

Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническое значение, ожидания и перспективы (обзор литературы)

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В обзоре рассматривается клиническое значение биологических прогностических маркеров у пациентов с внебольничной пневмонией. Обсуждаются вопросы оценки риска наступления неблагоприятного клинического исхода с помощью мониторинга концентраций в плазме крови С-реактивного протеина, копептина, липополисахаридсвязывающего протеина, адреномедуллина, мозгового и предсердного натрийуретических пептидов и их предшественников, прокальцитонина.

Ключевые слова: пневмония, клинические исходы, прогноз, биологические маркеры.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из важнейших причин смерти во многих странах мира (Niederman M.S. et al., 2001; Mortensen E.M. et al., 2002). Приблизительно 10–20% всех госпитализированных больных с ВП нуждаются в оказании неотложной помощи в условиях реанимационного отделения, а 20–50% из них погибают (Fine M.J. et al., 1996; Kaplan V. et al., 2002).

Несмотря на достаточно четко определенные критерии ВП, в настоящее время существуют определенные сложности с диагностикой этого заболевания и оценкой степени тяжести у детей, пациентов старших возрастных групп, лиц с хроническим obstructивным заболеванием легких (ХОЗЛ), сахарным диабетом, сердечной недостаточностью (СН), а также у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями (Knaus W.A. et al., 1991; Mortensen E.M. et al., 2002; Janssens J.P., Krause K.H., 2004; Lim W.S., 2007; Niederman M.S., 2007). Это имеет большое клиническое значение, поскольку антибиотикотерапия занимает центральное место в стратегии лечения пациентов с ВП, а отказ от ее своевременного назначения тесно ассоциируется с повышением смертности и летальности (Meehan T.P. et al., 1997). С другой стороны, оптимальная продолжительность применения антибиотических лекарственных средств четко не определена и часто зависит от субъективного мнения врача (File T.M. Jr., Mandell L.A., 2003). Действующие клинические рекомендации указывают на то, что наиболее оптимальным периодом антибиотикотерапии может являться курс 7–21 сут, реальная продолжительность которого зависит от тяжести ВП и характера возбудителя (Mandell L.A. et al., 2003; File T.M. Jr., 2004). При этом различные соглашения экспертов часто содержат довольно вариабельные рекомендации, касающиеся оптимальных сроков примене-

ния антибиотиков (Aujesky D., Fine M.J., 2005; Mependez R. et al., 2005), а практикующие врачи склонны обычно к пролонгированию антибиотикотерапии, особенно в когорте пожилых пациентов или больных с коморбидным фоном (Wipf J.E. et al., 1999; Mandell L.A., File T.M. Jr., 2003; Christ-Crain M. et al., 2004).

Кроме того, необходимо отметить, что оптимальная стратегия лечения больных с ВП, в частности, требует мониторингования величины риска, поскольку запоздалая госпитализация по медицинским показаниям негативно сказывается на выживаемости (Niederman M.S. et al., 1998). Так, результатами многочисленных эпидемиологических исследований установлена высокая клиническая значимость оценки тяжести ВП с последующей стратификацией пациентов в группы риска наступления смертельного исхода (Fine M.J. et al., 1997; Lim W.S. et al., 2003; Ewig S. et al., 2004). В этой связи созданные к настоящему времени прогностические шкалы оценки риска больных с ВП призваны минимизировать расходы за счет оптимизации стратегии лечения путем предварительной стратификации в группы риска с исходно предписанным ограничением интенсивности планируемого вмешательства. Чаще всего для этих целей используются шкала оценки тяжести ВП — PSI (Pneumonia Severity Index) и CURB-65 (Confusion, elevated blood Urea nitrogen, elevated Respiratory rate, low systolic or diastolic Blood pressure, and age >65 years), рекомендованные в США и Великобритании соответственно (Fine M.J. et al., 1997; Lim W.S. et al., 2003). Несмотря на то что каждая из рекомендованных шкал оценки является в принципе неплохим инструментом для стратификации больных в группы риска, они далеки от идеальных и должны применяться только как дополнение к клиническим, лабораторным и инструмен-

