

Диагностическая и прогностическая роль повышения биомаркеров повреждения миокарда (тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты) при обострении хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

G.E.Baymakanova, S.N.Avdeev

Diagnostic and prognostic impact of heart injury biomarkers (troponin I and heart-type fatty acid binding protein) in patient with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to evaluate diagnostic and prognostic values of heart injury biomarkers heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin I (Tn I) in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). This was a prospective observational study. We enrolled 80 hospitalized patients with AECOPD (67 males, 13 females; 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 decompensated chronic heart failure (ADCHF) (12.5 %), and acute myocardial infarction (AMI) (11.3 %). BNP-fragment level was significantly higher in patients with pneumonia ($p = 0.007$), ADCHF ($p = 0.002$), AMI ($p = 0.012$) than in patients with purulent bronchitis. There was no significant difference between patients with pneumonia and ADCHF ($p = 0.128$), pneumonia and AMI ($p = 0.651$). Patients with AMI had higher H-FABP level than patients with purulent bronchitis ($p = 0.003$), but there was no significant difference between other groups of patients. A positive Tn I test was defined as > 0.5 ng / mL and Tn I level was increased in 21.3 % of cases, but there was no significant difference between the patient groups.

The area under the ROC curve (AUC) to predict all-cause hospital mortality for BNP-fragment was 0.827 (95%CI: 0.729–0.626, $p < 0.0001$, sensitivity 0.789, specificity 0.787) and for H-FABP was 0.809 (95 % CI: 0.673–0.945, $p < 0.0001$, sensitivity 0.737, specificity 0.869). Survival was worse in patients with Tn I > 0.5 ng / mL compared to survival in patients with Tn I < 0.5 ng / mL (log-rank test, $p < 0.0001$).

In patients with AECOPD, Tn I and H-FABP levels were increased without coronary heart damage; these markers were strong predictors of all-cause hospital mortality in AECOPD.

Key words: troponin I, H-FABP, BNP-fragment, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, mortality, survival, heart injury.

Резюме

Целью исследования было изучение диагностической и прогностической значимости биомаркеров повреждения миокарда (H-FABP, Тропонин I) при обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Исследование имело открытый проспективный дизайн. Были обследованы 80 пациентов (67 мужчин и 13 женщин; средний возраст — $64,2 \pm 7,8$ года; индекс массы тела — $25,8 \pm 8,8$ кг / м²). Всем пациентам выполнялись комплексное обследование (рентгенография органов грудной клетки, исследование функции легких, эхокардиография) и измерение уровня сывороточного тропонина I (Tn I) (*Biomerica*), H-FABP (*Hycult Biotech*), BNP-фрагмента (*Biomedica*).

Основными причинами обострения ХОБЛ были инфекции нижних дыхательных путей — ИНДП (43,7 %) и пневмония (32,5 %), а также декомпенсация хронической сердечной недостаточности — ДХСН (12,5 %), развитие острого инфаркта миокарда — ОИМ (11,3 % случаев). Уровень BNP-фрагмента 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 с 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 ROC-кривой при прогнозировании госпитального летального исхода от всех причин для BNP-фрагмента составила 0,827 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,729–0,626; $p < 0,0001$; чувствительность — 0,789; специфичность — 0,787); для H-FABP — 0,809 (95%-ный 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: тропонин I, связывающий жирные кислоты белок, обострение хронической обструктивной болезни легких, BNP-фрагмент, летальность, выживаемость, повреждение миокарда.

Сердечно-сосудистые заболевания достаточно часто встречаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [1–4]. Декомпенсация

хронической сердечной недостаточности (ДХСН) может быть причиной обострений у 25 % пациентов ХОБЛ [5], тогда как острая дыхательная недостаточность (ОДН) сама по себе может привести к право-

и / или левожелудочковой недостаточности [6]. У тяжелых больных повреждение миокарда является основным предиктором смертности [7, 8]. Выявление повреждения миокарда у пациентов может влиять на лечение и исход болезни. Диагностика ДХСН / повреждения миокарда при обострении ХОБЛ представляет трудности из-за неспецифического характера клинических признаков [9].

Тропонины I и T (Tn I и T), специфичные маркеры повреждения миокарда, хорошо зарекомендовали себя при диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ) [10, 11]. Развитие технологий определения тропонинов дало возможность изучать эти маркеры у лиц без признаков ишемии или некроза миокарда. Так, повышение Tn I было замечено при гипертрофии левого желудочка, хронической почечной недостаточности (ХПН), сахарном диабете, сердечной недостаточности (СН) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [12–15]. Повышение тропонина при критических состояниях, независимо от наличия ОИМ, ассоциируется с худшим прогнозом при различных патологиях [16–23]. В исследованиях, из которых исключались пациенты с анамнезом заболеваний сердца или верифицированным острым коронарным синдромом, тропонин повышался в 32–55 % случаев и был независимым предиктором летальности [24–25].

