

ЗНАЧИМОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА (тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты) ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХОБЛ

ГУЛЬСАРА ЕСЕНГЕЛЬДИЕВНА БАЙМАКАНОВА, докт. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, ГКБ № 57, корпус 4, тел/факс 8(495) 465-74-15, e-mail: gulsara.bai@mail.ru
СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ АВДЕЕВ, докт. мед. наук, профессор, руководитель клинического отдела ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, ГКБ № 57, корпус 4, тел/факс 8(495) 465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru

Реферат. Цель исследования — изучение диагностической и прогностической значимости биомаркеров повреждения миокарда (H-FABP, Troponin I) при обострениях ХОБЛ. Исследование открытое проспективное. Обследовано 80 больных: 67 мужчин, 13 женщин, средний возраст — (64,2±7,8) года, ИМТ — (25,8±8,8) кг/м². Всем пациентам выполнялось комплексное обследование [рентгенография органов грудной клетки, исследование функции легких, эхокардиография и измерение уровня сывороточного тропонина I (Biomerica), H-FABP (Hycult Biotech), BNP-fragment (Biomedica)]. Основными причинами обострения ХОБЛ были ИНДП (43,7%), пневмония (32,5%), ДХСН (12,5%), развитие ОИМ зафиксировано в 11,3% случаев. Уровень BNP-fragment при пневмонии ($p=0,007$), ДХСН ($p=0,002$), ОИМ ($p=0,012$) был выше, чем при ИНДП. Достоверных различий между группами пациентов с пневмонией и ДХСН ($p=0,128$), пневмонией и ОИМ ($p=0,651$) не наблюдалось. Уровень H-FABP значимо повышался у больных ОИМ по сравнению с группой ИНДП ($p=0,003$), других различий в группах не обнаружено. Повышение Tn I (>0,5 нг/мл) отмечалось в 21,3% случаев. Площадь под кривой ROC при прогнозировании госпитального летального исхода от всех причин для BNP-fragment составила 0,827 (95%ДИ: 0,729—0,626; $p<0,0001$, чувствительность 0,789, специфичность 0,787); для H-FABP — 0,809 (95%ДИ: 0,673—0,945; $p<0,0001$, чувствительность 0,737, специфичность 0,869). Выживаемость пациентов была хуже при повышении Tn I >0,5 нг/мл, чем при его уровне <0,5 нг/мл (log-rank test; $p<0,0001$). Таким образом, высвобождение биомаркеров повреждения миокарда (H-FABP, Tn I) наблюдалось при обострении ХОБЛ без острого коронарного синдрома. Повышенный их уровень являлся предиктором госпитальной летальности от всех причин.

Ключевые слова: ХОБЛ, обострение, биомаркеры.

SIGNIFICANCE OF HEART INJURY BIOMARKER (troponin I, heart-type fatty acid binding protein) IN PATIENT WITH ACUTE EXACERBATIONS OF COPD

GULSARA E. BAIMAKANOVA, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of intensive care and respiratory failure FGU «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, Moscow, Russia, st. 11th Park, 32, Clinical Hospital № 57, building 4, tel/fax 8(495)465-74-15, e-mail: gulsara.bai@mail.ru

SERGEY N. AVDYEEV, MD, professor, head of clinical department FGU «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, 105 077, Moscow, Russia, st. 11th Park, 32, Clinical Hospital № 57, building 4, tel/fax 8(495)465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru

Abstract. To evaluate the diagnostic and prognostic value of heart injury biomarker (Heart-type fatty acid binding protein, Troponin I) in patients with acute exacerbations of COPD (AECOPD). Prospective observational study. We enrolled 80 hospitalized patients with AECOPD [male 67, female 13, age (64,2±7,8) years, BMI (25,8±8,8) kg/m²]. These patients underwent a complex diagnostic investigation including chest radiography, pulmonary function tests, echocardiography and measurement of serum Tn I (Biomerica), H-FABP (Hycult Biotech) and BNP-fragment (Biomedica). The main causes of AECOPD were purulent bronchitis (43,7%), pneumonia (32,5%), acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) (12,5%) and acute myocardial infarction (AMI) (11,3%). BNP-fragment levels were significantly higher in patients with pneumonia ($p=0,007$), ADCHF ($p=0,002$), AMI ($p=0,012$) than in patients with purulent bronchitis. There were no significant differences between patients with pneumonia and ADCHF ($p=0,128$), pneumonia and AMI ($p=0,651$). Patients with AMI had the higher levels of H-FABP than patients with purulent bronchitis ($p=0,003$), there were no significant differences between other groups of patients. A positive Tn I test was defined as >0,5 ng/mL and its levels were increased in 21,3% of cases, but there were no significant differences between patients' groups. The ROC curve (AUC) for the prediction of hospital mortality of all causes increased for BNP-fragment (AUC presentation: 0,827; 95%CI: 0,729—0,626, $p<0,0001$, sensitivity 0,789, specificity 0,787) and for H-FABP (AUC presentation: 0,809; 95%CI: 0,673—0,945, $p<0,0001$, sensitivity 0,737, specificity 0,869). Survival was worse in patients with elevated Tn I >0,5 ng/mL compared to patients with levels of Tn I <0,5 ng/mL (log-rank test, $p<0,0001$). Conclusions: In patients with AECOPD levels of Tn I and H-FABP were increased without coronary heart damage and were strong predictors of hospital mortality from all causes of AECOPD.

Key words: COPD, exacerbations, biomarkers.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и тяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [1,2,3]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2—3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [1, 4—7]. В то же время острая дыхательная недостаточность (ОДН) сама по себе может привести к право- и/или левожелудочковой недостаточности [8]. Следовательно, выявление пациентов с повреждением миокарда во время обострения ХОБЛ может влиять на лечение и исход болезни. Диагностика дисфункции сердца (повреждения миокарда) при обострении ХОБЛ представляет трудности из-за неспецифического характера клинических признаков [9].

Тропоновый белковый комплекс (тропонин I, С, и Т субъединиц) модулирует кальцийопосредованное взаимодействие актина и миозина в поперечно-полосатых мышцах. Каждая субъединица кодируется различными генами с разной специфичностью для типа мышц [10]. Так, тропонин I и Т более специфичны для сокращения миокарда, обнаружение их в крови свидетельствуют о его повреждении [11, 12]. Тропонин, хорошо зарекомендовавший себя как полезный биомаркер при остром инфаркте миокарда (ОИМ), может повышаться и при других критических состояниях. Развитие технологий определения тропонинов дало возможность изучать его в целом и у других больных без признаков ишемии (некроза) миокарда. Так, повышение тропонина I было замечено при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), хронической почечной недостаточности (ХПН), сахарном диабете, СН и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [13, 14]. Повышение тропонина при критических состояниях, независимо от наличия ОИМ, связано с худшим прогнозом при различных патологиях у больных терапевтического и хирургического профиля [15—22].

Несмотря на то что сердечные тропонины характеризуются высокой чувствительностью к незначительным повреждениям миокарда и почти полной специфичностью к сердечной мышце [23], из-за задержки их появления в сыворотке крови возникает потребность в поиске других надежных ранних биомаркеров повреждения миокарда.

