

ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ФГБУ "Поликлиника № 1" Управления делами Президента РФ, 119002, Москва, Россия

²ФГБУ "Учебно-научный медицинский центр" Управления делами Президента РФ, 121359, Москва, Россия

Для корреспонденции: Демочко Елена Анатольевна, терапевт. E-mail: demochko@mail.ru
Correspondence to: Elena Demochko, therapist. E-mail: demochko@mail.ru

♦ В современных условиях неотъемлемой чертой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является мультиморбидность. Сердечно-сосудистые заболевания встречаются у пациентов с ХОБЛ чаще, чем в общей популяции. В патогенезе ХОБЛ, по современным представлениям, имеет значение системное воспаление, связанное с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, что может стать причиной развития внелегочных проявлений ХОБЛ, а также коморбидных заболеваний, особенно сердечно-сосудистых. В данной статье рассматриваются исследования, посвященные основным биомаркерам, которые могут быть дополнительным инструментом для оценки риска, прогноза у пациентов с сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; коморбидность; сердечно-сосудистые заболевания; биомаркер.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2014; 20 (6): 43—47.

Demochko E.A.¹, Minushkina L.O.²

THE IMPORTANCE OF BIOMARKERS IN DIAGNOSTIC AND EVALUATION OF PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND PULMONARY PATHOLOGY

¹"The polyclinic №1" of the executive office of President of the Russian Federation, 119002, Moscow, Russia; ²"The teaching and research medical center" of the executive office of President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russia

♦ In modern conditions the multimorbidity is an integral trait of chronic obstructive disease of lungs. The cardiovascular diseases are found more frequently in patients with chronic obstructive disease of lungs than in total population. According to modern concepts, systemic inflammation related to unbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines is important in pathogenesis of chronic obstructive disease of lungs. This can be a cause of development of extra pulmonary manifestation of chronic obstructive disease of lungs and comorbide diseases and especially cardiovascular diseases. The article considers studies covering major bio-markers being additional instrument to evaluate risk and prognosis in patients with concomitant diseases under chronic obstructive disease of lungs.

Keywords: chronic obstructive disease of lungs; comorbidity; cardiovascular diseases; bio-marker.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2014; 20 (6): 43—47. (In Russ.)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), по оценкам ВОЗ, к 2030 г. выйдет на 3-е место среди причин смерти в мире, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и инсульту [1]. Несмотря на то что определение ХОБЛ, данное Комитетом глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), не претерпело значимых изменений в течение десятилетия, накопленные на основании результатов многочисленных исследований данные позволили сделать вывод о недостаточной надежности индивидуального уровня ОФВ₁ как показателя степени тяжести течения заболевания, риска развития осложнений. В последние годы в оценке тяжести заболевания акцент сделан на стратификации симптоматики и личном анамнезе обострений, частой коморбидности [2]. Масштабное исследование ECLIPSE с участием на 2164 больных ХОБЛ продемонстрировало наличие более чем одного сопутствующего заболевания у 38% пациентов с ХОБЛ [3]. Многие эксперты полагают, что ХОБЛ невозможно рассматривать иначе как мультиморбидное состояние [4—6].

Сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний

Не вызывает сомнений влияние ХОБЛ на ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия и развитие атеросклероза. Сердечно-сосу-

дистые заболевания встречаются у пациентов с ХОБЛ чаще, чем в общей популяции [7, 8]. Пациенты с ХОБЛ имеют в 2—3 раза больший риск развития сердечно-сосудистой смертности [9]. Примерно у 30% пациентов со стабильным течением ХОБЛ можно ожидать наличия сердечной недостаточности (СН) той или иной степени выраженности [10]. Согласно данным популяционных исследований, ведущей причиной госпитализации и летальности больных ХОБЛ служат не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые заболевания — ИБС и СН [11, 12]. В исследовании Lung Health Study 5887 больных ХОБЛ I—II стадии наблюдались в течение 5 лет — доля сердечно-сосудистых событий среди причин госпитализации составила 42—48% по сравнению с 14% легочных осложнений [13]. В исследовании Kaiser Permanente (более 45 000 пациентов с ХОБЛ) СН была основной причиной госпитализации [14]. По данным L. Huiart и соавт., среди 2553 случаев смерти больных ХОБЛ ИБС и ее осложнения являются причиной в 36,7% ($n = 960$), а ХОБЛ — лишь в 14,3% ($n = 364$) [15]. Схожие данные продемонстрированы в исследовании TORCH [16].

