

Г.Е.Баймаканова, С.Н.Авдеев

Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких

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

G.E. Baymakanova, S.N. Avdeev

A role of biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биомаркеры.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире и представляет экономическую и социальную проблему, которая весьма существенно и постоянно ухудшается [1]. Клинические проявления ХОБЛ переменчивы, обусловлены взаимодействием сложного спектра патологических легочных и системных эффектов. Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) долгое время использовался как единственный критерий ХОБЛ, но он не в полной мере отражал бремя ХОБЛ для пациента. Согласно последним рекомендациям GOLD, в настоящее время предлагается комплексная оценка ХОБЛ, основанная на диагностике симптомов, легочной функции, риска обострений, сопутствующих заболеваний [1]. Однако такие характеристики ХОБЛ, как респираторные симптомы, потеря массы тела, непереносимость физических нагрузок, эпизоды обострения, снижение качества жизни, госпитализации, летальность не могут в полной мере отразить разнообразие патологии и ее тяжесть. В связи с этим новые стратегии ведения больных ХОБЛ являются необходимыми не только для выявления особенностей болезни, но и для оценки индивидуального риска для каждого пациента. В настоящее время оценка биологических маркеров стала новым инструментом ведения больных ХОБЛ.

Биомаркеры – это биологические параметры, которые можно объективно измерить и оценить как показатели нормальных биологических и патологических процессов, так и фармакологических реакций на терапию [2]. Биомаркеры в настоящее время считаются ключевыми инструментами для следующего:

- определения популяции, которая может получить максимальную пользу от препарата (фармакогенетика);
- улучшения разработки лекарственных средств (фармакокинетика);
- прогнозирования течения болезни;
- мониторинга эффектов терапии (фармакодинамика);
- прогнозирования клинических исходов;

- мониторинга неблагоприятных реакций;
- выявления новых биологических механизмов, участвующих в патогенезе ХОБЛ и новых возможностей лечения [3].

В 2006 г. P. Barnes и группа экспертов Американского торакального общества / Европейского респираторного общества (ATS / ERS) при обзоре биомаркеров при ХОБЛ пришли к выводу, что, несмотря на наличие множества биомаркеров воспаления и окислительного / нитративного стресса, измеренных с использованием инвазивных и неинвазивных методик, нет достаточной информации об их связи с тяжестью болезни, воспроизводимости и их терапевтических мишенях [4].

Обзор 652 исследований по различным биомаркерам выявил аналогичные тенденции [5]. Метаанализ, в который были включены данные 146 255 пациентов с ХОБЛ, показал низкую чувствительность существующих биомаркеров для определения клинического статуса и эффекта лечения ХОБЛ, только количество нейтрофилов и уровень интерлейкина (IL)-8 в мокроте, а также сывороточный фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и С-реактивный белок (СРБ) показали какую-то причастность к определению разных стадий ХОБЛ. Эти данные были включены в документ по ХОБЛ, опубликованный ATS / ERS [6], где авторы подчеркнули, что в настоящее время не выявлено хорошо валидизированного биомаркера ХОБЛ или ее обострений.

Биомаркеры при ХОБЛ были измерены в конденсате выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, ткани легких и плазме крови [3, 4]. Существует большое количество биомаркеров-кандидатов, которые могли быть потенциально ценными для ХОБЛ, но их список еще не исчерпан (табл. 1) [7].

Процесс изучения и выявления биомаркеров ХОБЛ не прост и должен соответствовать интересам разных сторон (пациента, структур здравоохранения и др.) для развития надежных и комплексных терапевтических мер (табл. 2) [7].