В последнее время актуально изучение другого маркера повреждения миокарда — белка, связывающего жирные кислоты, *Heart-type fatty acid binding protein* (H-FABP). Это цитозольный белок, который в основном экспрессируется кардиомиоцитами, обнаруживается через 1–3 ч после повреждения тканей [26], в то время как увеличение концентрации тропонина происходит позже (через 4–10 ч) [27, 28]. В нескольких недавних исследованиях были получены результаты оценки H-FABP с целью диагностики и стратификации риска при остром коронарном синдроме [28–30]. Помимо его использования при остром коронарном синдроме, значение этого биомаркера дополнительно продемонстрировано при ДХСН и ТЭЛА [31–33].

Опубликованы единичные работы с неоднозначными результатами, где изучались роль тропонина и H-FABP у больных ХОБЛ [16, 34–37]. Предполагается, что кардиальные эффекты при обострениях ХОБЛ могут определять прогноз заболевания [38], однако не известны патофизиологические эффекты и степень влияния кардиального стресса на летальность больных во время обострения ХОБЛ.

Целью настоящего исследования явилось изучение диагностической и прогностической значимости биомаркеров повреждения миокарда (H-FABP, *Troponin I*) при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование носило открытый проспективный характер. Было обследовано 80 больных (67 мужчин, 13 женщин), средний возраст — $64,2 \pm 7,8$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $25,8 \pm 8,8$ кг / м². Большин-

ство (85,4 %) пациентов были актуальными курильщиками, индекс курения составил $44,4 \pm 12,3$ пачки / лет. В основном это были больные с тяжелым (46 человек — 57,5 %) и крайне тяжелым (32 пациента — 40,0 %) течением ХОБЛ. Основными причинами обострения ХОБЛ были инфекция нижних дыхательных путей (ИНДП) (у 35 человек — 43,7 %) и пневмония (у 26 больных — 32,5 %). ДХСН отмечалась у 10 (12,5 %) больных, развитие ОИМ зафиксировано в 9 (11,3 %) случаях.

В исследование были включены госпитализированные больные с обострением ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ подтверждался данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [39]. При поступлении все пациенты были опрошены по поводу наличия 3 критериев *Anthonisen*, а именно усиления диспноэ, гиперпродукции и увеличения степени гнойности мокроты [40]. Общими критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 45 лет, анамнез курения > 20 пачек / лет, документированный диагноз ХОБЛ, наличие признаков обострения ХОБЛ. Критериями исключения были диффузные бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит, другие хронические и острые заболевания легких.

Исследование функции внешнего дыхания включало в себя проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии: измерение функциональной остаточной емкости (ФОЕ), определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), исследование диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO / VA). Результаты оценивались в сопоставлении с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [41].

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводилось на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7* (*General Electric*, США) с помощью секторного фазированного датчика 2,5–5,0 МГц. Использовали стандартные доступы (левый парастернальный, апикальный, субкостальный).

Уровень Tn I в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (*Biomerica*, США), уровень сывороточного H-FABP — с помощью "сэндвич"-метода твердофазного иммуноферментного анализа (*Hycult Biotech*, Нидерланды). Уровень сывороточного *Brain Natriuretic Peptide-Fragment* (BNP-fragment) выявляли посредством тест-системы *Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG* (Австрия); данный тест основан на методе конкурентного иммуноферментного анализа. Уровень С-реактивного белка (СРБ) измеряли нефелометрическим методом на анализаторе белков крови "Беринг Нефелометр" модели *BN Pro Spec* (*Dade-Behring Marburg GmbH*, Германия) с использованием реагентов компании *Dade-Behring* (Германия).

Сердечная недостаточность диагностировалась по клиническим симптомам и данным Эхо-КГ (систолическая и / или диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), изолированная дисфункция

правого желудочка (ПЖ)) в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [42]. Систolicкую дисфункцию ЛЖ (СД ЛЖ) определяли как снижение фракции выброса (ФВ) < 50 %, оцененное по ЭхоКГ. Диастолическая функция ЛЖ изучена с помощью импульсной доплерэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ). 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 [42]. Легочная гипертензия определялась как систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 35 мм рт. ст., оцененное при помощи доплер-ЭхоКГ [43].

ОИМ определяли по общепринятым критериям [44]. 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 начала события. Диагностика "новой" аритмии осуществлялась при регистрации любого из следующих нарушений ритма сердца: трепетания предсердий, фибрилляции предсердий, суправентрикулярной, АВ-узловой и желудочковой тахикардии.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи программного пакета *SPSS 13 for Windows*. Все численные данные представлены как *mean* ± *SD* или *Mediana (Me)* с 25–75 % интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни, качественные различия между группами – при помощи точного теста Фишера. Достоверность различий одноименных количественных показателей между несколькими группами определялась при помощи теста Крускала–Уоллиса. Корреляционный анализ представлен с помощью корреляции Спирмена. Для определения диагностической ценности маркеров использовался ROC-анализ. С целью 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

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

Таблица 1
Структура ССС у больных с обострением ХОБЛ

Параметры	n (%)
ОИМ	9 (11,3)
Отек легких	6 (7,5)
Пароксизм мерцательной аритмии <i>de nova</i>	14 (17,5)
Декомпенсация ХСН	10 (12,5)
Всего	28 (35,0)

время пребывания в стационаре. В среднем возникновение ССС отмечалось на $3,8 \pm 2,1$ день госпитализации. Структура ССС представлена в табл. 1.

По своим демографическим параметрам больные с ССС и без них не различались между собой (табл. 2). Однако отмечались достоверные различия по уровню Н-FAВР, Тп I, *BNP-fragment*, легочных тестов (ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ), гипоксемии, эхокардиографических показателей (конечный диастолический диаметр (КДД) ЛЖ, ФВ ЛЖ, фракция укорочения (ФУ) ЛЖ, СДЛА). Длительность пребывания в стационаре у больных без ССС была дольше, чем у пациентов с ССС ($p = 0,008$), однако госпитальная летальность была выше у больных с ССС по сравнению с группой пациентов без ССС (46,4 % vs 11,5 % соответственно; $p = 0,001$).

Все пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с основной причиной обострения ХОБЛ: ИНДП ($n = 35$), пневмонией ($n = 26$), ДХСН ($n = 10$), ОИМ ($n = 9$) (табл. 3, 4). Группы больных различались между собой только по частоте сердечных сокращений ($p = 0,016$) и ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$).

Таблица 2
Характеристика больных с обострением ХОБЛ

Параметры	Наличие ССС	Отсутствие ССС	p
Возраст, лет	63,8 ± 8,3	64,9 ± 7,1	0,628
ИМТ, кг / м ²	26,7 ± 10,1	23,7 ± 5,6	0,427
ОФВ ₁ , %	27,7 ± 12,2	27,3 ± 10,3	0,968
ФЖЕЛ, %	64,2 ± 16,5	64,7 ± 19,3	0,888
<i>BNP-fragment</i> , фмоль / мл	927,4 ± 1023,2	2339,1 ± 1959,4	0,001
Тп I > 0,5 нг / мл, n (%)	1(1,9)	16(57,1)	< 0,001
Н-FAВР, пг / мл	4728,8 ± 3167,1	9908,7 ± 7971,5	0,003
СРБ, мг / л	78,9 ± 91,2	50,4 ± 63,9	0,206
ОЕЛ, л	8,5 ± 1,3	9,5 ± 1,7	0,021
ФОЕ, л	6,7 ± 1,9	7,8 ± 2,3	0,020
ООЛ, л	5,9 ± 1,3	6,9 ± 1,7	0,021
РаО ₂ , мм рт. ст.	45,6 ± 12,4	39,1 ± 11,8	0,017
КДД ЛЖ, мм	46,7 ± 9,9	52,6 ± 9,3	0,015
ФВ ЛЖ, %	56,5 ± 10,7	50,9 ± 8,7	0,049
ФУ ЛЖ, %	31,1 ± 7,4	26,2 ± 5,6	0,002
СДЛА, мм рт. ст.	47,7 ± 13,7	57,3 ± 17,3	0,013
Длительность госпитализации, дни	24,9 ± 7,7	19,2 ± 9,3	0,008
Госпитальная летальность, %	11,5	46,4	0,001

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ую с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СРБ – С-реактивный белок; РаО₂ – парциальное давление кислорода; КДД ЛЖ – конечный диастолический диаметр левого желудочка.

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
Одышка по шкале Борга, 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	105,0 ± 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: 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
Гемоглобин, г / л	152,8 ± 16,9	144,2 ± 18,0	141,9 ± 18,3	154,8 ± 20,7	0,094

Примечание: PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа.