Последние исследования показали, что белок, связывающий жирные кислоты — Н-FABP (Heart type fatty acid binding protein), может потенциально использоваться в качестве раннего маркера сердечного повреждения. Изоформа Н-FABP является одним из самых распространенных белков ткани сердца, представляющих 5—15% белка от всего водного цитозольного бассейна, с малой молекулярной массой, которая быстро распространяется за пределы повреждения миокарда [24]. Повышение Н-FABP обнаруживается через 1—3 ч после повреждения тканей [25], в то время как увеличение концентраций тропонина наблюдают позже (4—10 ч) [26, 27]. Возможно, Н-FABP является более точным в ранней оценке ОИМ по сравнению с другими сердечными маркерами [28—31], хотя клинические и диагностические показатели по-прежнему противоречивы [32, 33]. Помимо использования Н-FABP для диагностики острого коронарного синдрома, его значение дополнительно продемонстрировано при декомпенсации СН [34], ТЭЛА

[35, 36]. Опубликовано единичное число работ с неоднозначными результатами, где изучалась роль тропонина и Н-FABP у больных ХОБЛ [15, 37—40]. Предполагается, что кардиальные эффекты при обострениях ХОБЛ могут быть важным фактором, определяющим прогноз [41], однако патофизиологические эффекты и степень, с которой кардиальный стресс вносит свой вклад в летальность больных во время обострения ХОБЛ, не известны.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли биомаркеров повреждения миокарда (тропонина I, Н-FABP) при обострении ХОБЛ различной этиологии.

Материал и методы. Исследование носило открытый проспективный характер. Обследовано 80 больных: 67 мужчин, 13 женщин, средний возраст — (64,2±7,8) года, ИМТ — (25,8±8,8) кг/м². Большинство (85,4%) больных были актуальными курильщиками, индекс курения составил (44,4±12,3) пачек/лет. В основном это были больные с тяжелым (46/57,5%) и крайне тяжелым (32/40,0%) течением ХОБЛ.

В исследование были включены госпитализированные больные с обострением ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [42]. При поступлении все пациенты были опрошены на наличие трех критериев Anthonisen, а именно: усиление диспноэ, гиперпродукция и увеличение степени гнойности мокроты [43]. Общими критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 45 лет; анамнез курения более 20 пачек/лет; документированный диагноз ХОБЛ, наличие признаков обострения ХОБЛ. Критериями исключения из исследования были диффузные бронхоэктазы, облитерирующий бронхит, другие хронические и острые заболевания легких.

Исследование функции внешнего дыхания включало проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии [измерение функциональной остаточной емкости (FRC), определение жизненной емкости легких (VC), общей емкости легких (TLC), остаточного объема легких (RV), исследования диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO/VA)]. Результаты оценивались в сопоставлении с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [44].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на ультразвуковом анализаторе Vivid-7 (General Electric, США) с помощью секторного фазированного датчика 2,5—5,0 МГц. Исследование проводилось с применением стандартных доступов (левый парастернальный, апикальный, субкостальный).

Уровень Тропонин I в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Biomerica, США).

Уровень сывороточного Н-FABP определяли с помощью «сэндвич»-метода твердофазового иммуноферментного анализа (Hycult Biotech, Нидерланды).

Уровень сывороточного Brain Natriuretic Peptide-Fragment (BNP-fragment) определяли с помощью тест-системы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия); данный тест основан на методе конкурентного иммуноферментного анализа.

Уровень С-реактивного белка (CRP) измеряли нефелометрическим методом на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN Pro Spec производства Dade-Behring Marburg GmbH (Германия) с использованием реагентов компании Dade-Behring (Германия).

Сердечная недостаточность диагностировалась по клиническим симптомам и данным ЭхоКГ (систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ, изолированная дисфункция ПЖ) в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [45]. Систолическую дисфункцию ЛЖ (СД ЛЖ) определяли как снижение ФВ < 50%, оцененная по ЭхоКГ. Диастолическая функция ЛЖ изучена с помощью импульсной доплерэхокардиографии (доплерЭхоКГ). По данным исследования трансмитрального кровотока оценивали максимальную скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время изоволюмической релаксации и замедления раннего диастолического наполнения. Диастолическую дисфункцию оценивали по признакам нарушения активного расслабления миокарда ЛЖ и ухудшению податливости стенок ЛЖ. Оценка диастолической функции ПЖ была аналогична таковой ЛЖ [45]. Легочная гипертензия определялась как систолическое давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт. ст., оцененное при помощи доплерЭхоКГ [46].

Острый инфаркт миокарда определяли по общепринятым критериям [47].

Отек легкого диагностировался на основании остро возникшей тяжелой одышки и типичных физикальных данных (влажные хрипы над всей поверхностью легких), рентгенографии грудной клетки, выполненной в течение 6 ч с момента события.

Диагностика «новых» аритмий осуществлялась при регистрации любого из следующих нарушений ритма сердца: трепетание предсердий; фибрилляция предсердий; суправентрикулярная, АВ-узловая, желудочковая тахикардия.

Основными причинами обострения ХОБЛ были инфекция нижних дыхательных путей (35/43,7%) и пневмония (26/32,5%). ДХСН отмечалось у 10 (12,5%) больных, развитие ОИМ зафиксировано в 9 (11,3%) случаях.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «SPSS 13 for Windows». Все числен-

ные данные представлены как $mean \pm SD$ или Mediana (M) с 25—75% интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи критерия Mann—Whitney (U-test), качественные различия между группами — при помощи Fisher's exact test. Достоверность различий одноименных количественных показателей между несколькими группами определялась при помощи теста Kruskal—Wallis. Корреляционный анализ представлен с помощью Spearman rank correlation. Для определения диагностической ценности маркеров был использован ROC-анализ. Для определения предикторов для 30-дневной летальности и летальности в течение 6 последующих месяцев наблюдения рассчитывалась модель пропорциональных рисков (Cox regression). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана—Майера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Всего у больных с обострением ХОБЛ зарегистрировано 28 (35,0%) сердечно-сосудистых событий (ССС), 8 (28,6%) из которых наблюдались в день госпитализации, остальные 20 (71,4%) случаев — во время пребывания в стационаре. В среднем возникновение СССР отмечалось на 4-й (3,8 \pm 2,1) день госпитализации. Структура СССР представлена в табл. 1.

Таблица 1
Структура сердечно-сосудистых событий у больных с обострением ХОБЛ

Заболевание	n (%)
Острый инфаркт миокарда	9 (11,3)
Отек легких	6 (7,5)
Пароксизм мерцательной аритмии de nova	14 (17,5)
Декомпенсация ХСН	10 (12,5)
Всего	28 (35,0)

По своим демографическим параметрам больные с и без СССР не различались между собой (табл. 2).