Конкретные задачи по оценке роли биомаркеров связаны с их способностью к диагностике, прогно-

Таблица 1
Потенциальные биомаркеры ХОБЛ

Биологические маркеры	Физиологические маркеры	Симптомы – маркеры
Мокрота / бронхоальвеолярный лаваж	Маркеры функции легких E _{ад} , DL _{CO}	Симптомы Опросник MRC; Респираторный опросник; CAT
Нейтрофилы	Обструкция малых дыхательных путей	Одышка
Макрофаги	Легочная гиперинфляция	MRC
Эозинофилы	Скорость снижения ФВД	Шкала Борга
Тучные клетки	6-МШТ	BDI / TDI
Лимфоциты	Бронхиальная гиперреактивность	UCSD
TNF- α	Функция мышц	Опросники для больных ХОБЛ
IL-8	Тошная масса тела	CRDQ, SGRQ, BPQ, PFSDQ, PFSS, CCQ
ECP	Имидж-диагностика	Общие опросники
MPO	КТ, ПЭТ, МР	SF-36, NHP, EQ-5D
Протеазы / антипротеазы	Обострения	Когнитивный статус
EGF	Частота	
Выдыхаемый воздух: NO, CO, H ₂ O ₂	Типы	
Конденсат выдыхаемого воздуха: LTB ₄ , цитокины, альдегиды	Количество и цвет мокроты	
Кровь	Легочная гипертензия	
Нейтрофилы		
TNF- α		
sTNF α		
IL-6, IL-8, СРБ		
Моча		
Десмосины		

Примечание: ECP – эозинофильный катионный белок (ECP); MPO – миелопероксидаза; NO – оксид азота; CO – монооксид углерода; H₂O₂ – перекись водорода; LTB₄ – лейкотриен B₄; HNE – нейтрофилы эластазы человека; MMPs – матриксные металлопротеиназы; α_1 -AT – α_1 -антитрипсин; SLPI – секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов; TIMPs – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; EGF – эпидермальный фактор роста; E_{ад} – емкость вдоха; ФВД – функция внешнего дыхания; DL_{CO} – диффузная емкость легких для окиси углерода; КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронная эмиссионная томография; МР – магнитный резонанс; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; CAT – оценочный тест по ХОБЛ; MRC – Совет по медицинским исследованиям; BDI / TDI – базовый / переходный индексы одышки; UCSD – Калифорнийский университет, Сан-Диего; CRDQ – опросник по хроническим заболеваниям органов дыхания; SGRQ – шкала респираторного вопроса Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ; BPQ – опросник по проблемам с дыханием; PFSDQ – опросник по статусу легочной функции и одышки; PFSS – шкала состояния легочной функции; CCQ – клинический опросник по ХОБЛ; SF-36 – краткая форма неспецифического опросника для оценки качества жизни пациента; NHP – Ноттингемский профиль здоровья; EQ-5D – EuroQol 5D – EuroQol 5D (шкала оценки качества жизни и самочувствия).

зирования прогрессирования болезни, снижения функции легких, риска обострений, госпитализаций и смертности. Ввиду большого многообразия биомаркеров в данной статье коснемся некоторых плазменных / сывороточных биомаркеров ХОБЛ, которые достоверно определяются в крови, доступны в практике врача и важны для наиболее часто встречающихся клинических ситуаций.

В табл. 3 приведены исследования биомаркеров по различным аспектам ХОБЛ. Большинство опи-

санных биомаркеров повышаются во время обострения болезни и снижаются в стабильной фазе ХОБЛ. Это верно не только в отношении биомаркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин и др.), но и метаболически активных молекул (копептин, лептин, эритропоэтин) или молекул, которые экспрессируются на поверхности клеток [8].