Широко обсуждаемая проблема коморбидности ХОБЛ в последние годы наиболее актуально отражается в вопросах фенотипизации ХОБЛ. В 2010 г. группой экспертов было предложено определение: "фенотип ХОБЛ — характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные клинически значимыми исходами

(симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания и смерть)" [17].

В 2010 г. P. Burgel и соавт. сделали попытку разделить ХОБЛ на определенные фенотипы с учетом ряда клинико-функциональных показателей [18]. В результате обследования 322 больных ХОБЛ выделены 4 группы, которые, кроме клинико-функциональных параметров, различались наличием конкретных коморбидных заболеваний. К 1-му фенотипу отнесены больные ($n = 44$), средний возраст которых составил 58 лет; он характеризовался показателями ограничения воздушного потока, соответствующими GOLD 3-й и 4-й степени, низким индексом массы тела, тяжелой одышкой, частыми обострениями, отличался небольшой частотой сочетания с сердечно-сосудистой патологией. 2-й фенотип ($n=89$), представленный больными, средний возраст которых составил 68 лет, характеризовался показателями ограничения воздушного потока, соответствующими GOLD 1-й и 2-й степени, избыточной массой тела, небольшой выраженностью одышки и редкими обострениями, более распространенной сопутствующей патологией, такой как артериальная гипертензия у 57,5%, заболевания коронарных артерий у 19,5%, сахарный диабет у 17,5% и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у 12,8%. 3-й и 4-й фенотипы ($n = 93$ и $n = 96$ соответственно) были представлены больными со 2-й и 3-й степенью ограничения воздушного потока по GOLD и средней частотой обострения ХОБЛ; больные, отнесенные к 4-му фенотипу, различались более пожилым возрастом (средний — 72,5 года) и более высоким распространением сопутствующих заболеваний (в первую очередь ХСН — 35,6% и заболевания коронарных артерий — 22,8%). С этой позиции большой интерес представляют пациенты, отнесенные ко 2-му и 4-му фенотипам, среди которых сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место.

Значение маркеров хронического воспаления при ХОБЛ и ИБС

При широко изученных механизмах развития и течения ХОБЛ в настоящее время остается множество вопросов, затрагивающих механизмы формирования коморбидной патологии у данной категории больных. Большинство экспертов данную проблему связывают с наличием персистирующего системного воспаления низких градаций и его выраженностью.

Традиционно оцениваемыми маркерами воспаления являются лейкоциты, белки острой фазы, фибриноген. Длительность периода полувыведения их из плазмы, меньше вариаций в ежедневных уровнях и стабильность *in vivo* и *ex vivo* делают их привлекательными в качестве диагностических критериев [19].

С-реактивный белок (С-РБ) является одним из самых чувствительных и ранних индикаторов бактериальных и вирусных инфекций, а также хронических воспалительных состояний [20]. Концентрация С-РБ в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания, стадией процесса. Уровень С-РБ быстро и многократно увеличивается при воспалениях различной природы и локализации. С-РБ участвует в активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, sVCAM-1, sE-селектина на поверхности эндотелия, связывании и модификации липидов низкой плотности. Установлено, что С-РБ активно вовлекается в процессы атеротромбоза, включая дисрегуляцию фибринолиза посредством увеличения экспрессии и активности циркулирующего ингибитора активатора плазминогена [21], а также принимает участие в развитии дисфункции эндотелия артерий [22]. У больных со стабильной ХОБЛ

уровень С-РБ коррелирует с показателями функции легких и индексом BODE и в то же время тесно связан с насыщением артериальной крови кислородом и результатами теста с 6-минутной ходьбой [23, 24].

В исследовании NHANES у 4803 пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ С-РБ продемонстрировал взаимосвязь с частотой сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, смерть от ИБС или инсульта), что может служить предиктором сердечно-сосудистой смертности [25]. Для тяжелой ХОБЛ такой закономерности не выявлено [26]. В 2012 г. группа авторов проанализировала данные проведенных ранее исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population, показав корреляцию повышенных уровней С-РБ, фибриногена и лейкоцитов с частотой коморбидной патологии у 8656 лиц с ХОБЛ [27]. Отмечено, что нарастание концентрации фибриногена в сыворотке крови при обострении ХОБЛ столь стремительно (в 5 раз в течение 24 ч), что риск внезапных тромботических событий на фоне очередного обострения весьма высок как у коморбидных сосудистых пациентов, так и у больных ХОБЛ, неотягощенных соматически. В связи с этим повышение концентрации фибриногена в плазме рассматривается как независимый предиктор декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [28] и один из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза у больных ХОБЛ [29].

Наиболее важным классом биологически активных веществ, оказывающих иммуновоспалительное действие, являются цитокины — класс растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, необходимых для ее развития, функционирования и взаимодействия с другими системами организма. Цитокины образуют общую для организма систему гомеостатической регуляции клеточных функций, посредством которой регулируется характер, глубина и продолжительность воспаления и иммунного ответа организма. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, их действие проявляется на системном уровне. Им свойственна плеiotропность биологического действия, т. е. один и тот же цитокин может действовать на различные клетки-мишени, регулируя их функцию. Также для них характерна взаимозаменяемость биологического действия — несколько разных цитокинов могут давать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью [30]. Эти пептиды классифицируются по их биохимическим и биологическим свойствам, по типам рецепторов, по строению и т.д. По биологическим свойствам их разделяют на интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующие факторы, хемокины, факторы роста [31]. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на 2 группы: провоспалительные — ИЛ-1, 6, 8, ФНО α и противовоспалительные — ИЛ-4, 10, трансформирующий фактор роста β [32, 33]. Именно активации цитокинового звена хронического системного воспаления при ХОБЛ приписывается значительный вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Цитокины дают отрицательный инотропный эффект, стимулируют синтез факторов свертывания, повышают проницаемость капилляров, способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда и участвуют в процессах ремоделирования левого желудочка [34, 35].

ФНО α известен как один из наиболее мощных пролиферативных и провоспалительных медиаторов, модулирующих экспрессию адгезивных молекул, стимулирующих продукцию моноцитами цитокинов и металло-

протеиназ, инициирующий процессы апоптоза. ФНО α связывается со специфическими мембранными рецепторами, которые экспрессируются многими клетками, в том числе кардиомиоцитами и клетками сосудистого эндотелия. Кардиомиоциты самостоятельно способны продуцировать ФНО α при диастолическом напряжении стенки миокарда, причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество производимого цитокина [34]. При воздействии ФНО α на клетки эндотелия происходят изменение электрического потенциала мембраны эндотелиоцита, стимуляция синтеза ИЛ-6, стимуляция фактора активации тромбоцитов и повышение прокоагулянтной активности [30]. В мышечной ткани ФНО α вызывает снижение трансмембранного потенциала клетки, активацию процессов гликогенолиза и гексозного транспорта, усиливает выброс лактата и аминокислот из периферических тканей, происходит активный распад протеинов; в соединительной ткани ФНО α стимулирует синтез ИЛ-6, простагландинов и коллагеназ, выброс фактора роста фибробластов, резорбцию костной ткани и выброс кальция [37]. Воздействуя на клетки мозга, ФНО α стимулирует продукцию простагландинов (следствие — лихорадка), снижение активности глюкозозависимых нейронов гипоталамуса (следствие — анорексия), усиление выброса адренкортикотропного гормона; в печени ФНО α усиливает синтез острофазовых протеинов, снижает синтез альбумина, активирует глюкогонзависимый захват аминокислот, стимулирует липогенез. Известно о значительном увеличении титра ФНО α у больных с тяжелой ХСН и отсутствии такового у пациентов с дисфункцией левого желудочка легкой степени [36], о повышенной продукции ИЛ-6 и 8 при острой СН и ХСН независимо от степени ее тяжести, об увеличенном содержании ИЛ-1 α в крови больных с ХСН I—II ФК в сравнении со здоровыми лицами и о корреляции его уровня с концентрацией предсердной фракции натрийуретического пептида (НУП) и инсулиноподобного фактора роста [37]. Отмечено повышение уровня ФНО α в крови у больных с асимптоматическими формами дисфункции левого желудочка сердца [38].

