левого желудочка в диастолу
ЛЖсис	размер левого желудочка в систолу
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПОС	пиковый объем выдоха за 1 сек
СН	сердечная недостаточность
СРБ	С - реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ФВ	фракция выброса
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФК	функциональный класс
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭХО-КГ	эхо-кардиография
BNP	мозговой натрийуретический пептид
GOLD	глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
NT-proBNP	концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
NYHA	Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности