

К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, О. О. Гонза, Ю. В. Руденко
КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ,
ЩО ВЕРИФІКОВАНА ЗА СИРОВАТКОВИМ ВМІСТОМ NT-PROBNP, У ХВОРИХ
ІЗ ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ ВАСКУЛЯРНОГО ГЕНЕЗУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Хронічна серцева недостатність (СН) є причиною стійкої втрати працездатності та смертності дорослого населення, а тому складає одну з найсерйозніших проблем системи охорони здоров'я багатьох розвинутих країн світу, в тому числі і України. За даними національних реєстрів європейських країн та епідеміологічних досліджень, поширеність хронічної СН серед дорослого населення становить 1–5 % [1] та зростає пропорційно до віку — в осіб понад 65 років вона досягає 10 % [2, 3]. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої хронічної СН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів помирає протягом 4 років, а у хворих із тяжкою СН смертність протягом найближчого року сягає 50 % [4]. Відомо, що 25 % хворих із СН — це хворі з хронічним легеневи́м серцем (ХЛС). ХЛС є однією з частих форм ураження правої половини серця внаслідок захворювань, що уражують структуру або функцію легенів [5].

ХЛС — це синдром недостатності кровообігу з розвитком периферійних набряків, що ускладнює перебіг багатьох захворювань (за виключенням серця), що уражують структуру або лише функцію легень [6]. Існує дві головні форми ХЛС — бронхолегеневого генезу та васкулярного [7]. Серед васкулярних форм ХЛС на особливу увагу заслуговують хронічна післяемболічна легенева гіпертензія (ХПЕЛГ) і ідопатична легенева гіпертензія (ІЛГ) через зростання частоти виникнення ТЕГЛА та низьку ефективність їх лікування, особливо ІЛГ.

Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2] та Української асоціації кардіологів [4] з метою первинної діагностики хронічної СН, а також оцінки найближчого та віддаленого прогнозу [2, 8, 9] використовують визначення мозкового натрійуретичного пептиду в крові. Елевація концентрації мозкового натрійуретичного пептиду, а також його неактивного фрагменту (NT-proBNP) є незалежним та досить вагомим предиктором реалізації несприятливого прогнозу у хворих із СН будь-якої етіології [10, 11, 12].

У ряді досліджень було доведено, що у хворих із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ), гемодинамічне перевантаження правого шлуночка (ПШ) корелює із плазмозною концентрацією як передсердного, так і мозкового BNP [13, 14, 15].

Підвищення концентрації в крові NT-proBNP у послідовних вимірах відображає прогресування дилатації ПШ та погіршення систолічної дисфункції, а тому необхідно сприймати як ознаку правошлуночкової СН [16]. Це дозволяє використовувати його для верифікації діагнозу правошлуночкової СН.

Метою нашої роботи стало визначення особливостей правошлуночкової СН у хворих із ХЛС васкулярного генезу на основі порівняльної оцінки клінічних проявів, результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою, змін даних ЕКГ і показників систолічної функції шлуночків, а також їх гіпертрофії за даними доплер-ЕхоКГ у хворих із ЛАГ з підвищенням та незмінним сироватковим рівнем NT-proBNP.

Матеріал та методи

Під нашим спостереженням знаходились 63 пацієнта із ХЛС васкулярного генезу внаслідок прекапілярної ЛАГ, які лікувалися у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні м. Києва протягом 2004–2007 рр. Із них ідопатична ЛАГ (ІЛАГ) була у 35 хворих, хронічна післяемболічна ЛГ (ХПЕЛГ) — у 28. Діагноз ІЛАГ встановлювали у відповідності до рекомендацій ВООЗ [17, 18] на основі клінічних (прогресуюча задишка, запаморочення), ЕКГ (ознаки гіпертрофії і систолічного перевантаження ПШ), доплер-ЕхоКГ (збільшення правих