ИЛ-6 синтезируется различными клетками организма, включая моноциты, лимфоциты, фибробласты и эндотелиоциты, гепатоциты и пр. Среди множества эффектов ИЛ-6 следует отметить его роль в системном воспалении как основного медиатора, стимулирующего выработку белков острой фазы гепатоцитами. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагуляционные реакции. По данным экспериментальных исследований высокий титр ИЛ-6, так же как и ФНО α , способствует ухудшению прогноза результата лечения больных СН [33]. Установлено, что повышение функционального класса СН сопровождается увеличением плазменного пула циркулирующих ИЛ-6 [39]. Выявлена линейная корреляция уровней ИЛ-6 и ФНО α в крови больных с асимптоматической и симптоматической дисфункцией левого желудочка, негативная корреляция их уровней и показателя выживаемости больных с застойной ХСН III—IV ФК. Таким образом, были установлены взаимосвязь биосинтеза ИЛ-6 и ФНО α и то, что концентрация ИЛ-6 в плазме крови является более корректным предиктором выживаемости [37].

К группе гормонов, продуцируемых нейроэндокринными клетками и выполняющих ряд важных функций в системном воспалительном ответе — гормокинов (hormokines), также привлечено внимание в качестве значимых маркеров в период обострения. Прокальци-

тонин представляет собой пептид — предшественник гормона кальцитонина, изучение его уровня показало, что он может быть полезен в качестве маркера бактериальной инфекции, прогноза заболевания, оценки ответа на антибактериальную терапию [40, 41]. Тот факт, что прокальцитонин — единственный маркер, на уровень которого не влияет применение кортикостероидов, делает его полезным для мониторинга эффективности лечения при необходимости совместного использования антибактериальных препаратов и кортикостероидов при обострении ХОБЛ [42]. Представителем гормокинов является адреномедуллин, также обладающий важными иммунологическими, метаболическими свойствами. Повышение уровня предшественника адреномедуллина (проадреномедуллина) у больных с обострением ХОБЛ ассоциировалось с риском летального исхода в течение последующих двух лет [43].

Неоптерин, 2-амино-4-гидрокси-6-птеридин, синтезируемый макрофагами и моноцитами после индукции интерфероном-С, — маркер активации клеточного иммунитета при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями. Его уровень был более высоким у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [44, 45].

Более высокий уровень растворимой формы триггерного рецептора, экспрессированного на миелоидных клетках (sTREM-1), выявленный у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, коррелировал со снижением легочной функции [46].

Маркеры баланса коллагена

НУП, высокий уровень которых ассоциируется с органическим поражением сердца, его гемодинамической перегрузкой и неблагоприятным прогнозом, также становятся предметом изучения у больных ХОБЛ. При этом уровень предсердного НУП был выше у пациентов с обострением ХОБЛ, пневмонией, чем в контрольной группе, но не продемонстрировал корреляции с тяжестью заболевания [47, 48]. В другом исследовании повышенный уровень мозгового НУП ассоциировался с потребностью в интенсивной терапии в период обострения заболевания, но не отражал кратко- и долгосрочный прогноз у больных ХОБЛ [43].

Другие биомаркеры неблагоприятного течения ХОБЛ и ИБС

Традиционно признаком, сопутствующим ХОБЛ, считалось наличие полицитемии (эритроцитоза) как следствие гипоксемии, курения, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вопреки этому недавние исследования показали высокую частоту распространения анемии у больных ХОБЛ [49, 50]. В исследовании S. Cote из 683 амбулаторных больных ХОБЛ анемия была у 17%, в то время как полицитемия — у 6% [51]. Основной причиной анемии у больных ХОБЛ является системное воспаление. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, ослабление ответа костного мозга на действие эритропоэтина [52]. ИЛ-1, 6, ФНО α на уровне межклеточного взаимодействия ингибируют эритропоэтин [53, 54].