тальным данным. Более того, каждый из этих методов имеет свои собственные преимущества и недостатки. Так, PSI выглядит предпочтительнее при проведении процедуры идентификации пациентов с ВП низкого риска, но при этом имеет ограниченные возможности в оценке тяжести заболевания в когорте пациентов молодого возраста, а также лиц с коморбидными состояниями (Angus D.C. et al., 2002; Ewig S. et al., 2004). Напротив, CURB-65 является практически идеальным инструментом для идентификации больных с высоким риском наступления смертельного исхода вследствие ВП (Lim W.S. et al., 2003). Однако наиболее серьезным недостатком CURB-65 является практически полное игнорирование вклада в величину суммарного риска коморбидных состояний, имеющих особенно серьезное влияние на прогноз в когорте пациентов старших возрастных групп. Так, в США среди 623 718 пациентов с ВП, леченных по системе Medicare, смертность составила 10,6%, однако наличие сопутствующих заболеваний, пожилой и старческий возраст способствовали повышению этой величины в 2 раза (Kaplan V. et al., 2002). Таким образом, PSI и CURB-65 не способны корректно оценить риск смертельного исхода во всех когортах больных с ВП, поскольку разработаны для идентификации пациентов с низким и высоким риском собственно при исключении влияния на клинические исходы нереспираторных факторов, таких как коморбидные состояния.

A. Capelastegui и соавторы (2006) провели сопоставление чувствительности обоих шкал PSI и CURB-65 у пациентов с ВП, требующих амбулаторного и госпитального лечения. Исследователи выявили, что CURB-65 и его упрощенная версия CRB-65 (Confusion, elevated Respiratory rate, low systolic or diastolic Blood pressure,

and age >65 years) позволяют достаточно корректно оценивать вероятность наступления смертельного исхода в ближайшие 30 сут, необходимость проведения механической вентиляции легких и потребность в госпитализации. Кроме того, критерии CURB-65 хорошо коррелируют с продолжительностью достижения периода клинической стабилизации заболевания, необходимостью пролонгации госпитализации и парентерального введения антибиотиков. По мнению авторов исследования, критерии PSI также хорошо прогнозировали вероятность наступления смертельного исхода, но имели серьезные ограничения в оценке риска оказания неотложной помощи в условиях реанимационного отделения. Вместе с тем, необходимо отметить, что и критерии CURB-65 также оказались недостаточно мощными для реализации последней цели в силу ограниченной прогнозирующей ценности (Ewig S. et al., 2004; Capelastegui A. et al., 2006). Однако в анализ клинических исходов, проведенный A. Capelastegui и соавторами (2006), были включены данные о терминальных пациентах, получавших монотерапию фторхинолонами или бета-лактамами антибиотиками, что, по мнению ряда экспертов, могло повлиять на величину госпитальной смертности (Brown R.B. et al., 2003; Leroy O. et al., 2005). При этом предшествующая оценка риска по критериям PSI и CURB-65 не была проведена.

Существуют и другие исследования, целью которых явилось сопоставление прогнозирующей ценности критериев PSI и CURB-65. Установлено, что преимуществами CURB-65 перед PSI является относительная простота подсчета величины риска (Kaplan V. et al., 2002). С другой стороны, PSI, в отличие от CURB-65, имеет тесную зависимость от возраста пациента и наличия коморбидных состояний, но при этом не является реальной мерой тяжести ВП. Оказалось, что низкие значения шкалы PSI возможны у пациентов молодого возраста с тяжелой ВП без коморбидных состояний. Так, в некоторых эпидемиологических исследованиях установлено, что у 27–37% пациентов, госпитализированных по неотложным показаниям в отделения реанимации, был I–III класс по критериям PSI (Angus D.C. et al., 2002; Ewig S. et al., 2004). Эти данные свидетельствуют о том, что критерии PSI могут достаточно хорошо отражать риск наступления смертельного исхода, но при этом имеют ограниченную прогностическую ценность для риска госпитализации и потребности в лечении в реанимационном отделении.