відділів серця з гіпертрофією стінки ПШ, підвищенням СТЛА) даних після виключення на підставі клініко-інструментального обстеження інших відомих причин ЛАГ, і, зокрема, вроджених вад серця. Діагноз ХПЕЛГ встановлювали у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [19, 20, 21] на підставі наявності ЛГ та дилатації ПШ за даними доплер-ЕхоКГ, одного або кількох епізодів тромбоемболії гілок легеневої артерії (ТЕГЛА) в анамнезі, наявності чинників ризику виникнення ТЕГЛА, головним чином, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, і підтверджували даними рентгенконтрастної ангіопульмонографії — у 13 хворих. У дослідження не включали хворих з ураженням лівих відділів серця внаслідок системної артеріальної гіпертензії, ІХС, набутих та вроджених вад серця, некороноарогенних уражень міокарду обох шлуночків, ХОЗЛ та виключенні ІЛАГ.

Згідно рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів, вираженість СН у хворих на ЛАГ оцінювали за ФК NYHA.

Серед хворих жінок було 40 (72,7 %), а чоловіків — 15 (27,3 %). Вік хворих склав від 15 до 75 років (у середньому — $42,4 \pm 3,5$ роки). Середня тривалість клінічних ознак захворювання, перш за все, починаючи із задишки при фізичному навантаженні у хворих ІЛАГ складала $(9,0 \pm 1,2)$ р., у хворих ХПЕЛГ — $(2,3 \pm 0,3)$ р.

Обстеження хворих, окрім клінічних методів, включало ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, пробу із 6-хвилинною тест-ходьбою, доплер-ЕхоКГ та лабораторне визначення сироваткового вмісту норадrenalіна (НА) та NT-proBNP.

Метод ЕКГ дозволяє належно діагностувати синдром високої ЛАГ на відміну від І ст. ЛГ [22]. Ми оцінювали наявність гіпертрофії ПШ із ознаками його систолічного перевантаження у вигляді негативного зубця Т і косонизхідної депресії сегмента ST у правих грудних відведеннях. Ці зміни розглядаються як наслідок високої ЛАГ та дистрофічних змін ПШ [23].

Пробу із 6-хвилинною ходьбою проводили загальноприйнятим методом [2] і використовували для оцінки функціонального стану хворих [24].

За допомогою доплер-ЕхоКГ на апараті ALOKA Pro Sound / SSD 5000 (Японія) загальноприйнятою методикою оцінювали систолічну та діастолічну функцію ПШ та ЛШ і їх ремоделювання [25]. Ці показники для ПШ включали передньо-задній у парастернальному та поперечний у апікальному доступах його розміри (мм), фракцію укорочення ПШ (ФУ, %), товщину вільної стінки (мм), поперечний і повздовжній розміри правого передсердя (ПП) у апікальному доступі, визначали показник "дилатація-гіпертрофія ПШ", як відношення його кінцеводіастолічного розміру (мм) в парастернальному доступі до подвоєної товщини вільної стінки ПШ (мм) (од). Визначали також систолічний тиск в ЛА (СТЛА, мм рт. ст.) за величиною транстрикуспідального градієнта (р) за наявності трикуспідальної регургітації з урахуванням величини спадання нижньої порожнистої вени (НПВ) після глибокого вдоху [26].

Визначали кінцеводіастолічний, кінцевосистолічний, ударний та хвилинний об'єми ЛШ, розраховані за Сімпсоном і приведені до одиниці площі поверхні тіла (відповідно, КДІ, КСІ, УІ, СІ, мл/м²), а також фракцію викиду ЛШ (ФВ, %).

У одновимірному режимі визначали товщину міжшлуночкової перегородки (МШП, мм) і задньої стінки ЛШ (ЗС, мм), а також передньо-задній розмір лівого передсердя у парастернальному доступі (ЛП, мм).

Рівні NT-proBNP та НА визначали за допомогою твердофазового методу імуноферментного аналізу. Використовували, відповідно, тест-системи виробництва "BIOMEDICA" (Словачія)

та "IBL" (Німеччина). Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного фотометру SUNRISE (виробництва "TECAN", Австрія).

Діагностично значимим було підвищення рівня NT-proBNP більше за 7,8 fmol/ml [27]. Діагностично значимим було підвищення рівня НА більше за 0,25 pmol/l [28].