Частота фоновых заболеваний сердца у больных ХОБЛ (табл. 5) была сопоставима между группами. 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 сывороточные концентрации составили 1 879,3 (1 347,4–2 422,3) 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 Н-FAВР (> 1 600 пг / мл) был повышен у 92,5 % больных ($Me = 8\,930,7$; IQR – 4 166,7–4 387,0 пг / мл), и значимо увеличивался у больных с ОИМ по сравнению с группой ИНДП ($p = 0,003$), других различий не обнаружено. Повышение Тн I (> 0,5 нг / мл) отмечалось в 21,3 % случаев ($Me = 0,96$; IQR – 0,72–12,3 нг / мл). Различий по уровню Тн I меж-

ду группами не обнаружено. При пневмонии значения СРБ были больше, чем при ИНДП ($p < 0,0001$), ДХСН ($p = 0,001$) и ОИМ ($p = 0,029$). С другой стороны, у больных с ИНДП уровень СРБ был выше по сравнению группой пациентов с ОИМ ($p = 0,029$) (табл. 6).

Анализ корреляционных коэффициентов показал значимую прямую связь Н-FAВР с Тн I ($r = 0,635$; $p = 0,006$), с размерами ПЖ ($r = 0,258$; $p = 0,021$), *BNP-fragment* ($r = 0,546$; $p < 0,0001$). Отмечалась обратная корреляционная связь Н-FAВР с величиной АДс ($r = -0,326$; $p = 0,003$), АДд ($r = -0,334$; $p = 0,002$) и уровнем PaO₂ ($r = -0,291$; $p = 0,009$).

Уровень *BNP-fragment* коррелировал с показателями АДс и АДд ($r = -0,404$; $p < 0,0001$ и $r = -0,321$; $p = 0,004$ соответственно), с PaO₂ ($r = -0,360$; $p = 0,001$), 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 ($r = 0,418$; $p < 0,0001$).

Для прогнозирования значимости маркеров при неблагоприятных исходах построены кривые ROC

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
О 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.

Таблица 6
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 (306,8–1 013,2)	967,7 (453,7–2 916,6)	2 458,1 (960,5–4 869,2)	1 939,6 (982,2–2 361,1)	0,001
Н-FABP, пг / мл	3 720,0 (2 620,1–5 553,3)	5 300,7 (3 167,1–10 180,5)	3 699,5 (3 133,3–4 153,2)	9 948,2 (4 166,7–25 000)	0,006
СРБ, 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, n	1	4	3	9	0,066

(рис. 1). Площадь под кривой ROC при прогнозировании госпитального летального исхода для *BNP-fragment* составила 0,827 (95%-ный ДИ – 0,729–0,626; $p < 0,0001$; чувствительность – 0,789; специфичность – 0,787); для Н-FABP – 0,809 (95%-ный 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* (отношение шансов (ОШ) – 3,3; 95%-ный ДИ – 1,2–9,7; $p = 0,026$) и частота обострений ≥ 3 раз / год (ОШ – 4,9; 95%-ный 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. 2). Выживаемость пациентов была хуже при повышении Tn I $> 0,5$ нг / мл, чем при его уровне $< 0,5$ нг / мл (\log -rank test; $p < 0,0001$).

Обсуждение

В данном исследовании среди больных с обострением ХОБЛ в 35 % случаев были зарегистрированы ССС. В связи с трудностями дифференциальной диагностики изолированного обострения ХОБЛ и сопутствующих ССС был проанализирован спектр основных кардиальных биомаркеров (*BNP-fragment*,

Н-FABP, Tn I). Обнаружено, что пациенты с ССС достоверно отличались от лиц без ССС по уровню кардиальных биомаркеров (*BNP-fragment*, Н-FABP, Tn I), показателям легочных тестов (ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ), гипоксемии, эхокардиографических показателей (КДД ЛЖ, ФВ ЛЖ, ФУ ЛЖ, СДЛА), что согласуется с данными других исследований [3, 4].

В литературе приводятся данные о повышении тропонинов при ХОБЛ от 16,6 до 70 % при высокочувствительных методиках [16, 36–38]. В настоящей работе использовался тест с чувствительностью Tn I $> 0,5$ нг / мл, поэтому полученные результаты ближе к данным *C. Baillard et al.* [16]. Повышение уровня Tn I у 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 вызывать достаточную нагрузку на миокард, чтобы спровоцировать повреждение его клеток. Утомление дыхательных мышц и аномальная работа дыхания приводят к дальнейшему ухудшению газов артериальной крови. Тахикардия, гипоксемия и дилатация ПЖ, легочная гипертензия при обострении ХОБЛ могут вызвать высвобождение тропонина [37, 45, 46]. Кроме того, при предшествующем нарушенном коронарном кровообращении, дополнительная нагрузка на миокард во время обострения ХОБЛ может привести к несоответствию потребности и обеспечения кислорода, что ведет к повреждению миокарда.