Наиболее изученным биомаркером ХОБЛ на данный момент является СРБ. Это острофазовый белок, он коррелирует с IL-6, который, в свою очередь, тесно

Таблица 2
Требования к биологическим маркерам

Параметр	Здравоохранение	Поликлиника	Стационар	Наука	Фармакологическая индустрия	Пациент
Простота		+			+	+
Определенность	+	+		+		+
Надежность	+	+	+	+	+	
Чувствительность	+		+	+	+	
Специфичность	+	+	+	+		
Клиническая эффективность	+		+			
Биологическая достоверность				+		
Обобщаемость	+				+	
Экономическая эффективность	+					

Таблица 3
 Диагностическая и прогностическая роль системных биомаркеров при ХОБЛ

Параметр	Биомаркер
Диагноз	СРБ, IL-6, MPlF, http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1149080-r24 ; SP-D
Этиология	BNP, СРБ, ECP, фибриноген, глюкоза, IL-6, инсулин, IP-10, лептин, ProADM, ProET-1, PCT, SAA, sIL-5R α , sTNF-R55, sTNF-R75
Тяжесть болезни	BNP, копептин, СРБ, ProADM ProET-1, PCT, SAA, sTREM-1, 36 биомаркеров изучены J.R.Hurst et al.
Антибиотикотерапия	СРБ, PCT, sTREM-1
Длительность госпитализации	Альбумин, BNP, копептин, СРБ, PCT, ProADM, ProET-1, sTREM-1, тропонин
Сроки выздоровления / осложнения	Копептин, СРБ, фибриноген, глюкоза, IL-6, PCT, SAA, sTREM-1, TNF- α
Частота обострений	Альбумин, СРБ, IL-6, PCT
Смертность / выживаемость	BNP, СРБ, PCT, ProADM, ProET-1, sTREM-1, тропонин

Примечание: BNP – мозговой натрийуретический пептид; ECP – эозинофильный катионный белок; IP-10 – интерферон- γ -индуцируемый белок-10; MPlF-1 – ингибитор фактора роста-1 миелоидных клеток-предшественников; ProADM – проадреномедуллин; ProET-1 – проэндотелин-1; SAA – сывороточный амилоид А; sIL-5R α – растворимая изоформа рецептора IL-5 (α -субъединица) человека; SP-D – протеин D легочного сурфактанта; sTNF-R – растворимый рецептор фактора некроза опухоли; sTREM-1 – растворимая форма триггерного рецептора, экспрессированного на миелоидных клетках-1.

связан с воспалением в дыхательных путях. СРБ легко измерить, он повышается при ХОБЛ независимо от других факторов, в частности курения и других сопутствующих заболеваний [9, 10]. Некоторые исследования показали, что базовые уровни СРБ коррелируют с последующим снижением функции легких [11]. Повышение уровня СРБ в течение долгого времени ассоциируется со снижением ОФВ₁ у больных ХОБЛ [12], риском госпитализации и смертностью [13]. В других исследованиях СРБ не был связан с выживаемостью пациентов с ХОБЛ (GOLD II–IV) и не увеличивал риск смерти вместе с другими параметрами (индекс BODE, соотношения IC / TLC) [14]. В исследовании, выполненном на большой когорте пациентов с легкой и средней тяжестью ХОБЛ, где изучались, наряду с фибронектином, высокомолекулярным гликопротеином и уровень СРБ. Последний был независимым предиктором смертности (особенно кардиальной) в течение 7-летнего наблюдения пациентов с ХОБЛ [15].

J.R.Hurst et al., изучая роль 36 биомаркеров (СРБ, IL-6, TNF- α и др.) у больных ХОБЛ вне и во время обострения болезни, показали, что СРБ (или любой другой маркер по отдельности) без клинических признаков не был достаточно чувствительным и специфичным биомаркером, определяющим обострение ХОБЛ [16]. В то же время СРБ был самым информативным из 36 изученных биомаркеров. Уровень биомаркеров в плазме крови не зависел от тяжести обострения. Повышение большинства биомаркеров во время обострения ХОБЛ не было значимым для его верификации, тогда как для всех выбранных маркеров доказана их роль и участие в воспалительных реакциях и ремоделировании легочной ткани при ХОБЛ. В исследовании J.R.Hurst et al. при обострении ХОБЛ пороговый уровень СРБ = 5 мг / л имел чувствительность 74,4 %, специфичность – 57,5 %, что кажется неприемлемо низким для "хорошего" маркера. Комбинация СРБ с любым основным клиническим признаком обострения повышало его диагностическую точность [16]. Наши собственные исследования показали, что уровень СРБ значимо повышался при гнойном бронхите, развитии внебольничной / нозокомиальной пневмо-

нии у больных ХОБЛ и являлся независимым предиктором 30-дневной летальности пациентов [17].