Наличие анемии негативно связано с выживаемостью больных ХОБЛ. В исследовании ANTADIR была выявлена обратная ассоциация между уровнем гематокрита и выживаемостью больных ХОБЛ: у больных с гематокритом менее 35% 3-летняя выживаемость со-

ставляла лишь 24%, в то время как у больных с гематокритом 55%—70% [55]. Выявлена ассоциация анемии с выраженностью хакексии у больных ХОБЛ [56]. В свою очередь М. John и соавт. отметили, что 13% пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ без дефицита массы тела имеют высокий уровень эритропоэтина при низких значениях содержания гемоглобина и эритроцитов [57].

По данным исследования CHARM, у 40—50% больных с ХСН выявляется анемия, причем с увеличением тяжести ХСН она становится более выраженной [58]. Содержание эритропоэтина в крови может служить предиктором смертности и сопряжено с частотой госпитализации пациентов с ХСН [59]. У 217 больных с ХСН, наблюдаемых в течение 24 мес, уровень эритропоэтина был эффективным предиктором смертности и частоты повторной госпитализации, независимо от уровня гемоглобина, причем повышение его уровня коррелировало с повышенными уровнями С-РБ и НУП [60].

Количество различных биомаркеров, как уже применяемых в клинике, так и разрабатываемых экспериментально, стремительно растет. При этом исследователи столкнулись с их высокой биологической вариабельностью, не всегда достижимой приемлемой точностью измерения, существованием ассоциации между уровнем циркулирующих маркеров, в основном цитокинов, гендерными, возрастными, этническими различиями и прочими факторами, которые могут оказывать негативное влияние на клиническую интерпретацию полученных данных.

Рассмотренные патологические механизмы ассоциации ИБС и ХОБЛ говорят о взаимно утяжеляющем влиянии данных патологий. Коморбидность вносит неоспоримый вклад в особенности развития и прогрессирования этих заболеваний. Наличие сочетанных соматических заболеваний характерно для большинства терапевтических больных, в то же время наличие сопутствующего заболевания зачастую служит критерием исключения из клинического исследования. Более того, большинство исследований проведены у пациентов в стадиях клинической манифестации болезни (тяжелой стадии ХОБЛ, систолической дисфункции левого желудочка). Нет данных о пациентах с бессимптомным течением ХОБЛ.

Перспектива в оценке коморбидности ХОБЛ лежит в применении многоплановых показателей, использующих клинические параметры в сочетании с новыми высокотехнологичными. Дальнейшие работы требуются для того, чтобы определить возможность использования биомаркеров как мишени для терапевтического воздействия при коморбидных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO World Health Organization Website. Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> по состоянию на 23 марта 2014 г.
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2014. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.
3. Agusti A., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Edwards L.D., Lomas D.A. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
4. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245—57.
5. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204—12.
6. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165—85.
7. Johnston A.K., Mannino D.M., Hagan G.W., Davis K.J., Kiri V.A. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax.* 2008; 63: 599—605.
8. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L., Vestbo J., Jensen J.S. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD.* 2010; 7(1): 5—10.
9. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127 (6): 1952—9.
10. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *Br. Med. J.* 2005; 331(7529): 1379.
11. Boudestein L.C.M., Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W.J., Hoes A.W. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Heart. Fail.* 2009; 11: 1182—8.
12. Lainscak M., Hodosecek L.M., Diingen H.D. et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2009; 121(9—10): 309—13.
13. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 333—9.
14. Holguin F., Folch E., Redd S.C., Mannino D.M. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest.* 2005; 128: 2005—11.
15. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest.* 2005; 128: 2640—6.
16. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., Zvarich M., Wise R.A. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007; 62: 411—5.
17. Han M. K., Agusti A., Calverley P. M. et al. COPD phenotypes. The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598—604.
18. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Caillaud D. et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 531—9.
19. Lacombe A., Prat C., Andreo F., Dominguez J., Biomarkers in the management of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 96—104.
20. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805—12.
21. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003; 107(3): 398—404.
22. Singh P., Hoffmann M., Wolk R. et al. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27(9): 302—7.
23. 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—5.
24. Aksu F., Capan N., Aksu K., Ofluoglu R., Canbakan S., Yavuz B. et al. C-reactive protein levels are raised in stable chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(4): 414—21.
25. 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—53.
26. de Torres J.P., Pinto-Plata V., Casanova C. et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest.* 2008; 133: 1336—43.
27. Thomsen M., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 982—8.
28. Gong H. Jr., Sioutas C., Linn W. S. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient particles in metropolitan. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 2003; 118: 1—36.
29. Valvi D., Mannino D. M., Muellerova H., Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 173—82.
30. Guggilam A., Cardinale J.P., Mariappan N. et al. Central TNF inhibition results in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role for superoxide and nitric oxide. *J. Basic Res. Cardiol.* 2011; 106 (2): 273—86.
31. Каложин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Резанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; 4: 71—9.

- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vecherskiy Yu.Yu., Ryazantsev N.V., Khlapov A.P. The pathogenesis of chronic heart failure: change the dominant paradigm *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2007; 4: 71—9. (in Russian)
32. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3(2): 16—22. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3(2): 16—22. (in Russian)
 33. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л., Серова М.К. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006; 4: 63—70. Vasyuk Y.A., Dudarenko O.P., Yushchuk E.N., Shkol'nik E.L., Serova M.K. Cytokine model of pathogenesis of chronic heart failure and the possibility of a new therapeutic approach in the treatment of decompensated patients. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2006; 4: 63—70. (in Russian)
 34. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010; 15 (4): 331—41.
 35. Hedayat M. et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev*. 2010; 15 (6): 543—62.
 36. Волкова С.Ю. Диагностические возможности ряда нейрогормональных систем в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2008; 1 (45): 25—30. Volkova S.Yu. Diagnostic capabilities of a number of neuroendocrine systems in determining left ventricular systolic dysfunction in patients with CAD and heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2008; 1 (45): 25—30. (in Russian)
 37. Boffa G.M. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide. *J. Cardiovasc. Med*. 2009; 10 (10): 758—64.
 38. Barczyk A. et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117: 1484—92.
 39. Plenz G., Song Z.F., Tjan T.D. et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2001; 3: 415—21.
 40. 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: 9—19.
 41. Becker K.L., Snider R., Nysten E.S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit. Care Med*. 2008; 36: 941—52.
 42. Perren A., Cerutti B., Lepori M. et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection*. 2008; 36: 163—6.
 43. 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: 1088—94.
 44. Berdowska A., Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2001; 26: 319—29.
 45. Takabatake N., Sata M., Abe S. et al. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patients with COPD. *Respir. Med*. 2005; 99: 485—92.
 46. Radsak M.P., Taube C., Haselmayer P. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 is released in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Dev. Immunol*. 2007; 2007: 52040.
 47. Prat C., Lacombe A., Dominguez J. et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J. Infect*. 2007; 55: 400—7.
 48. Muller B., Suess E., Schuetz P. et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J. Intern. Med*. 2006; 260: 568—76.
 49. Portillo K.L., Martinez-Rivera C., Ruiz-Manzano J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? *Int. J. Clin. Pract*. 2013; 67(6): 558—65.
 50. Nowinski A., Kaminski D., Korzybski D., Stoklosa A., Gorecka D. The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2011; 79: 388—96.
 51. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H., Dordelly L.J., Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J*. 2007; 29: 923—9.
 52. Gan W.O., Man S.F.P. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574—80.
 53. Attaran D. et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. *Tanaffos*. 2009; 8 (2): 11—6.
 54. Pat G., Goring C., Goring S.M. Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac*. 2007; 4: 24—8.
 55. Chambellan et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2006; 129 (3): 831.
 56. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2003; 21(2): 347—60.
 57. John M., Hoernig S., Doehner W., Okonko D.D., Witt C., Anker S.D. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127(3): 825—9.
 58. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M.B. et al. CHARM Committees and Investigators Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM). Program. *Circulation*. 2006; 113: 986—94.
 59. Akram K., Pearlman B.L. Congestive heart failure-related anemia and a role for erythropoietin. *Int. J. Cardiol*. 2007; 117: 296—305.
 60. Guo L., Wang A.H., Sun Y.L., Lv L., Xu C. E. Serum erythropoietin level predicts the prognosis of chronic heart failure with or without anemia. *Exp. Ther. Med*. 2013; 6(5): 1327—31.

Поступила 02.04.14
Received 02.04.14