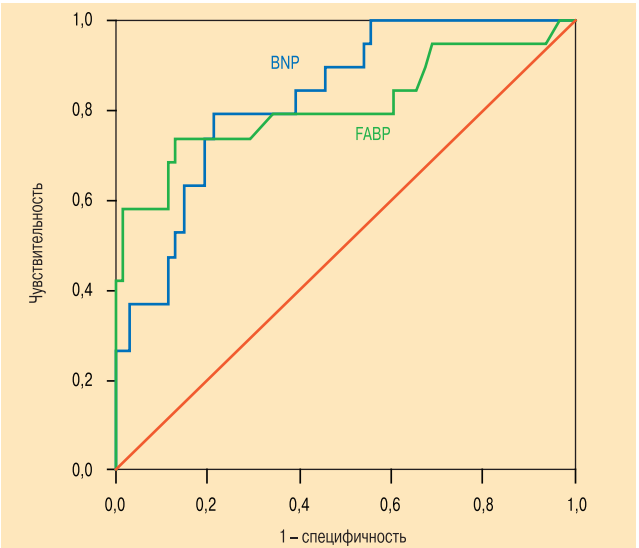


Рис. 1. ROC-кривые для *BNP-fragment*, Н-FABP при прогнозировании летальных исходов у больных с обострением ХОБЛ

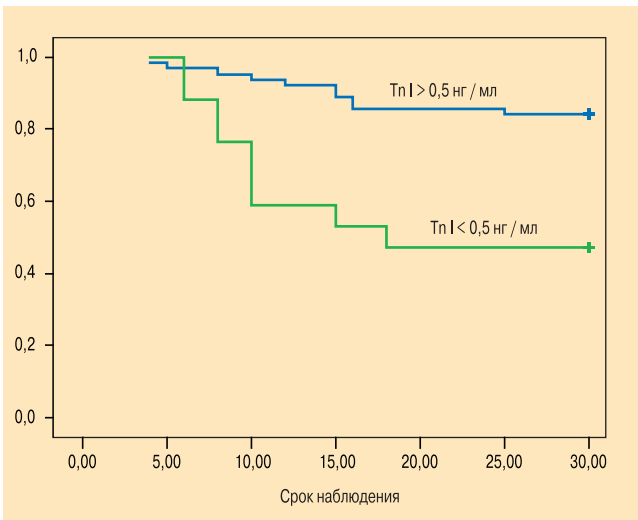


Рис. 2. Кривая Каплана–Майера у больных с обострением ХОБЛ согласно статусу Tn I $> 0,5$ нг / мл для расчета 30-дневной летальности

Наконец, воспалительная реакция при обострении ХОБЛ [47, 48] может усилить процессы, связанные с атеросклерозом и атеротромбозом [3, 49]. Предполагается, что у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС системное воспаление связано с эндотелиальной дисфункцией и прокоагулянтным состоянием [3, 50]. Следовательно, развитие коронарной ишемии более вероятно в условиях обострения ХОБЛ [51].

За последнее 10-летие проведено несколько исследований, в которых интерпретировалась роль не-большого увеличения сердечного тропонина у пациентов без ИБС [52]. Повышение уровня сердечных тропонинов (I или T) показано и в ряде других клинических ситуаций (СН, ТЭЛА, ХПН, сепсис) [44, 53–56]. В случае ТЭЛА некроз миокарда не является основным патогенетическим механизмом, причина повышения тропонинов – дисфункция ПЖ [57]. У пациентов с обострением ХОБЛ возможен аналогичный механизм действия тропонина, т. к. обострение болезни сопровождается перегрузкой ПЖ [37]. *M.Hessel et al.* показали, что при растяжении миокарда из жизнеспособных кардиомиоцитов высвобождается интактный сердечный тропонин I [58]. *J.Feng et al.* продемонстрировали, что высвобождению и деградации Tn I способствует преднагрузка, а не ишемия [59]. У больных ХОБЛ часто регистрируется гипоксия, и, следовательно, гипотеза, что она может участвовать в высвобождении тропонина у данных пациентов, не может быть исключена [37].