Высокочувствительный СРБ является также маркером нарушения энергетического обмена, функциональных возможностей и симптомов ХОБЛ [18]. Предполагается, что по уровню СРБ возможно разграничить эндобронхиальную и паренхиматозную инфекционную природу воспаления [17, 19–23]. Повышенные уровни СРБ отмечались при наличии гнойной мокроты во время обострения ХОБЛ, при тяжелом обострении болезни (1-й тип по *Anthonisen*) и коррелировали с наличием бактериальной флоры [24–26]. В другом исследовании уровень СРБ был выше при положительном посеве мокроты, но без достоверной разницы. В данном исследовании пациенты с обострением 3-го типа по *Anthonisen* были исключены, что, возможно, повлияло на значимость СРБ [27].

В этом контексте ХОБЛ было доказано повышение уровней IL-6 [28], SAA [29] при бактериальном обострении ХОБЛ, тогда как уровни глюкозы, инсулина, лептина [30], BNP [31], прокальцитонина (PCT) [32, 33], ProADM, ProET-1 [34] и растворимых рецепторов TNF (R55 и R7516) [30] дифференцировали пациентов с ХОБЛ с положительным и отрицательным посевом мокроты.

Исследования по PCT немногочисленны. В 3 работах было показано значимое повышение уровня PCT при обострении ХОБЛ [35, 36] и при развитии пневмонии [37]. Достоверной связи между наличием гнойной мокроты, бактериальной или вирусной инфекций [26, 33, 34, 38], степенью тяжести ХОБЛ [36] и концентрацией PCT не обнаружено.

Изучению роли BNP при ХОБЛ посвящены единичные работы. Измерение уровня BNP облегчало диагностику причин одышки у больных с сочетанной патологией ХОБЛ и хронической сердечной недостаточностью [39]. Серийные измерения плазменных концентраций *N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide* (Nt-proBNP) позволили вовремя диагностировать острую дисфункцию левого желудочка во время неудачного отлучения от искусственной вентиляции легких у больных ХОБЛ [40]. В другом исследовании проводилась оценка роли Nt-proBNP

и тропонина Т в дифференциальной диагностике синдрома одышки кардиального и легочного происхождения. Авторы обнаружили более точную диагностическую точность Nt-proBNP по сравнению с тропонином Т для исключения обострения ХОБЛ, связанного с левожелудочковой дисфункцией [41]. R.H. Tung et al. оценивали роль Nt-proBNP у больных с одышкой и предшествующей ХОБЛ или астмой. Значения Nt-proBNP были наиболее высокими при декомпенсации сердечной недостаточности, чем при обострении ХОБЛ. Кроме того, при сочетании ХОБЛ и сердечной недостаточности этот маркер был значительно повышен по сравнению с изолированной острой сердечной недостаточностью [42].

В исследовании D. Stolz et al. изучалась диагностическая и прогностическая ценность BNP у больных ХОБЛ. Уровень BNP был значимо выше при обострении ХОБЛ по сравнению с периодом выздоровления ($p < 0,001$), особенно у тех пациентов, которым требовалась интенсивная терапия ($p = 0,007$). В многофакторной регрессии Кокса BNP был предиктором потребности в интенсивной терапии (относительный риск – 1,13; 95%-ный доверительный интервал – 1,03–1,24 для уровня BNP ≥ 100 пг / мл; $p = 0,008$), но не краткосрочной и долгосрочной летальности пациентов с обострением ХОБЛ [31]. Авторы предполагают, что слабый прогнозирующий потенциал BNP был связан с низкой распространенностью легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка у больных во время обострения ХОБЛ. Кроме того, преобладание экстракардиальных причин смерти у больных с обострением ХОБЛ повлияло на прогностическую ценность BNP. В этом исследовании только 15 % летальных случаев были обусловлены кардиальными причинами [31]. В данном исследовании уровень Nt-pro-BNP был выше у умерших, чем у выживших пациентов, его повышение являлось неблагоприятным прогностическим фактором смертности пациентов от всех причин при обострении ХОБЛ [43].