Таблица 2
Характеристика больных с обострением ХОБЛ

Параметры	ССС (-) mean \pm SD	ССС (+) mean \pm SD	p
Возраст, лет	63,8 \pm 8,3	64,9 \pm 7,1	0,628
ИМТ, кг/м ²	26,7 \pm 10,1	23,7 \pm 5,6	0,427
ОФВ ₁ , %	27,7 \pm 12,2	27,3 \pm 10,3	0,968
ФЖЕЛ, %	64,2 \pm 16,5	64,7 \pm 19,3	0,888
BNP-fragment, фмоль/мл	927,4 \pm 1023,2	2339,1 \pm 1959,4	0,001
Tn I >0,5 нг/мл, n (%)	1(1,9)	16(57,1)	<0,001
H-FABP, пг/мл	4728,8 \pm 3167,1	9908,7 \pm 7971,5	0,003
CRP, мг/л	78,9 \pm 91,2	50,4 \pm 63,9	0,206
TLC, л	8,5 \pm 1,3	9,5 \pm 1,7	0,021
FRC, л	6,7 \pm 1,9	7,8 \pm 2,3	0,020
RV, л	5,9 \pm 1,3	6,9 \pm 1,7	0,021
PaO ₂ , мм рт.ст.	45,6 \pm 12,4	39,1 \pm 11,8	0,017
КДД ЛЖ, мм	46,7 \pm 9,9	52,6 \pm 9,3	0,015
ФВ ЛЖ, %	56,5 \pm 10,7	50,9 \pm 8,7	0,049
ФУ ЛЖ, %	31,1 \pm 7,4	26,2 \pm 5,6	0,002
СДЛА, мм рт.ст.	47,7 \pm 13,7	57,3 \pm 17,3	0,013
Длительность госпитализации, дни	24,9 \pm 7,7	19,2 \pm 9,3	0,008
Госпитальная летальность, %	11,5	46,4	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; FRC — функциональная остаточная емкость; RV — остаточный объем легких; TLC — общая емкость легких; КДД ЛЖ — конечный диастолический диаметр левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФУ ЛЖ — фракция укорочения левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Однако отмечались достоверные различия по уровню H-FABP, Tn I, BNP fragment, легочных тестов (TLC, FRC, RV), гипоксемии, эхокардиографических показателей (КДД ЛЖ, ФВ, ФУ, СДЛА). Длительность пребывания в стационаре у больных без ССС была дольше, чем с ССС ($p=0,008$), однако госпитальная летальность была выше у больных с ССС по сравнению с группой пациентов без ССС (46,4% против 11,5% соответственно, $p=0,001$).

Все пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с основной причиной обострения ХОБЛ (табл. 3, 4). Группы больных различались между собой только по частоте сердечных сокращений ($p=0,016$) и ФВ ЛЖ ($p<0,0001$).

Частота фоновых заболеваний сердца у больных ХОБЛ (табл. 5) между группами была сопоставима. Кислородотерапию на дому чаще получали пациенты с ДХСН и пневмонией.

В целом уровень BNP-fragment (>208 фмоль/мл) повышался у большинства (97,5%) больных, его сы-вороточные концентрации составили 1879,3 (1347,4—

2422,3 фмоль/мл). Концентрации BNP-fragment при пневмонии ($p=0,007$), ДХСН ($p=0,002$), ОИМ ($p=0,012$) были выше, чем при ИНДП. Достоверных различий между группами пациентов с пневмонией и ДХСН ($p=0,128$), пневмонией и ОИМ ($p=0,651$) не наблюдалось.

Уровень H-FABP (>1600 пг/мл) был повышен у 92,5% больных (медиана 8930,7; IQR 4166,7—4387,0 пг/мл), и он значимо повышался у больных ОИМ по сравнению с группой ИНДП ($p=0,003$), других различий не обнаружено. Повышение Tn I ($>0,5$ нг/мл) отмечалось в 21,3% случаев (медиана 0,96; IQR 0,72—12,3 нг/мл). Различий по уровню Tn I между группами не обнаружено. Наибольшие значения CRP наблюдались при пневмонии, чем при ИНДП ($p<0,0001$), ДХСН ($p=0,001$) и ОИМ ($p=0,029$). С другой стороны, у больных с ИНДП уровень CRP был выше по сравнению с группой пациентов с ОИМ ($p=0,029$) (табл. 6).

Анализ корреляционных коэффициентов показал значимую прямую связь H-FABP с Tn I ($r=0,635$; $p=0,006$), с размерами ПЖ ($r=0,258$; $p=0,021$),

Таблица 3

Характеристика больных с обострением ХОБЛ в зависимости от причин обострения

Параметр	ИНДП, n=35	Пневмония, n=26	ДХСН, n=10	ОИМ, n=9	p
ИМТ, кг/м ²	26,2±10,6	26,1±7,1	22,3±4,8	24,9±4,6	0,730
Длительность ХОБЛ, лет	9,3±2,3	9,0±2,4	9,0±3,5	9,4±2,1	0,831
Частота обострений, год	3,3±0,8	3,0±0,9	3,4±0,5	2,3±0,8	0,328
Вогр, баллы	5,8±1,7	6,3±1,7	5,3±3,0	5,8±1,8	0,627
ЧДД, мин-1	25,6±3,6	27,2±4,9	27,9±4,2	26,1±5,6	0,405
ЧСС, мин-1	115,8±14,4	121,8±14,5	115,6±17,7	105±18,5	0,016
АДс, мм рт.ст.	139,7±12,6	126,5±26,8	117,1±29,3	124,4±49,0	0,149
АДд, мм рт.ст.	82,9±13,5	78,8±13,7	74,3±13,9	71,1±29,3	0,451

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

Лабораторные и функциональные характеристики больных с обострением ХОБЛ в зависимости от причин обострения

Параметр	ИНДП, n=35	Пневмония, n=26	ДХСН, n=10	ОИМ, n=9	p
pH	7,37±0,07	7,38±0,05	7,36±0,06	7,40±0,01	0,485
PaO ₂ , мм рт.ст.	46,6±12,9	42,0±11,7	36,6±9,2	38,7±9,2	0,850
PaCO ₂ , мм рт.ст.	54,3±13,9	57,5±17,2	45,6±7,1	56,5±13,1	0,287
ОФВ ₁ , %	27,1±12,4	29,5±11,7	25,8±9,4	25,4±8,3	0,601
ФЖЕЛ, %	64,4±16,8	66,9±16,3	62,1±21,0	59,6±21,7	0,668
СДЛА, мм рт.ст.	49,2±16,2	51,3±10,3	64,7±19,6	46,2±10,8	0,115
ФВ ЛЖ, %	57,9±9,7	54,3±10,5	46,0±12,1	50,8±6,8	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	105,5±24,3	113,5±34,3	114,0±28,7	110,4±29,3	0,390
Hb, г/л	152,8±16,9	144,2±18,0	141,9±18,3	154,8±20,7	0,094

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Hb — гемоглобин крови.

Таблица 5

Частота фоновых заболеваний сердца у больных ХОБЛ

Параметр	ИНДП, n=35	Пневмония, n=26	ДХСН, n=10	ОИМ, n=9	p
ИБС, n (%)	33 (86,8)	23 (88,5)	5 (71,4)	9 (100)	0,525
ПИК, n (%)	4 (10,5)	7 (26,9)	3 (42,9)	2(23,5)	0,048
АГ, n (%)	28 (73,7)	20 (76,9)	4 (57,1)	5(61,1)	0,516
O ₂ -терапия на дому	11 (28,9)	8 (30,8)	5 (71,4)	2(22,2)	0,043

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИК — постинфарктный кардиосклероз; АГ — артериальная гипертензия.