Нормативні показники були отримані при обстеженні 30 практично здорових осіб, співставлених за віком і статтю контрольної групи. Достовірність розбіжностей показників в групах оцінювали за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова, кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати та їх обговорення

Як показали результати наших досліджень рівень NT-proBNP в середньому склав у сироватці крові обстежених хворих із ХЛС васкулярного генезу ($29,5 \pm 3,4$) фмоль/мл, що було в 6,2 рази вищим, ніж у здорових осіб ($(4,8 \pm 2,7)$ фмоль/мл, $p < 0,001$). При аналізі індивідуальних величин вміст NT-proBNP був у межах норми (в середньому $(5,2 \pm 1,6)$ фмоль/мл) у 8 хворих (12,7 %) і підвищеним (в середньому $(34,4 \pm 5,4)$ фмоль/мл) — у 55 (87,3 %) хворих.

Як видно з табл. 1, підвищений вміст NT-proBNP асоціювався із більшою давністю клінічних ознак захворювання ($p < 0,001$) у хворих ХЛС васкулярного генезу. У всіх хворих ЛАГ із нормальним сироватковим вмістом NT-proBNP відмічалась задишка, але відносно помірна (при звичайному фізичному навантаженні), при відсутності будь-яких клінічних ознак венозного застою у великому колі кровообігу. Верифікована правошлуночкова СН за сироватковим рівнем NT-proBNP у хворих із ХЛС асоціювалася з більш вираженою задишкою і більшою частотою клінічних ознак системного венозного застою (набухання шийних вен, збільшення печінки, периферійні набряки та асцит), що призводило до погіршення функціонального стану до III-IV ФК NYHA у 72,7 % хворих (всі $p < 0,001$, табл. 1).

Проте, слід відмітити, що у суттєвої частини хворих із ХЛС із верифікованою правошлуночковою СН ФК NYHA відповідав

II (27,3 %) і були відсутні клінічні ознаки системного венозного застою (25,5 % хворих), що створює труднощі для ранньої діагностики СН.

Ознаки перевантаження ПШ на ЕКГ у вигляді негативного зубця Т і косонизхідної депресії сегмента ST у правих грудних відведеннях [23] зустрічались у 83,6 % хворих із підвищеним вмістом NT-proBNP у сироватці крові та у 50,0 % — при нормальному ($p < 0,001$; табл. 1).

Середній результат 6-хвилинної ходьби у хворих із підвищеним сироватковим рівнем NT-proBNP був достовірно меншим, ніж у хворих із нормальним рівнем NT-proBNP (відповідно $(425,7 \pm 33,4)$ м проти $(563,5 \pm 31,9)$ м, $p < 0,05$) і був нижчим, ніж у здорових ($(607,7 \pm 43,5)$ м, $p < 0,05$). Не подолали відстань 400 м, що є прогностично несприятливою ознакою [29], лише 17 (30,9 %) хворих з ХЛС і жоден хворий без верифікованої правошлуночкової СН ($p < 0,001$).

Нами був проведений кореляційний аналіз між сироватковим вмістом NT-proBNP, з одного боку, та суб'єктивним показником функціонального стану хворих (ФК NYHA) і об'єктивним критерієм їхнього функціонального стану (відстань 6-хвилинної ходьби), з іншого. Коефіцієнт кореляції (r) при вивченні зв'язку між дистанцією 6-хвилинної ходьби і рівнем NT-proBNP у всіх хворих склав $-0,71$ (сильний зворотній зв'язок, $p < 0,001$, зв'язок між рівнем NT-proBNP і ФК NYHA — $0,79$ (сильний прямий зв'язок, $p < 0,001$).

В табл.2 наведені зміни Ехо-КГ показників ремоделювання і дисфункції ПШ та ЛШ та центральної кардіогемодинаміки у хворих із ХЛС в залежності від сироваткового рівня NT-proBNP.