Подобные результаты получены в исследовании D. Aujesky и соавторов (2005). Авторы установили, что критерии PSI по сравнению с CURB-65 обладают большей прогнозирующей ценностью в отношении наступления смертельного исхода у пациентов с ВП низкого риска. Так, у 68% из 3181 госпитализированных больных с ВП был I–III класс по PSI (низкий риск) и показатель смертности 1,4%, тогда как 61% пациентов были идентифицированы как больные низкого риска по критериям

CURB-65 с уровнем смертности 1,7%. Таким образом, у пациентов с ВП критерии PSI позволяют избежать переоценки существующего риска наступления смертельного исхода.

Тем не менее, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что критерии CURB-65 имеют преимущества перед PSI по способности верификации именно больных с ВП высокого риска (Niedermaier M.S. et al., 1998; Angus D.C. et al., 2002; Lim W.S. et al., 2003; Ewig S. et al., 2004), в том числе в когортах лиц с первичным (Feldman C. et al., 2005) и вторичным иммунодефицитом (Laterre P.F. et al., 2005).

Необходимо помнить и о том, что существенным ограничением для обеих систем оценки риска являются так называемые социальные показания для госпитализации (Goss C.H. et al., 2003). Вовсюком случае, существующий алгоритм оценки риска демонстрирует наивысшую прогностическую ценность при проведении научных исследований и отмечаются серьезные трудности в его применении в реальной рутинной клинической практике.

В этой связи большое внимание уделяется мониторингованию биологических маркеров инфекционного процесса — от носительно новому направлению в диагностике ВП, а также оценке риска наступления неблагоприятного клинического исхода и эффективности проводимого лечения (Müller B., 2005; Christ-Crain M., Müller B., 2005). Предполагается, что этот подход позволит преодолеть естественные ограничения систем оценки риска, основанных на антропометрических, анамнестических, клинических и лабораторных данных. В настоящее время в биологическом маркере относят C-реактивный протеин (CRP), копептин (CT-proAVP — C-terminal pro-atrial vasopressin), кальцитонин и его предшественники (прокальцитонин), адренomedуллин и проадренomedуллин, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), среднерегионарный предшественник предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP — midregional pro-atrial natriuretic peptide), мозговой натрийуретический пептид (Jochberger S. et al., 2006; Masía M. et al., 2007; Stolz D. et al., 2007; Neuhold S. et al., 2008; Stolz D. et al., 2008). Настоящий обзор посвящен обсуждению клинического и прогностического значения ряда биологических маркеров в диагностике ВП и выбора оптимальной продолжительности антибиотикотерапии.

С-реактивный протеин

CRP как реактант острой фазы имеет важное значение в оценке активности воспалительного процесса независимо от его локализации (Stolz D. et al., 2007). Основным индуктором продукции CRP гепатоцитами является ИЛ-2, в этой связи содержание последнего может довольно точно соотноситься с уровнем CRP в плазме крови. Предполагалось, что оценка интенсивности системной воспалительной реакции может рассматриваться как весьма при-

влекательный способ прогнозирования тяжести и исхода различных инфекционных заболеваний, в том числе и ВП (Dremiszov T. et al., 2006). Основной привлекательной стороной этого теста являлась его низкая стоимость и хорошая воспроизводимость. Однако специально созданные критерии оценки риска клинических исходов ВП превосходили CRP по своей прогностической ценности (Buising K.L. et al., 2006). Существовали попытки использования мониторингования концентрации CRP в плазме крови для оценки продолжительности антибиотикотерапии у пациентов с ВП. Однако содержание CRP в плазме крови как критерий прекращения терапии с помощью антибиотических лекарственных средств отличалось низкой степенью надежности (Müller B. et al., 2002; Christ-Crain M., Müller B., 2005). Таким образом, рутинное использование CRP в качестве маркера риска ВП в настоящее время не рекомендовано.