Уровни биомаркеров у больных с обострением ХОБЛ

Параметр	ИНДП, n=35	Пневмония, n=26	ДХСН, n=10	ОИМ, n=9	p
BNP-fragment, фмоль/мл	463,7 (306,8—1013,2)	967,7 (453,7—2916,6)	2458,1 (960,5—4869,2)	1939,6 (982,2—2361,1)	0,001
FABP, пг/мл	3720,0 (2620,1—5553,3)	5300,7 (3167,1—10180,5)	3699,5 (3133,3—4153,2)	9948,2 (4166,7—25000)	0,006
CRP, мг/л	17,7 (9,5—45,3)	133,0 (98,8—180,5)	5,6 (3,4—69,8)	9,4 (8,7—13,3)	<0,0001
Tn I ≥0,5, нг/мл	0,5	0,8(0,7—0,80)	0,8(0,64—3,4)	11,3(1,1—75,0)	<0,0001
n	1	4	3	9	

BNP-fragment ($r=0,546$; $p<0,0001$). Обратная корреляционная связь H-FABP отмечалась с величиной АДс ($r=-0,326$; $p=0,003$), АДд ($r=-0,334$; $p=0,002$) и уровнем PaO_2 ($r=-0,291$; $p=0,009$).

Уровень BNP-fragment коррелировал с уровнями АДс и АДд ($r=-0,404$; $p<0,0001$ и $r=-0,321$; $p=0,004$ соответственно), с PaO_2 ($r=-0,360$; $p=0,001$), величинами ФВ ЛЖ ($r=-0,305$; $p=0,006$), ФУ ЛЖ ($r=-0,273$; $p=0,014$), СДЛА ($r=0,394$; $p<0,0001$), размерами ПЖ ($r=0,418$; $p<0,0001$).

Анализ значимых корреляционных коэффициентов в группах в зависимости от основной причины обострения ХОБЛ представлен на рис. 1.

Для прогнозирования значимости маркеров при неблагоприятных исходах построены кривые ROC (рис. 2). Площадь под кривой ROC при прогнозировании госпитального летального исхода для BNP-fragment

составила 0,827 (95% ДИ 0,729—0,626; $p<0,0001$, чувствительность 0,789, специфичность 0,787); для H-FABP — 0,809 (95% ДИ 0,673—0,945; $p<0,0001$, чувствительность 0,737, специфичность 0,869). При расчете модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) независимыми предикторами 6-месячной летальности явились уровни BNP-fragment (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,2—9,7; $p=0,026$) и частота обострений 3 и более раз в год (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,9—12,7; $p=0,001$).

Как упоминалось выше, повышение уровня Tn I было зафиксировано у 17 пациентов. Кривая Каплана—Майера была стратифицирована у исследуемых больных с обострением ХОБЛ согласно статусу Tn I > 0,5 нг/мл для расчета 30-дневной летальности (рис. 3). Выживаемость пациентов была хуже при повышении Tn I > 0,5 нг/мл, чем при его уровне < 0,5 нг/мл (log-rank test; $p<0,0001$).

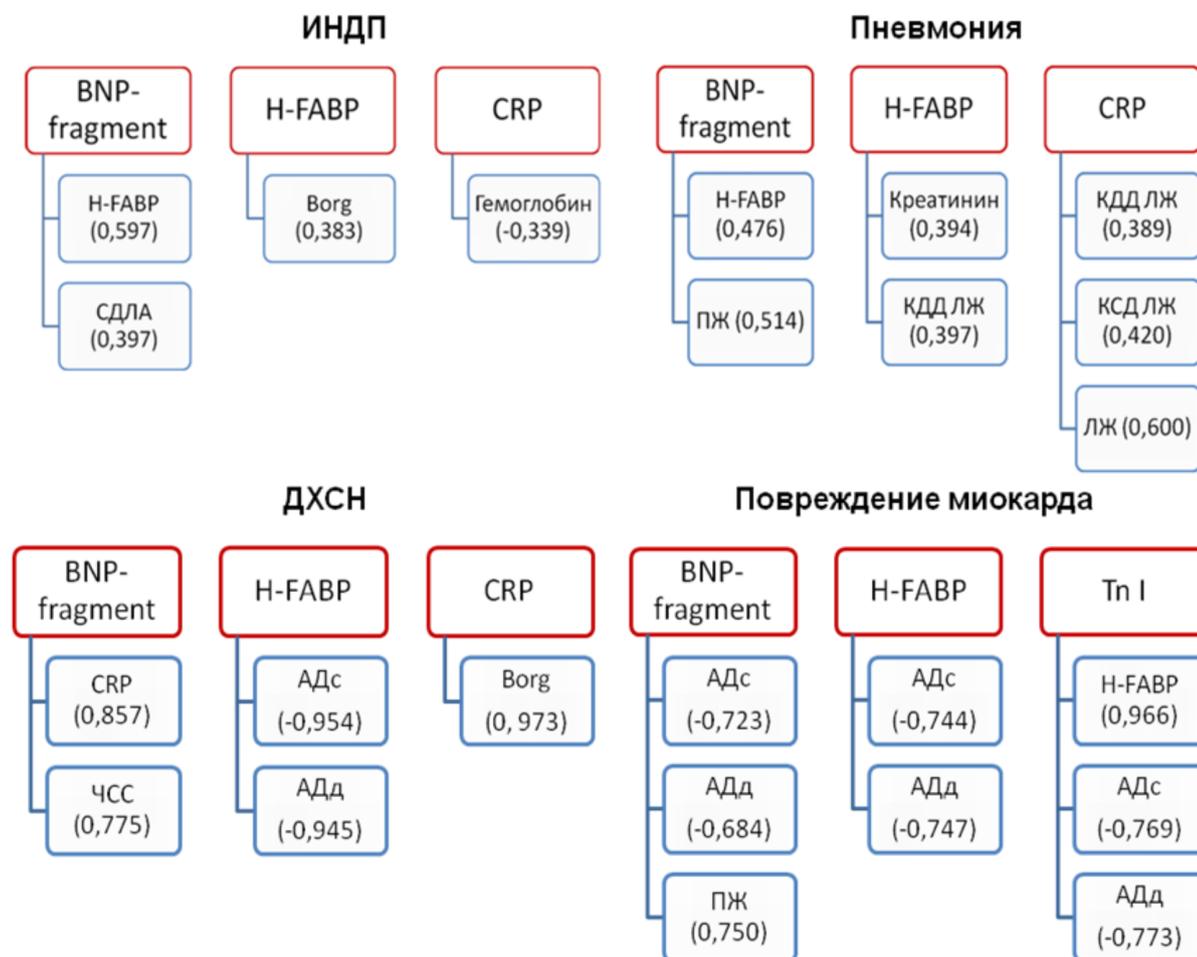


Рис. 1. Взаимосвязь маркеров с другими клинико-функциональными параметрами у больных с обострениями ХОБЛ