Як видно з табл. 2, у хворих із ХЛС обох досліджуваних груп, порівняно з нормою, виявлені дилатація правих відділів серця і НПВ, погіршення спадання на вдиху останньої, гіпертрофія міокарду ПШ (всі $p < 0,001$). При порівнянні показників в обох групах, виявлено, що підвищений сироватковий вміст NT-proBNP асоціювався із підвищенням СТЛА (на 14,5 %), більшою дилатацією ПШ (його розміру у парастернальному доступі — на 12,0 % та у верхівковому — на 19,6 %), НПВ (на 12,1 %),

Таблиця 1

Клінічна характеристика та дані ЕКГ обстежених хворих із ЛАГ в залежності від сироваткового вмісту NT-proBNP

Показник	Хворі ЛАГ з нормальним вмістом NT-proBNP (n=8)	Хворі ЛАГ з підвищеним вмістом NT-proBNP (n=55)	p	
NT-proBNP, фмоль/мл, M±m	$5,2 \pm 1,6$	$34,4 \pm 5,4$	$< 0,001$	
Середній вік, роки, M±m	$39,4 \pm 3,4$	$41,2 \pm 5,7$	$> 0,05$	
Давність ознак захворювання, роки, M±m	$2,7 \pm 0,9$	$12,4 \pm 3,5$	$< 0,001$	
Задишка:				
— при звичайному фізичному навантаженні	8 (100 %)	17 (30,9 %)	$< 0,001$	
— при незначному фізичному навантаженні	0	24 (43,6 %)	$< 0,001$	
— у спокою	0	14 (25,5 %)	$< 0,001$	
Периферичний ціаноз	0	24 (43,6 %)	$< 0,001$	
Набухання шийних вен	0	22 (40,0 %)	$< 0,001$	
Зміщення правої межі відносної тупості серця	0	47 (85,5 %)	$< 0,001$	
Акцент II тону над ЛА	8 (100 %)	55 (100 %)	$> 0,05$	
Систолічний шум недостатності трикуспідального клапану	0	16 (29,1 %)	$< 0,001$	
Збільшення печінки	0	29 (52,7 %)	$< 0,001$	
Периферійні набряки	0	36 (65,5 %)	$< 0,001$	
Асцит	0	8 (14,5 %)	$< 0,001$	
Клінічні ознаки застою у великому колі кровообігу в цілому	Відсутні	8 (100 %)	14 (25,5 %)	$< 0,001$
	Нестійкі	0	13 (23,6 %)	$< 0,001$
	Стойкі	0	28 (50,9 %)	$< 0,001$
ФК NYHA	II	8 (100 %)	15 (27,3 %)	$< 0,001$
	III	0	26 (47,3 %)	$< 0,001$
	IV	0	14 (25,4 %)	$< 0,001$
Перевантаження ПШ на ЕКГ	4 (50,0 %)	46 (83,6 %)	$< 0,001$	