Выявление пациентов с повреждением миокарда может влиять на лечение и исход болезни. По данным 2 исследований у пациентов с обострением ХОБЛ повышение уровня тропонина соотносилось с высокой госпитальной и внегоспитальной летальностью больных [44, 45]. Результаты исследования C.S. Martins et al. также согласуются с последними выводами и достоверно коррелировали с необходимостью проведения неинвазивной вентиляции легких, при этом важное внимание уделяется наличию явной или скрытой сердечной недостаточности у больных ХОБЛ [46]. В другом исследовании повышенные уровни сердечного тропонина Т явились сильными предикторами ранней летальности у больных с обострением ХОБЛ. Повышенные уровни тропонина Т и Nt-pro-BNP ассоциировались с увеличением 30-дневной летальности в 15 раз, чем у пациентов с нормальными значениями обоих биомаркеров [47].

Единичные работы посвящены другому новому маркеру повреждения миокарда – белку, связывающему жирные кислоты – *Heart type fatty acid binding*

protein (H-FABP) в контексте ХОБЛ [48, 49]. В исследованиях авторов изучение профиля биомаркера повреждения миокарда H-FABP при разных причинах обострения ХОБЛ показало его увеличение выше референсных значений у большинства больных с обострением ХОБЛ [50]. Кроме того, выживаемость пациентов с ХОБЛ была хуже при повышении уровне тропонина-1 $> 0,5$ нг / мл, чем при $< 0,5$ нг / мл (*log-rank test*, $p < 0,0001$). Таким образом, высвобождение биомаркеров повреждения миокарда (H-FABP, тропонин-1) наблюдалось при обострении ХОБЛ без острого коронарного синдрома и ассоциировалось с госпитальной летальностью от всех причин. Выявленные в данном исследовании положительные корреляции между H-FABP и тропонин-1, *BNP-fragment*, размерами правого желудочка и обратная связь с парциальным давлением кислорода в альвеолах отражали кардиальный стресс у больных с обострением ХОБЛ. Обратные корреляции H-FABP с уровнями системного систолического и диастолического давления свидетельствовали о тяжести состояния больных. Хотя H-FABP считается полезным биомаркером повреждения миокарда, проведенное авторами исследование подтверждает его участие и в других критических состояниях, в частности при тяжелом обострении ХОБЛ и связанном с этим патофизиологическим комплексом [50].

В настоящее время выделен особый фенотип ХОБЛ, связанный с биомаркерами воспаления. По результатам исследования ECLIPSE была проведена оценка взаимосвязи персистирующего системного воспаления и клинических исходов больных ХОБЛ за 3-летний период наблюдения. У 77 % некурящих, 42 % курильщиков и 30 % больных ХОБЛ повышение концентрации биомаркеров не обнаружено. Уровни лейкоцитов крови, СРБ, IL-6 и фибриногена были значительно выше у пациентов с ХОБЛ, чем у курильщиков с нормальной функцией легких и некурящих лиц. Повышение уровней IL-8 и TNF- α было связано с фактом курения, а не с ХОБЛ. Авторы сравнили группы пациентов без повышения биомаркеров и с увеличением ≥ 2 биомаркеров в начале исследования и через 1 год наблюдения. По возрасту и полу 2 группы не различались, однако пациенты с постоянным системным воспалением были более тучными, имели больший кумулятивный эффект курения, выраженную симптоматику, худшее состояние здоровья, частые обострения ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, частое использование ингаляционных стероидов. Кроме того, у этих пациентов наблюдались худшие показатели ОФВ₁, физической толерантности, индекса BODE. Различий по частоте встречаемости хронического бронхита, степени обратимости обструкции, выраженности эмфиземы легких по данным КТ не обнаружено. По результатам логистического регрессионного анализа возраст, индекс массы тела, курение, состояние здоровья и ограничение скорости воздушного потока ассоциировались с повышенным риском развития персистирующего системного воспаления. Пол, кумулятивный эффект курения, наличие хронического