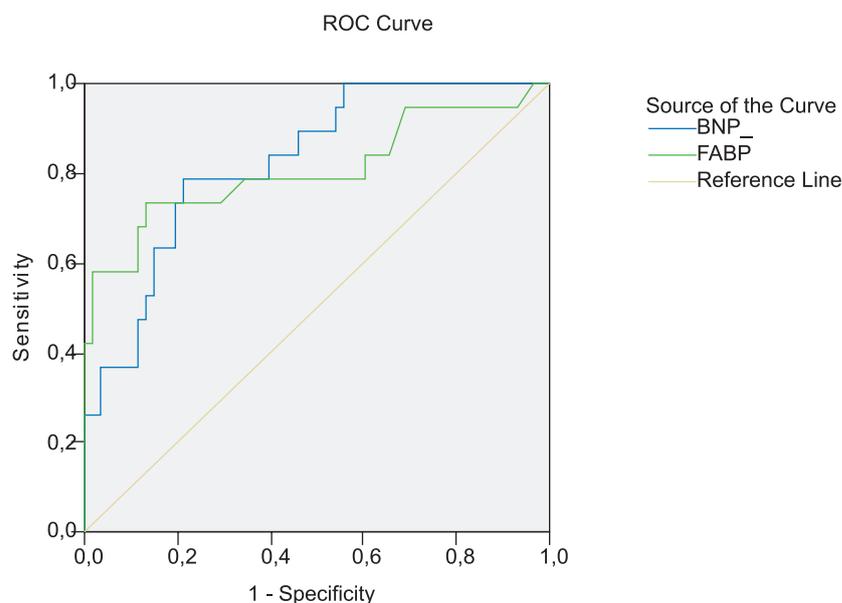


Рис 2. Кривые ROC для BNP-fragment, H-FABP при прогнозировании летальных исходов у больных с обострением ХОБЛ

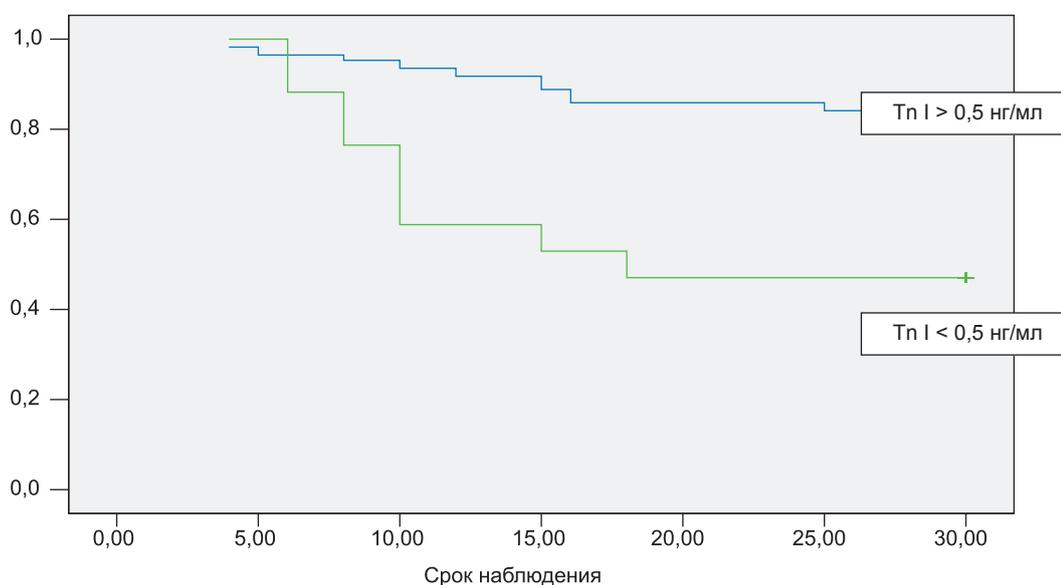


Рис 3. Кривая Каплана—Майера у больных с обострением ХОБЛ согласно статусу Tn I > 0,5 нг/мл для расчета 30-дневной летальности

В данном исследовании среди больных с обострением ХОБЛ было зарегистрировано 28 (35%) ССС. В связи с трудностями дифференциальной диагностики изолированного обострения ХОБЛ и сопутствующих ССС мы проанализировали спектр основных кардиальных биомаркеров (BNP-fragment, H-FABP, Tn I). Обнаружено, что пациенты с ССС достоверно отличались от лиц без ССС по уровню кардиальных биомаркеров (BNP-fragment, H-FABP, Tn I), показателям легочных тестов (TLC, FRC, RV), гипоксемии, эхокардиографических показателей (КДД ЛЖ, ФВ ЛЖ, ФУ ЛЖ, СДЛА), что согласуется с данными других исследований [48, 49].

В литературе приводятся данные о повышении тропонинов при ХОБЛ от 16,6 до 70% при высокочувствительных методиках [15, 39—41]. Мы использовали тест с чувствительностью Tn I > 0,5 нг/мл, поэтому наши результаты ближе к C. Baillard et al. [15]. Повышение

уровня Tn I у наших больных наблюдалось не только при ОИМ, но и при инфекционном обострении ХОБЛ и ДХСН.

Существует несколько альтернативных объяснений повышения сердечных тропонинов у больных ХОБЛ. Обострение ХОБЛ само по себе может вызвать достаточную нагрузку на миокард, чтобы вызвать повреждение его клеток. Отек, гиперсекреция слизи и бронхоспазм может привести к дальнейшему ухудшению вентиляции. Альвеолярная гипоксия вызывает сужение легочных артериол и увеличение давления в легочной артерии, нарушение перфузии. Утомление дыхательных мышц и аномальная работа дыхания приводит к дальнейшему ухудшению газов артериальной крови. Тахикардия, гипоксемия и дилатация ПЖ, ЛГ при обострении ХОБЛ могут вызвать высвобождение тропонина [40, 50, 51]. Кроме того, при предшествую-

щем нарушенном коронарном кровообращении дополнительная нагрузка на миокард во время обострения ХОБЛ может привести к несоответствию потребности и обеспечения кислородом, что ведет к повреждению миокарда. Наконец, воспалительная реакция при обострении ХОБЛ [52, 53] может усилить процессы, связанные с атеросклерозом и атеротромбозом [48, 54]. Предполагается, что у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС системное воспаление связано с эндотелиальной дисфункцией и прокоагулянтным состоянием [48, 55]. Следовательно, развитие коронарной ишемии более вероятно в условиях обострения ХОБЛ [56].

За последнее десятилетие проведено несколько исследований, где интерпретировалась роль небольшого увеличения сердечного тропонина у пациентов без ИБС [57]. Повышение уровня сердечных тропонинов (I или T) показано и в ряде других клинических ситуациях (СН, ТЭЛА, ХПН, сепсис) [58—61]. В случае ТЭЛА некроз миокарда не является основным патогенетическим механизмом, причиной повышения тропонинов является дисфункция ПЖ [62]. У пациентов с обострением ХОБЛ возможен аналогичный механизм действия тропонина, так как обострение болезни сопровождается перегрузкой ПЖ [40]. Hessel et al. показали, что при растяжении миокарда из жизнеспособных кардиомиоцитов высвобождается интактный сердечный тропонин I [63]. Работа Feng et al. продемонстрировала, что преднагрузка, а не ишемия, способствует высвобождению и деградации тропонина I [64]. У больных ХОБЛ часто отмечается гипоксия, и следовательно, гипотеза, что она может участвовать в высвобождении тропонина у данных пациентов, не может быть исключена [40].