Таблиця 2

Показники систолічної функції і ремоделювання ПШ та ЛШ (M±m) у хворих із ХЛС

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі ЛАГ з нормальним вмістом NT-proBNP (n=8)	Хворі ЛАГ з підвищеним вмістом NT-proBNP (n=55)	p
СТЛА, мм рт.ст.	19,5 ± 0,5	67,5 ± 2,9**	78,9 ± 3,1**	<0,05
Правий шлуночок				
Розмір в парастернальному доступі, мм	19,3 ± 0,6	30,0 ± 1,1**	34,1 ± 1,2**	<0,05
Розмір у верхівковому доступі, мм	24,6 ± 0,7	34,5 ± 1,8**	42,9 ± 1,5**	<0,001
ФУ, %	23,5 ± 0,7	29,5 ± 4,4	24,4 ± 2,2	>0,05
Товщина вільної стінки, мм	4,8 ± 0,1	9,8 ± 0,8**	9,5 ± 0,7**	>0,05
МШП, мм	8,9 ± 0,2	11,5 ± 0,4**	11,9 ± 0,5**	>0,05
Показник "дилатація-гіпертрофія ПШ", од	1,8 ± 0,05	2,0 ± 0,04**	2,2 ± 0,05**	<0,05
Праве передсердя				
Повздожний розмір, мм	36,5 ± 1,7	52,0 ± 1,3**	56,8 ± 2,5**	>0,05
Поперечний розмір, мм	32,9 ± 1,3	47,5 ± 2,1**	47,2 ± 2,4**	>0,05
НПВ				
Діаметр, мм	14,8 ± 0,4	21,0 ± 0,5**	23,9 ± 0,4**	<0,001
Спадання НПВ на вдосі, %	58,4 ± 2,1	30,9 ± 2,6**	26,1 ± 1,3**	>0,05
Середній АТ, мм рт.ст.				
Середній АТ, мм рт.ст.	95,8 ± 1,8	97,5 ± 4,2	88,4 ± 3,6	>0,05
ЧСС, уд./хв	72,1 ± 1,9	66,5 ± 2,5	68,3 ± 1,5	>0,05
Лівий шлуночок				
КДІ, мл/м ²	66,7 ± 2,6	46,7 ± 1,1**	46,3 ± 1,4**	>0,05
КСІ, мл/м ²	22,9 ± 0,9	19,8 ± 1,4**	15,9 ± 1,2**	>0,05
УІ, мл/м ²	43,7 ± 1,9	26,9 ± 1,8**	30,4 ± 1,7**	>0,05
СІ, л/(хв·м ²)	3,1 ± 0,1	1,7 ± 0,2**	2,1 ± 0,1**	>0,05
ФВ, %	65,7 ± 0,6	60,0 ± 2,3	65,8 ± 1,4	>0,05
ЗС ЛШ, мм	9,1 ± 0,2	10,5 ± 0,2	9,5 ± 0,6	>0,05

Примітки: 1. p — достовірність відмінностей між групами хворих з нормальним та підвищеним рівнем NT-proBNP; 2. *, ** — достовірність відмінностей у порівнянні із контрольною групою p<0,05-0,001.

а також діаметру кореня ЛА і зменшенням Асстах ЛА (всі p<0,001–0,05, табл.2). При цьому, звертає на себе увагу відсутність суттєвих відхилень у хворих із правошлуночковою СН, порівняно з хворими без верифікованої СН за сироватковим вмістом NT-proBNP, ФУ, показників гіпертрофії ПШ, а також розмірів ПП (всі p>0,05, табл. 2).

Було виявлено достовірне, у порівнянні із КГ, і однаково виражене зниження УІ і СІ за рахунок зменшення КДІ ЛШ (всі p<0,001), що може бути пов'язане зі стисканням ЛШ з боку ПШ та зменшенням венозного повернення до ЛШ. При порівнянні показників в обох групах, виявлено, що підвищений сироватковий вміст NT-proBNP асоціювався із більшою дилатацією ЛП (на 13,1 %, p<0,001, табл. 2). При цьому, звертає на себе увагу відсутність суттєвих відхилень у хворих із верифікованою правошлуночковою СН, порівняно з хворими з ХЛС без СН, КДІ, КСІ, ФВ ЛШ, УІ та СІ (всі p>0,05).

Нами був проведений кореляційний аналіз між показниками морфо-функціонального стану ПШ та сироватковим рівнем NT-proBNP (табл. 3).

Проведення кореляційного аналізу для вивчення зв'язку між сироватковим рівнем NT-proBNP, з одного боку, та СТЛА, кінцево-діастолічним розміром ПШ, діаметром ЛА, повздожним та поперечним розміром ПП, діаметром НПВ і спаданням останньої на вдосі, з іншого, виявило, що ЕхоКГ-показники рівня ЛГ та дилатації правих відділів серця досить тісно корелюють (майже всі кореляційні зв'язки середньої сили) із сироватковим вмістом NT-proBNP.