бронхита, частота обострений, применение ингаляционных глюкокортикостероидов, статинов, ананез сердечно-сосудистых заболеваний, толерантность к физической нагрузке и наличие эмфиземы легких не были связаны с персистирующим системным воспалением при ХОБЛ. В течение 3 лет наблюдения как летальность от всех причин (13 % vs 2 %; $p < 0,001$), так и ежегодная частота обострений ХОБЛ были значительно выше у лиц с персистирующим системным воспалением, чем без такового. Напротив, различий по скорости снижения ОФВ₁, потере массы тела, появлению новых сердечно-сосудистых событий между 2 группами не обнаружено. Таким образом, результаты исследования позволяют сделать 3 новых вывода: во-первых, продемонстрированы наличие персистирующего системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и его отличия от такового у курильщиков с нормальной функцией легких и некурящих лиц; во-вторых, авторы показали, что системное воспаление не является постоянным; в-третьих, исследование определило подгруппу больных ХОБЛ с постоянно повышенными уровнями воспалительных биомаркеров, что было связано с увеличением смертности от всех причин и частотой обострений. Эти пациенты могут представлять новый фенотип в рамках более широкой группы пациентов с ХОБЛ и стать объектом новых терапевтических стратегий [10].

На сегодняшний день в мировом научном сообществе продолжается активный поиск, разработка, изучение новых и уже известных биомаркеров при ХОБЛ. Выявление устойчивых, надежных и воспроизводимых биомаркеров при ХОБЛ дало бы мощный стимул для развития новых лекарственных препаратов и других диагностических, лечебных мероприятий по улучшению здоровья пациентов. *D.Sin* и *J.Vestbo* подчеркивают, что термин ХОБЛ является общим понятием, подразумевая под ним сочетание синдромов бронхита, гиперреактивности дыхательных путей, эмфиземы легких и воспаления, выраженного в той или иной степени, и маловероятно, что у всех пациентов с ХОБЛ все они являются основными процессами заболевания [51]. Ввиду многообразия патогенеза заболевания наличие различной степени подверженности болезни среди населения и часто позднее обращение пациентов за медицинской помощью в целом, когда может быть эффективна терапия, необходим поиск, идентификация и активное использование в клинической практике биологических маркеров восприимчивости к болезни, особенностей течения, ее прогрессирования и исходов с возможной разработкой в будущем научного консенсуса. Учитывая сложности клинической картины ХОБЛ, вполне вероятно, что характеризовать патогенетические процессы при ХОБЛ должны несколько биомаркеров.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and

- prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2011 report is available on www.goldcopd.com
2. Biomarkers and surrogate endpoints: clinical research and applications. Amsterdam: Elsevier Scientific; 2000. 1–7. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 89–95.
3. *Cazzola M., Novelli G.* Biomarkers in COPD. Pulm. Pharmacol. Ther. 2010; 23: 493–500.
4. *Barnes P., Chowdhury B., Kharitonov S. et al.* Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 6–14.
5. *Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. et al.* Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19: 189–199.
6. *Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al.* Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur. Respir. J. 2008; 31: 416–469.
7. *Jones P.W., Agusti A.G.N.* Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 27: 822–832.
8. *Koutsokera A., Stolz D., Loukides S., Kostikas K.* Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: The evolving clinical challenge. Chest 2012; 141 (2): 396–405.
9. *Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006; 61: 23–28.
10. *Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al.* Persistent Systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS ONE 2012; 7 (5): 37483.
11. *Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R. et al.* C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006; 61: 849–853.
12. *Shaaban R., Kony S., Driss F. et al.* Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. Respir. Med. 2006; 100: 2112–2120.
13. *Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al.* C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 250–255.
14. *de Torres J.P., Cordoba-Lanus E., López-Aguilar C. et al.* C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable. COPD patients Eur. Respir. J. 2006; 27: 902–907.
15. *Man S.F., Xing L., Connett J.E. et al.* Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? Eur. Respir. J. 2008; 32: 1451–1457.
16. *Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. et al.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 867–874.
17. *Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009; 2: 33–41.
18. *Broekhuizen R., Wouters E.F.M., Creutzberg E.C., Schols A.M.W.J.* Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. Thorax 2006; 61: 17–22.
19. *Smith R.P., Lipworth B.J., Cree I.A. et al.* C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. Chest 1995; 108: 1288–1291.
20. *Flanders S.A., Stein J., Shochat G. et al.* Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. Am. J. Med. 2004; 116: 529–535.

21. *Almirall J., Bolibar I., Toran P. et al.* Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–1342.
22. *Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al.* Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511–516.
23. *Castro-Guardiola A., Armengou-Arxe A., Viejo-Rodriguez A. et al.* Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 334–339.
24. *Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al.* Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.
25. *Weis N., Almdal T.* C reactive protein can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17: 88–91.
26. *Soler N., Esperatti M., Ewig S. et al.* Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1344–1353.
27. *Miravittles M., Kruesmann F., Haverstock D. et al.* Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 1354–1360.
28. *Bathoorn E., Liesker J.J., Postma D.S. et al.* Change in inflammation in out-patient COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 101–109.
29. *Bozinovski S., Hutchinson A., Thompson M. et al.* Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (3): 269–278.
30. *Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al.* Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1239–1245.
31. *Stolz D., Breidthardt T., 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.
32. *Daniels J.M., Schoorl M., Snijders D. et al.* Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138 (5): 1108–1115.
33. *Daubin C., Parienti J.J., Vabret A. et al.* Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2008; 8: 145.
34. *Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al.* Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 134 (2): 263–272.
35. *Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363 (9409): 600–607.
36. *Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. et al.* Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131 (1): 9–19.
37. *Phua J., Koay E.S., Zhang D. et al.* Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 695–702.
38. *Kherad O., Kaiser L., Bridevaux P.O. et al.* Upper viral respiratory infection, biomarkers and COPD exacerbations. *Chest* 2010; 138 (4): 896–904.
39. *Jelic S., Le Jemtel T.H.* Diagnostic usefulness of B-type natriuretic peptide and functional consequences of muscle alterations in COPD and chronic heart failure. *Chest* 2006; 130: 1220–1230.
40. *Grasso S., Leone A., De Michele M. et al.* Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 96–105.
41. *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.
42. *Tung R.H., Camargo C.A., Krauser D.* Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann. Emerg. Med.* 2006; 48: 66–74.
43. *Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н.* Диагностическая и прогностическая значимость N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении ХОБЛ. *Пульмонология* 2011; 6: 80–86.
44. *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.
45. *Baillard C., Boussarsar M., Fosse J.P. et al.* Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 584–589.
46. *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.
47. *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: 764–768.
48. *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; P 3111: 103s.
49. *Seyhan E.C., Önur I., Sökücü 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 respiratory insufficiency due to COPD attack. *Eur. Respir. J.* 2009; P695: 123s.
50. *Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н.* Диагностическая и прогностическая роль повышения биомаркеров повреждения (тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2012; 1: 66–74.
51. *Sin D.D., Vestbo J.* Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 543–545.

Информация об авторах

Баймаканова Г.Е. – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ "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 ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 12.07.13
 © Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н.
УДК 616.24-036.12-074