Другим важным результатом настоящего исследования является то, что выживаемость пациентов с обострением ХОБЛ была достоверно хуже при повышении $Tn\ I > 0,5$ нг/мл, чем при его уровне $< 0,5$ нг/мл, что согласуется с другими данными. Так, Peacock et al. изучали роль тропонина у 84 872 пациентов с СН и обнаружили высокую летальность среди пациентов с повышенным уровнем тропонина [65]. У пациентов с обострением ХОБЛ, по данным других 2 исследований, повышение уровня тропонина соотносилось с высокой госпитальной и внегоспитальной летальностью больных [15, 39]. Результаты исследования Martins et al. также согласуются с последними выводами, при этом важное внимание уделяется наличию явной или скрытой СН у больных ХОБЛ [40]. Действительно, СН тесно связана с обострением ХОБЛ [66, 67].

В другом исследовании повышенные уровни другого сердечного тропонина T явились сильными предикторами ранней летальности у больных с обострением ХОБЛ [41]. Повышенные уровни тропонина T и Nt-pro-BNP ассоциировались с увеличением 30-дневной летальности в 15 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями обоих биомаркеров. Это свидетельствует о том, что патология сердца может быть важным фактором, определяющим прогноз при обострении ХОБЛ.

В нашем исследовании мы определяли уровень BNP-fragment для оценки сердечной дисфункции. Это меньший фрагмент предшественника pro-BNP, однако он обладает теми же свойствами, что и Nt-pro-BNP (секретируется в больших концентрациях, более длительный период полувыведения, чем у BNP, стабильный при взятии крови, транспортировке и хранении образцов).

В исследовании Stolz et al. BNP являлся независимым предиктором потребности в интенсивной терапии,

но не краткосрочной и долгосрочной летальности у пациентов с обострением ХОБЛ [68]. В другом исследовании повышенные уровни Nt-pro-BNP и тропонина T не являлись предикторами смертности в течение года [41], что отличается от наших данных, несмотря на то что в анализ был взят более короткий период наблюдения (6 мес). Chang et al. предполагают, что Nt-pro-BNP и тропонин T отражают острую фазу тяжелого обострения, а не общее состояние. В соответствии с этим Nt-pro-BNP и тропонин T прогнозировали 30-дневную летальность независимо от маркеров тяжести хронического заболевания и снижения физиологических резервов (функция легких, индекс массы тела и возраст), а также клинические и лабораторные показатели тяжести обострения ($PaCO_2$ и баллы по шкале CURB-65). Неясно является ли повышенный уровень Nt-pro-BNP следствием дисфункции в первую очередь правого или левого желудочка. Однако в нашем исследовании выявленные значимые корреляции BNP-fragment с ФВ ЛЖ, ФУ ЛЖ, размерами ПЖ, СДЛА предполагают участие обоих желудочков в повышении уровня данного биомаркера.

Изучение профиля биомаркера повреждения миокарда H-FABP при разных причинах обострения ХОБЛ показало его увеличение выше референтных значений у большинства больных ХОБЛ. Уровень H-FABP значимо повышался у больных ОИМ по сравнению с группой ИНДП ($p=0,003$), достоверных различий с группами ДХСН и пневмонией не обнаружено, т.е. он не являлся строго специфичным маркером некроза кардиомиоцитов. Однако данный маркер присутствует в высоких концентрациях в основном в сердце [30], поэтому по его повышению можно судить о степени вовлечения миокарда в патологический процесс. H-FABP считается более чувствительным биомаркером, чем тропонин в ранней диагностике ОИМ [69—73]. У больных с подтвержденным острым коронарным синдромом H-FABP был независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и летальности, отражал более высокий риск у пациентов с негативным тропонином I [74—75]. H-FABP также был полезен в стратификации риска у пациентов с острой ТЭЛА. Несколько небольших проспективных исследований показали, что базовые значения H-FABP >6 нг/мл являлись независимым предиктором неблагоприятных исходов как у гемодинамически стабильных, так и не стабильных пациентов, были более информативны, чем тропонин или Nt-pro-BNP [36, 76]. Прогностическая роль H-FABP подтверждена и в нашем исследовании у больных с обострением ХОБЛ.

В одном исследовании турецких коллег не обнаружено статистически значимой разницы по уровню H-FABP между группой пациентов с ХОБЛ и контрольной группой здоровых добровольцев, не отмечалось существенных изменений в оценке электрокардиографических данных [37]. Авторы предполагают, что H-FABP, который является чувствительным и специфичным биомаркером ишемии миокарда, вероятно, не подходит в качестве биомаркера для определения сопутствующего сердечного статуса, сопровождающего обострение ХОБЛ [37]. В другом исследовании сравнивались уровни H-FABP и Tn I с эхокардиографическими данными, шкалой повреждения миокарда (CIS) и газами артериальной крови у 80 пациентов, госпитализированных с дыхательной недостаточностью в связи с обострением ХОБЛ. Авторы показали, что

у 13 (16%) пациентов уровень Tn I и из них у 8 (10%) уровень Н-FABP был выше обычных значений. В 6 случаях при повышении уровня Tn I концентрации Н-FABP были также выше нормы ($p < 0,001$). Выявлены значимые прямые корреляционные связи между Tn I и Н-FABP, шкалой CIS, дисфункцией ПЖ, легочной гипертензией. Авторы сделали вывод, что у больных с дыхательной недостаточностью при обострении ХОБЛ уровень Tn I может увеличиваться в связи с повреждением миокарда и дисфункцией ПЖ [37].

Нами были выявлены положительные корреляции у больных с ИНДП, пневмонией между Н-FABP и BNP fragment, Н-FABP и ЧДД, шкалой одышки Borg, ЭхоКГ-признаками (КДД ЛЖ). Выявленная корреляция Н-FABP с креатинином при пневмонии, согласуется с данными о повышении уровня Н-FABP при почечной недостаточности. Известно, что у пациентов с ХПН наблюдалось повышение сывороточных уровней Н-FABP [27]. В наше исследование мы не включали больных с сопутствующим диагнозом ХПН, повышение креатинина наблюдалось в группе пневмонии, что отражала ее тяжесть. В этом контексте уровень Н-FABP мог также отражать тяжесть пневмонии.

Выявленные в нашем исследовании положительные корреляции между Н-FABP и Tn I, BNP-fragment, размерами ПЖ и обратная связь с PaO_2 свидетельствовали о кардиальном стрессе у больных с обострением ХОБЛ. Обратные корреляции Н-FABP с уровнями системного систолического и диастолического давлений отражали тяжесть состояния больных. Связь гипотонии и Н-FABP была показана и в других исследованиях [36, 76], некоторые исследователи предлагают рассматривать повышение Tn I, Н-FABP независимо от их степени повышения, например при ТЭЛА, в качестве более важного признака тяжести состояния [76]. Наконец, описано, что у пациентов с легочной инфекцией, в результате полиорганной дисфункции отмечались высокие уровни циркулирующих Н-FABP [77]. Хотя Н-FABP считается полезным биомаркером повреждения миокарда, проведенное нами исследование поддерживает его участие и в других критических состояниях, в частности, тяжелой обострении ХОБЛ и связанного с ним патофизиологического комплекса.