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, *W.F.Peacock et al.* изучали роль тропонина у 84 872 пациентов с СН и выявили высокую летальность среди пациентов с повышенным уровнем тропонина [60]. У пациентов с обострением ХОБЛ, по данным других 2 исследований, повышение уровня тропонина соотносилось с высокой госпитальной и внегоспитальной летальностью [16, 36]. Результаты исследования *C.S.Martins et al.* также согласуются с последними выводами, при этом большое внимание уделяется наличию явной или скрытой СН у больных ХОБЛ [37]. Действительно, СН тесно связана с обострением ХОБЛ [61, 62].

В другом исследовании повышенный уровень другого сердечного тропонина – Tn T явился предиктором ранней смерти у больных с обострением ХОБЛ [38]. Увеличение концентрации Tn T и Nt-pro-BNP ассоциировалось с увеличением 30-дневной летальности в 15 раз, чем у пациентов 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).

Использование натрийуретических пептидов в качестве факторов прогноза до настоящего времени изучено при тяжелом сепсисе [63–66], у критических больных [67–70], при ОДН [71, 72], пневмонии [73] и идиопатической легочной гипертензии [74]. В исследовании *D.Stolz et al.* BNP являлся независимым предиктором потребности в интенсивной терапии, но не краткосрочной и долгосрочной летальности у пациентов с обострением ХОБЛ [75]. В другом исследовании повышение уровня Nt-pro-BNP и Tn T не было предиктором смертности в течение года [38], что отличается от данных настоящего исследования, несмотря на то, что для анализа был взят более короткий период наблюдения (6 мес.). *C.L.Chang et al.* предполагают, что Nt-pro-BNP и Tn T отражают острую фазу тяжелого обострения, а не общее состояние. В соответствии с этим Nt-pro-BNP и Tn 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 (PaCO₂ и баллы шкалы CURB-65) [38]. Неясно, является ли повышенный уровень Nt-pro-BNP следствием дисфункции в первую очередь ПЖ или ЛЖ. Однако в настоящем исследовании выявленные значимые корреляции *BNP-fragment* с ФВ ЛЖ, ФУ ЛЖ, размерами ПЖ и СДЛА позволяют предположить участие обоих желудочков в повышении уровня данного биомаркера.

Изучение профиля биомаркера повреждения миокарда Н-FABP при разных причинах обострения ХОБЛ показало его значимое увеличение у больных с ОИМ по сравнению с группой ИНДП ($p = 0,003$). Достоверных различий с группами ДХСН, пневмонией не обнаружено, т. е. он не являлся строго специфичным маркером ОИМ. Однако данный маркер присутствует в высоких концентрациях в основном в сердце [76], поэтому по его повышению можно судить о степени вовлечения миокарда в патологический процесс. Н-FABP считается более чувствительным биомаркером, чем Tn, в ранней диагностике ОИМ [77–81]. У больных с подтвержденным острым коронарным синдромом Н-FABP был независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и летальности, отражал более высокий риск у пациентов с негативным Tn I [82, 83]. Н-FABP также был полезен для стратификации риска у пациентов с острой ТЭЛА. Несколько небольших проспективных исследований показали, что базовое значение Н-FABP > 6 нг / мл являлось независимым предиктором неблагоприятных исходов как у гемодинамически стабильных, так и нестабильных пациентов и было более информативно, чем Tn или Nt-pro-BNP [84, 85]. Прогностическая роль Н-FABP подтверждена и в настоящем исследовании у больных с обострением ХОБЛ.

В исследовании турецких врачей не обнаружено статистически значимой разницы по уровню Н-FABP между группой пациентов с ХОБЛ и контрольной группой здоровых добровольцев, не отмечалось существенных изменений в оценке электрокардиографических данных [34]. Авторы предположили, что Н-FABP, который является чувствительным и специфичным биомаркером ишемии миокарда, вероятно, не подходит в качестве биомаркера для определения сопутствующего сердечного статуса, сопровождающего обострение ХОБЛ [34]. В другом исследовании сравнивались уровни Н-FABP и Tn I с эхокардиографическими данными, шкалой повреждения миокарда (CIS) и газами артериальной крови у 80 пациентов, госпитализированных с ДН в связи с обострением ХОБЛ. Авторы показали, что у 13 (16 %) пациентов уровень Tn I и из них у 8 (10 %) – уровень Н-FABP были выше обычных значений. В 6 случаях при повышении уровня Tn I концентрация Н-FABP была также больше 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 ДН при обострении ХОБЛ уровень Tn I может увеличиваться в связи с повреждением миокарда и дисфункцией ПЖ [35].