Проведення кореляційного аналізу для вивчення зв'язку між сироватковим рівнем NT-proBNP, з одного боку, та Ехо-КГ

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між показниками систолічної функції ПШ та сироватковим рівнем NT-proBNP у хворих ХЛС

Зв'язок	Хворі із ХЛС	
	R	p
СТЛА — NT-proBNP	0,52	<0,05
КДР ПШ — NT-proBNP	0,40	<0,05
Діаметр ЛА — NT-proBNP	-0,74	<0,001
Повздожний розмір ПП — NT-proBNP	0,38	<0,05
Поперечний розмір ПП - NT-proBNP	0,60	<0,05
Діаметр НПВ — NT-proBNP	0,57	<0,05
Спадання НПВ на вдосі — NT-proBNP	-0,41	<0,05

Примітка: у таблиці наведені лише достовірні кореляційні зв'язки.

показників ремоделювання і дисфункції ЛШ та центральної кардіогемодинаміки, з іншого, виявило лише достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої сили з розміром ЛП в парастернальному доступі — 0,51 (p<0,05) та ЧСС — 0,33 (p<0,05).

Як показали результати наших досліджень рівень НА в середньому склав у сироватці крові обстежених хворих з ХЛС із верифікованою правошлуночковою СН (0,53 ± 0,05) нмоль/л, що було на 41,5 % вищим, ніж у здорових осіб ((0,31 ± 0,04) нмоль/л, p<0,05) та у 2,9 рази вищим, ніж у хворих із нормальним сироватковим вмістом NT-proBNP ((0,18 ± 0,06) нмоль/л, p<0,05).

Коефіцієнт кореляції (r) при вивченні зв'язку між сироватковим рівнем NT-proBNP і НА склав 0,66 ($p < 0,05$). Отже, між цими двома лабораторними показниками у пацієнтів із ХЛС виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили.

Висновки

1. Підвищення сироваткового вмісту NT-proBNP відзначається у 87,3 % хворих із ХЛС внаслідок ІЛАГ і ХПЕЛГ з порушенням функціонального стану, що відповідає III-IV ФК NYHA, в т.ч., у 27,0 % хворих без будь-яких, навіть нестійких, клінічних ознак венозного застою за великим колом кровообігу та асоціюється із більшою давністю ознак захворювання.

2. Підвищена сироваткова концентрація NT-proBNP у таких хворих асоціюється із більшою, ніж при незмінній концентрації цього маркера, частотою ознак перевантаження ПШ на ЕКГ і зменшенням дистанції 6-хвилинної ходьби (на 14,4 %). ТФН, за даними якісної (ФК NYHA) та кількісної (відстань 6-хвилинної ходьби) оцінки, досить добре корелює із сироватковим вмістом NT-proBNP у хворих із ХЛС васкулярного генезу.

3. У хворих, незалежно від сироваткового рівня NT-proBNP, відмічені односпрямовані зміни систолічної функції ПШ і його ремоделювання, які характеризуються дилатацією. Вираженість такого ремоделювання, однак, у хворих із підвищеним вмістом NT-proBNP більша, хоча при цьому систолічна функція ПШ у таких хворих більше не страждає. Це підтверджується досить тісною кореляцією сироваткового рівня NT-proBNP із СТЛА, діаметром ПШ, ПП та НПВ.

4. За даними сироваткового вмісту НА у хворих із ХЛС є збільшення активності симпатичного відділу ВНС, яка знаходиться в тісному взаємозв'язку з вираженістю правошлуночкової СН подібно до того, що відмічається при лівошлуночкової СН у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця.