В нашем исследовании подтверждается и роль воспаления для сердечно-сосудистых эффектов. Так, в группе больных пневмонией уровень CRP был наиболее высоким и выявлены прямые корреляции CRP с размерами ЛЖ, КСД и КДД ЛЖ, отрицательная связь с ФВ ЛЖ, что свидетельствует о вовлечении сердца в патологический процесс при выраженной воспалительной реакции. В группе ДХСН обнаружена прямая зависимость с CRP, что, вероятно, тоже предполагает участие острого и хронического воспаления в генезе СН. Предполагается, что «избыток» локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах имеет системные эффекты, что способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [78–80]. Воспаление может быть важной составляющей частью, которая объясняла бы этиологическую связь между ХОБЛ и ССЗ, которая хорошо описана при обоих заболеваниях. Gan et al. отметили повышение уровня сывороточного CRP у пациентов с ХОБЛ и его связь с риском развития сердечно-сосудистых событий [81]. Sin и Man [78], используя данные крупного популяционного исследования (6629 чел.), показали, что лица с

тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 50%) в 2,18 раза чаще имели повышенные уровни CRP ($\geq 2,2$ мг/л) и в 2,74 раза чаще — высокие уровни CRP (> 10 мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания). У индивидумов с умеренной обструкцией (ОФВ₁ 50–80%) повышенные и высокие уровни CRP обнаруживали в 1,41 и 1,56 раза чаще, чем у лиц с нормальными функциональными показателями [78]. Существуют данные резкого повышения фибриногена — важного маркера сердечно-сосудистого риска, и IL-6 при обострении ХОБЛ, особенно при усилении кашля и гиперпродукции гнойной мокроты [82]. По данным Danesh et al. повышение уровня CRP было связано с умеренным риском развития ССЗ [83].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности ССС (35,0%) у больных с обострением ХОБЛ. В возникновении ССС играют роль динамическая гиперинфляция, гипоксемия, легочная гипертензия, сердечная недостаточность. О развитии сердечной дисфункции при обострении ХОБЛ свидетельствовало повышение уровней BNP-fragment, Н-FABP, Tn I. Предикторами госпитальной летальности были уровни BNP-fragment и Н-FABP. Летальность за 6 мес наблюдения от всех причин определялась частотой обострений в год и уровнем BNP-fragment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Camilli, A.E. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A.E. Camilli, D.R. Robbins, M.D. Lebowitz // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 133. — P.795–800.
2. Janssens, J.P. Cause of death in older patients with anatomopathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings / J.P. Janssens, F. Herrmann, W. MacGee, J.P. Michel // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — Vol. 49. — P.571–576.
3. Rutten, F.H. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study / F.H. Rutten, K.G. Moons, M.J. Cramer [et al.] // *BMJ.* — 2005. — Vol. 331. — P.1379.
4. Jousilahti, P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P.567–572.
5. Engstrom, G. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmö, Sweden / G. Engstrom, P. Wollmer, B. Hedblad [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P.3086–3091.
6. Huiart, L. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranouil [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P.634–639.
7. Rosengren, A. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men / A. Rosengren, L. Wilhelmsen // *Int. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 27. — P.962–969.
8. Pingleton, S.K. Complications of acute respiratory failure / S.K. Pingleton // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 137. — P.1463–1493.
9. Render, M.L. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.L. Render, A.S. Weinstein, A.S. Blaustein // *Chest.* — 1995. — Vol. 107. — P.162–168.
10. Parmacek, M.S. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes / M.S. Parmacek, R.J. Solaro // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 47(3). — P.159–176.
11. Thygesen, K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50(22). — P.2174–2195.

12. Adams, J.E. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury / J.E. Adams, G. Bodor, V. Davila-Roman [et al.] // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88(1). — P.101—106.
13. Missov, E. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure / E. Missov, C. Calzolari, B. Pau // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P.2953—2958.
14. Meyer, T. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction / T. Meyer, L. Binder, N. Hruska [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P.1632—1636.
15. Baillard, C. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / C. Baillard, M. Boussarsar, J.P. Fosse [et al.] // *Intensive Care. Med.* — 2003. — Vol. 29. — P.584—589.
16. King, D.A. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study / D.A. King, S. Codish, V. Novack [et al.] // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9(4). — P.31.
17. Kollef, M.H. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients / M.H. Kollef, J.H. Ladenson, P.R. Eisenberg // *Chest*. — 1997. — Vol. 111(5). — P.1340—1347.
18. Noble, J. Troponin I and myocardial injury in the ICU / J. Noble, A. Reid, L. Jordan [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 1999. — Vol. 82. — P.41—46.
19. Relos, R.P. Moderately elevated serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients / R.P. Relos, I.K. Hasinoff, G.J. Beilman // *Crit. Care. Med.* — 2003. — Vol. 31(11). — P.2598—2603.
20. Turley, A.J. Role of cardiac troponin as a prognosticator in critically ill patients / A.J. Turley, J.A. Gedney // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9(6). — P.E30.
21. Wright, R.S. Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in noncardiac critically ill emergency department patients / R.S. Wright, B.A. Williams, H. Cramner [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 90(6). — P.634—636.
22. Babuin, L. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients / L. Babuin, V.C. Vasile, J.A. Rio Perez [et al.] // *Crit. Care. Med.* — 2008. — Vol. 36(3). — P.759—765.
23. Jaffe, A.S. It's time for a change to a troponin standard / A.S. Jaffe, J. Ravkilde, R. Roberts [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P.1216—1220.
24. Pelsers, M.M. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury / M.M. Pelsers, W.T. Hermens, J.F. Glatz // *Clin. Chim. Acta*. — 2005. — Vol. 352. — P.15—35.
25. Chan, C.P. Development of a quantitative lateral-flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein / C.P. Chan, K.W. Sum, K.Y. Cheung [et al.] // *J. Immunol. Methods*. — 2003. — Vol. 279(1/2). — P.91—100.
26. Panteghini, M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology / M. Panteghini // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P.1187—1196.
27. Mad, P. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction / P. Mad, H. Domanovits, C. Fazelnia [et al.] // *QJM*. — 2007. — Vol. 100. — P.203—210.
28. Nakata, T. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome / T. Nakata, A. Hashimoto, M. Hase [et al.] // *Cardiology*. — 2003. — Vol. 99. — P.96—104.
29. Okamoto, F. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB / F. Okamoto, K. Sohmiya, Y. Ohkaru [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 38. — P.231—238.
30. Glatz, J.F. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox / J.F. Glatz, M. van Bilsen, R.J. Paulussen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1988. — Vol. 961(1). — P.148—152.
31. Ishii, J. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / J. Ishii, J.H. Wang, H. Naruse [et al.] // *Clin. Chem*. — 1997. — Vol. 43. — P.1372—1378.
32. Ghani, F. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / F. Ghani, A.H. Wu, L. Graff [et al.] // *Clin. Chem*. — 2000. — Vol. 46. — P.718—719.
33. Alansari, S.E. Diagnostic value of heart fatty acid binding protein and myoglobin in patients admitted with chest pain / S.E. Alansari, B.L. Croal // *Ann. Clin. Biochem*. — 2004. — Vol. 41. — P.391—396.
34. Niizeki, T. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty-acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure / T. Niizeki, Y. Takeishi, T. Arimoto [et al.] // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72. — P.109—114.
35. Puls, M. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism / M. Puls, C. Dellas, M. Lankeit [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P.224—229.
36. Kaczynska, A. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism / A. Kaczynska, M.M. Pelsers, A. Bochowicz [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — 2006. — Vol. 371. — P.117—123.
37. Oktay, B. Is heart type fatty acid binding protein a marker of cardiac damage in patients with acute attacks of chronic obstructive pulmonary disease? / B. Oktay, S. Ardic // *Eur. Respir. J.* — 2009. — P.3111, 103 s.
38. Seyhan, E.C. Relation of troponin and heart type fatty acid protein (H-FABP) levels to echocardiographic and cardiac infarction injury score (CIS) with patients with respiratory insufficiency due to COPD attack / E.C. Seyhan, I. Önür, S. Sökücü [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — P.695, 123 s.
39. Brekke, P.H. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P.563—570.
40. Martins, C.S. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation / C.S. Martins, M.J.O. Rodrigues, V.P. Miranda, J.P.L. Nunes // *The Netherlands Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 67(10). — P.341—349.
41. Chang, C.L. Biochemical Markers of Cardiac Dysfunction Predict Mortality in Acute Exacerbations of COPD / C.L. Chang, S.C. Robinson, G.D. Mills [et al.] // *Thorax*. — 2011. — Vol. 66(9). — P.764—768.
42. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2009. — URL: <http://www.goldcopd.com> (accessed 27 Jun. 2010).
43. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106. — P.196—204.
44. Quanier, P.H. Lung volumes and forced ventilatory flows / P.H. Quanier, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 1993. — Vol. 6 (suppl. 16). — P.5—40.
45. Swedberg, K. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2005. — Vol. 26. — P.1115—1140.
46. Cheng, V. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study / V. Cheng, R. Kazanagra, A. Garcia [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37. — P.386—391.
47. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial

- infarction // *Circulation*. — 2007. — Vol. 27, № 116. — P.26—34.
48. *Sin, D.D.* Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P.1245—1257.
 49. *Holguin, F.* Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979–2001 / F. Holguin, E. Folch, S.C. Redd [et al.] // *Chest*. — 2005. — Vol. 128. — P.2005—2011.
 50. *Korff, S.* Differential diagnosis of elevated troponins / S. Korff, H.A. Katus, E. Giannitsis // *Heart*. — 2006. — Vol. 92. — P.987—993.
 51. *Torbicki, A.* Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension / A. Torbicki, M. Kurzyna, M. Kuca [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P.844—848.
 52. *Barnes, P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P.269—280.
 53. *Wouters, E.F.M.* Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.F.M. Wouters // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2005. — Vol. 2. — P.26—33.
 54. *Hansson, G.K.* Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P.1685—1695.
 55. *Fabbri, L.M.* From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P.797—799.
 56. *Donaldson, G.C.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 137. — P.1091—1097.
 57. *Antman, E.M.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes / E.M. Antman, M.J. Tanasijevic, B. Thompson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P.1342—1349.
 58. *Jeremias, A.* Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded / A. Jeremias, M. Gibson // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P.786—791.
 59. *Higgins, J.P.* Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia / J.P. Higgins, J.A. Higgins // *Clin. Invest. Med.* — 2003. — Vol. 26. — P.133—147.
 60. *Meyer, T.* Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction / T. Meyer, L. Binder, N. Hruska [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P.1632—1636.
 61. *Mahajan, N.* Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction / N. Mahajan, Y. Mehta, M. Rose [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 111. — P.442—449.
 62. *Nunes, J.P.L.* An analytical triad for the diagnosis of pulmonary embolism / J.P.L. Nunes, F. Macedo // *Cardiology*. — 2000. — Vol. 94. — P.264.
 63. *Hessel, M.H.M.* Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation / M.H.M. Hessel, D.E. Atsma, E.J.M. van der Valk [et al.] // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* — 2008. — Vol. 455. — P.979—986.
 64. *Feng, J.* Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia / J. Feng, B.J. Schaus, J.A. Fallavollita [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P.2035—2037.
 65. *Peacock, W.F.* Cardiac troponin I and outcome in acute heart failure / W.F. Peacock, T. De Marco, G.C. Fonarow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P.2117—2126.
 66. *Abroug, F.* Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers / F. Abroug, L. Ouanes-Besbes, N. Nciri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — P.990—996.
 67. *Le Jemtel, T.* Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / T. Le Jemtel, M. Padeletti, S. Jelic // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49(2). — P.171—180.
 68. *Stolz, D.* Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk Stratification of Acute Exacerbations of COPD / D. Stolz, N. Breidhardt, M. Christ-Crain [et al.] // *Chest*. — 2008. — Vol. 133(5). — P.1088—1094.
 69. *Seino, Y.* Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests / Y. Seino, K. Ogata, T. Takano [et al.] // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115(3). — P.185—190.
 70. *Reichlin, T.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays / T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361(9). — P.858—867.
 71. *Valle, H.A.* Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome / H.A. Valle, L.G. Riesgo, M.S. Bel [et al.] // *Eur. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 15(3). — P.140—144.
 72. *Haltern, G.* Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction / G. Haltern, S. Peiniger, A. Bufe [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105(1). — P.1—9.
 73. *McCann, C.J.* Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T / C.J. McCann, B.M. Glover, I.B. Menown [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29(23). — P.2843—2850.
 74. *O'Donoghue, M.* Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes / M. O'Donoghue, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114(6). — P.550—557.
 75. *Kilcullen, N.* Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values / N. Kilcullen, K. Viswanathan, R. Das [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P.2061—2067.
 76. *Vuilleumier, N.* Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study / N. Vuilleumier, G. Le Gal, F. Verschuren [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 7. — P.391—398.
 77. *Yan, G.T.* Heart-type fatty acid-binding protein is a useful marker for organ dysfunction and leptin alleviates sepsis-induced organ injuries by restraining its tissue levels / G.T. Yan, J. Lin, X.H. Hao [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 616(1–3). — P.244—250.
 78. *Sin, D.D.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P.1514—1519.
 79. *Schunemann, H.J.* Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study / H.J. Schunemann, J. Dorn, B.J. Grant [et al.] // *Chest*. — 2000. — Vol. 118. — P.656—664.
 80. *Bang, K.M.* The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort / K.M. Bang, P.J. Gergen, R. Kramer [et al.] // *Chest*. — 1993. — Vol. 103. — P.536—540.
 81. *Gan, W.Q.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis / W.Q. Gan, S.F.P. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59. — P.574—580.
 82. *Wedzicha, J.A.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels / J.A. Wedzicha, T.A. Seemungal, P.K. MacCallum [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 84. — P.210—215.
 83. *Danesh, J.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P.1387—1397.