Выявленные в настоящем исследовании положительные корреляции между Н-FABP и Tn I, *BNP-fragment*, размерами ПЖ и обратная связь с PaO_2 отражают кардиальный стресс у больных с обострением ХОБЛ. Обратные корреляции Н-FABP с уровнями системного систолического и диастолического давлений свидетельствуют о тяжести состояния больных. Связь гипотонии и Н-FABP была показана и в других работах [84, 85], некоторые исследователи предлагают рассматривать повышение Tn I, Н-FABP независимо от степени их увеличения, например при ТЭЛА, в качестве более важного признака тяжести состояния [84].

Наконец, описано, что у пациентов с легочной инфекцией в результате полиорганной дисфункции повышалось содержание циркулирующего Н-FABP [86]. Хотя Н-FABP считается полезным биомаркером повреждения миокарда, настоящее исследование подтверждает его участие и в других критических состояниях, в частности тяжелого обострения ХОБЛ и связанного с этим патофизиологического комплекса.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности кардиальных событий (35,0 %) у больных с обострением ХОБЛ. На возникновение ССС влияют динамическая гиперинфляция, гипоксемия, легочная гипертензия и сердечная недостаточность. О развитии сердечной дисфункции при обострении ХОБЛ свидетельствовало повышение уровней *BNP-fragment*, Н-FABP и 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. McGhan R., Radcliff T., Fish R. et al. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132: 1748–1755.
2. Ruiz-Gonzalez A., Lacasta D., Ibarz M. et al. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2008; 13: 1028–1033.
3. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
4. Holguin F., Folch E., Redd S.C. et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979–2001. *Chest* 2005; 128: 2005–2011.
5. Connors A.F.Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996, 154: 959–967.
6. Pingleton S.K. Complications of acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1463–1493.
7. Kollef M.H., Ladenson J.H., Eisenberg P.R. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients. Is there a role for serial measurement of cardiac troponin I? *Chest* 1997; 111: 1340–1347.
8. Guest T.M., Ramanathan A.V., Tuteur P.G. et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *J.A.M.A.* 1995; 273: 1945–1949.
9. Render M.L., Weinstein A.S., Blaustein A.S. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107: 162–168.
10. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (22): 2174–2195.
11. Adams J.E. III, Bodor G., Davila-Roman V. et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88 (1): 101–106.
12. Missov E., Calzolari C., Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953–2958.
13. Meyer T., Binder L., Hruska N. et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1632–1636.
14. Apple F.S., Murakami M.M., Pearce L.A. et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002. 106 (23): 2941–2945.
15. Kang E.W., Na H.J., Hong S.M. et al. Prognostic value of elevated cardiac troponin I in ESRD patients with sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (5): 1568–1573.
16. Baillard C., Boussarsar M., Fosse J.P. et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intens. Care Med.* 2003; 29: 584–589.
17. King D.A., Codish S., Novack V. et al. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit. Care* 2005; 9 (4): 31.
18. Kollef M.H., Ladenson J.H., Eisenberg P.R. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients. *Chest* 1997; 111 (5): 1340–1347.