ЛІТЕРАТУРА

- ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, N6. — P. e1–e82.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al. // *Eur. Heart. J.* — 2005. — Vol.26, N11. — P. 1115–1140.;
- Воронков Л. Г. Первичная профилактика сердечной недостаточности — один из приоритетов современной кардиологии // *Укр. кардиол. журн.* — 2004. — № 4. — С. 9–14.
- Воронков Л. Г., Амосова К. М., Багрий А. Е., Дзяк Г. В., Дядик О. І., Жарінов О. Й., Книшов Г. В., Коваленко В. М., Коркушко О. В. — робоча група Української асоціації кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостаточності у дорослих // *Укр. кардиол. журн.* — 2006. — № 4. — С. 114–121.
- Гаврисюк В. К., Ячник А. И., Солдатченко С. С. и др. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких. Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України // *Укр. пульмонол. журн.* — 2003. — № 2. — С. 32–34.
- Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце // *Практична ангіологія.* — 2008. — № 4(15). — С.56–59.
- Амосова Е. Н., Коноплева Л. Ф. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм // *Укр. пульмонол. журн.* — 2002. — № 1. — С. 29–33.
- Nig L., Geeranavar S., Jennings S. et al. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptide testing. // *Clin. Sci.* — 2004. — V.106. — P. 129–133.
- Wu A., Harrison A., Maisel A. Reduced readmission rate for alternating diagnoses of heart failure and pulmonary disease after implementation of B-type natriuretic peptide testing. // *Eur. J. Heart Fail.* — 2004. — V.6. — P. 309–312.
- Cowie M. R., Mendez G. F. BNP and congestive heart failure. // *Progress in Cardiovascular Diseases.* — 2002. — Vol. 44, N. 4. — P. 17–32.
- McDonagh T. A., Holmer S., Raymond I. et al. NT — proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies // *Eur. J. Heart Failure* — 2004. — Vol. 6. — P. 269–273.
- Терещенко С. Н., Павлюкова Е. П., Мерай И. А. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* — 2003. — №2. — С. 103–104.
- Leuchte H., Holzappel M., Baumgartner R. et al. Characterization of Brain Natriuretic Peptide in Long-term Follow-up of Pulmonary Arterial Hypertension // *Chest.* — 2005. — V.128. — P. 2368–2374.
- Wiedemann R., Hofrani H., Weissmann N. et al. Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — V.38. — P. 1130–1136.
- Kucher N., Printzen G., Goldhaber S. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism // *Circulation.* — 2003. — V.107. — P. 2082–2084.
- Gan C., McCann G., Marcus J. et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2006. — V. 28. — P. 1190–1194.
- The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.* — 2004. — V.25. — P. 2243–2278.
- Rich S., Rubin L., Abenheim L. et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998). Geneva, WHO, 1998.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol.21, N16. — P. 1301–1336.
- Moser K. M., Auger W. F., Fedullo P. F. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension // *Circulation.* — 1990. — Vol. 81. — P. 1735–1743.
- Мишалов В. Г., Амосова Е. Н. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: современное состояние вопроса // *Серце і судини.* — 2004. — №1. — С. 6–11.
- Гаврисюк В. К., Ячник А. И. Хроническое легочное сердце. — Киев, 1997. — 96 с.
- Коноплева Л. Ф., Превир В. Н. Изменения ЭКГ у больных первичной легочной гипертензией // *Врачебное дело.* — 1988. — №5. — С. 56–58.
- Воронков Л. Г., Амосова К. М., Дзяк Г. В., Денисюк В. І., Дядик О. І., Жарінов О. Й., Коваленко В. М., Коркушко О. В., Мала Л. Т., Полівода С. М., Яновський Г. В. Класифікація хронічної серцевої недостаточності // *Киев: Четверта хвиля, 2002.* — 20 с.
- Шиллер Н., Осунов М. А. Клиническая эхокардиография // *М: Практика.* — 2005. — 344 с.
- Bergerson D., Seward J., Miller F. et al. Frequency of Doppler at measurable pulmonary arterial pressures // *J. Am. Soc. Echocardiography.* — 1996. — V. 9. — P. 832–837.
- Alehagen U. et al. Utility of the Amino-Terminal Fragment of Pro Brain Natriuretic Peptide in Plasma. For the Evaluation of Cardiac Dysfunction in elderly Patients in Primary Health Care // *Clin. Chem.* — 2003. — 49:8. — P. 1337–1346.
- Westermann J., Hubl W., Kaiser N., Salewski L. Simple, rapid and sensitive determination of epinephrine and norepinephrine in urine and plasma by non-competitive enzyme immunoassay, compared with HPLC method // *Clin.Lab.* — 2004. — 48. — P. 61–71.
- Kadikar A., Maurer J., Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation // *J. Heart Lung. Transplant.* — 1997. — 16(3). — P. 313–319.