19. Noble J., Reid A., Jordan L. et al. Troponin I and myocardial injury in the ICU. *Br. J. Anaesth.* 1999; 82: 41–46.
20. Relos R.P., Hasinoff I.K., Beilman G.J. Moderately elevated serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (11): 2598–2603.
21. Turley A.J., Gedney J.A. Role of cardiac troponin as a prognosticator in critically ill patients. *Crit. Care* 2005; 9 (6): E30.
22. Wright R.S., Williams B.A., Cramner H. et al. Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in noncardiac critically ill emergency department patients. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (6): 634–636.
23. Babuin L., Vasile V.C., Rio Perez J.A. et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (3): 759–765.
24. Quenot J.P., Le Teuff G., Quantin C. et al. Myocardial injury in critically ill patients. *Chest* 2005; 128 (4): 2758–2764.
25. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O. et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2004–2009.
26. Chan C.P., Sum K.W., Cheung K.Y. et al. Development of a quantitative lateral-flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein. *J. Immunol. Meth.* 2003; 279 (1/2): 91–100.
27. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1187–1196.
28. Mad P., Domanovits H., Fazelnia C. et al. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Quart. J. Med.* 2007; 100: 203–210.
29. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 550–557.
30. Kilcullen N., Viswanathan K., Das R. et al. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2061–2067.
31. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty-acidbinding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2008; 72: 109–114.
32. Lankeit M., Dellas C., Panzenböck A. et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1024–1029.
33. Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 224–229.
34. Oktay B., Ardic S. Is heart type fatty acid binding protein a marker of cardiac damage in patients with acute attacks of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur. Respir. J.* 2009; P3111; 103s.
35. Seyhan E.C., Onur I., Sokucu S. et al. Relation of troponin and heart type fatty acid protein (H-FABP) levels to echocardiographic and cardiac infarction injury score (CIS) with patients with prespiratory insufficiency due to COPD attack. *Eur. Respir. J.* 2009; P695; 123s.
36. Brekke P.H., Omland T., Holmedal S.H. et al. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 563–570.
37. Martins C.S., Rodrigues M.J.O., Miranda V.P., Nunes J.P.L. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *Netherlands J. Med.* 2009; 67 (10): 341–349.
38. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66 (9): 764–768.
39. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009. <http://www.goldcopd.com> (accessed 27 Jun. 2010).
40. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
41. Quanier P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
42. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. 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). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.
43. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A. et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 386–391.
44. Joint ESC / ACCF / AHA / WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 27; 116: 26–34.
45. Korff S., Katus H.A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987–993.
46. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–848.
47. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
48. Wouters E.F.M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.
49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
50. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799.
51. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–1097.
52. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1342–1349.
53. Jeremias A., Gibson M. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 786–791.
54. Higgins J.P., Higgins J.A. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin. Invest. Med.* 2003; 26: 133–147.
55. Meyer T., Binder L., Hruska N. et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1632–1636.
56. Mahajan N., Mehta Y., Rose M. et al. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2006; 111: 442–449.

57. Nunes J.P.L., Macedo F. An analytical triad for the diagnosis of pulmonary embolism. *Cardiology* 2000; 94: 264.
58. Hessel M.H.M., Atsma D.E., van der Valk E.J.M. et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2008; 455: 979–986.
59. Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A. et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2035–2037.
60. Peacock W.F., De Marco T., Fonarow G.C. et al. Cardiac troponin I and outcome in acute heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2117–2126.
61. Abroug F., Ouannes-Besbes L., Nciri N. et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 990–996.
62. Le Jemtel T., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (2): 171–180.
63. Brueckmann M., Huhle G., Lang S. et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005; 112 (4): 527–534.
64. Roch A., Allardet-Servent J., Michelet P. et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 1001–1007.
65. Charpentier J., Luyt C.-E., Fulla Y. et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 660–665.
66. Hoffmann U., Brueckmann M., Bertsch T. et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NTproBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin. Lab.* 2005; 51: 373–379.
67. Berendes E., Van Aken H., Raufhake C. et al. Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 676–682.
68. Cuthbertson B.H., Patel R.R., Croal B.L. et al. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia* 2005; 60: 16–21.
69. Jelic D., Lee J.W., Jelic D. et al. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro Btype natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest* 2005; 128: 288–295.
70. Rudiger A., Gasser S., Fischler M. et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 2140–2144.
71. Chien J.-Y., Lin V.-S., Huang Y.-C. T. et al. Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (5): 1421–1426.
72. Christ M., Thuerlimann A., Laule K. et al. Long-term prognostic value of B-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnoea. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37: 834–841.
73. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin. Chim. Acta* 2004; 341: 41–48.
74. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
75. Stolz D., Breidhardt N., Christ-Crain M. et al. Use of B-Type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133 (5): 1088–1094.
76. Glatz J.F., van Bilsen M., Paulussen R.J. et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim. Biophys. Acta.* 1988; 961 (1): 148–152.
77. Seino Y., Ogata K., Takano T. et al. 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. *Am. J. Med.* 2003; 115 (3): 185–190.
78. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (9): 858–867.
79. Valle H.A., Riesgo L.G., Bel M.S. et al. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur. J. Emerg. Med.* 2008; 15 (3): 140–144.
80. Haltern G., Peiniger S., Bufer A. et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (1): 1–9.
81. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (23): 2843–2850.
82. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114 (6): 550–557.
83. Kilcullen N., Viswanathan K., Das R. et al. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2061–2067.
84. Vuilleumier N., Le Gal G., Verschuren F. et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 391–398.
85. Kaczynska A., Pelsers M.M., Bochowicz A. et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin. Chim. Acta* 2006; 371: 117–123.
86. Yan G.T., Lin J., Hao X.H. et al. 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. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 616 (1–3): 244–250.

Информация об авторах

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru
 Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 20.02.12

© Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н., 2012
 УДК 616.24-036.12-07:616.127-092