Копептин

В физиологических условиях аргининвазопрессин (АВП) играет ключевую роль в регуляции водно-солевого гомеостаза (Morgenthaler N.G. et al., 2006) и обладает вазодилатирующими свойствами. Установлено, что при инфекционных заболеваниях концентрация АВП в плазме крови значительно повышается и тесно ассоциируется с вероятностью наступления неблагоприятного клинического исхода (Jochberger S. et al., 2006). Вместе с тем, нестабильность молекулы АВП представляет существенную сложность для проведения точной оценки его концентрации, особенно в условиях рутинной лабораторной практики (Buckley M.G. et al., 1999). В этой связи об уровне АВП судят по плазменной концентрации копептина, представляющего собой гликопептидный C-концевой фрагмент предшественника АВП (CT-proAVP) (Morgenthaler N.G. et al., 2006). Корреляция между содержанием копептина и АВП в плазме крови составляет 0,78 ($p < 0,0001$) (Morgenthaler N.G. et al., 2006). У здоровых лиц копептин устойчиво детектируется в плазме крови в 97,5% случаев (медиана=4,2 пмоль/л; 95% доверительный интервал (ДИ)=1–13,8 пмоль/л) благодаря его длинноцепочечной молекуле (de Bree F.M., Burbach J.P., 1998). При этом концентрация гликопептида не зависит от возраста пациентов, у мужчин выше, чем у женщин, а также повышается после физической нагрузки, употребления пищи или воды (Szinnai G. et al., 2007). У больных с документированным сепсисом содержание копептина в плазме крови достоверно выше ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц (медиана=79,5 пмоль/л; 95% ДИ=10,6–228,0 пмоль/л). Кроме того, существуют данные об увеличении плазменного пула копептина у больных с АГ (Preibisz J.J. et al., 1983), тяжелой СН (Goldsmith S.R., Gheorghiadu M., 2002), а также у лиц, находящихся в критическом состоянии (Asfar P. et al., 2006).

В условиях проспективного обсервационного исследования 173 пациентов с ВП концентрация копептина в плазме

крови (медиана=8,20 пмоль/л; 95% ДИ=5,3–16,8 пмоль/л) устойчиво коррелировала с индексом PSI ($r=0,44$, $p<0,0001$). При этом в когорте умерших больных его содержание было достоверно выше, чем у выживших пациентов (24,9 против 8,1 пмоль/л; $p=0,03$ соответственно) (Masiá M. et al., 2007). Вместе с тем, авторы исследования не получили доказательств существования высокой прогностической ценности элевации концентрации копептина в плазме крови ($>18,9$ пмоль/л) в отношении риска наступления смертельного исхода у больных с ВП. В целом необходимо отметить, что существующие к настоящему времени данные в отношении прогностического значения копептина у пациентов с ВП ограничены, а его роль продолжает активно изучаться (Díaz L.A. et al., 2008).

Мозговой натрийуретический пептид

Прогностическое значение элевации мозгового натрийуретического пептида (МНУП) установлено для пациентов с СН (von Haehling S. et al., 2007), острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (Khan S.Q. et al., 2008), а также у больных с сепсисом (Brueckmann M. et al., 2005). Учитывая ограниченность критериев PSI и CRB-65 (Valencia M. et al., 2007), полагают, что у пациентов с ВП и сопутствующими заболеваниями именно этот маркер может явиться определяющим при оценке индивидуального риска наступления неблагоприятных клинических событий (Stolz D. et al., 2008). С другой стороны, специфичность элевации МНУП у пациентов с ВП низкого риска уступает стандартным критериям PSI. Тем не менее, мониторинг МНУП выглядит обещающе для оценки риска клинических исходов у больных с ВП и коморбидными состояниями, особенно СН, ИБС и ХОЗЛ (Dickey D.M. et al., 2008).

Среднерегионарный предшественник предсердного натрийуретического пептида

Прогностическая роль предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) уже хорошо установлена для многих кардиоваскулярных заболеваний (Sagnella G.A., 1998; Potter L.R., 2006). Кроме того, элевация плазменной концентрации ПНУП и концевых фрагментов его молекулы была верифицирована у пациентов с сепсисом и тесно ассоциировалась с манифестацией дисфункции миокарда и СН (Hoffmann U. et al., 2005; Coletta A.P. et al., 2008).

В последнее время при оценке риска поступления в реанимационное отделение пациентов с сепсисом, проведенной по системе APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), используется плазменный уровень ПНУП и одного из среднерегионарных фрагментов его

предшественника — MR-proANP (midregional pro-atrial natriuretic peptide — среднерегионарный предшественник предсердного натрийуретического пептида) (Morgenthaler N.G. et al., 2005). Однако прогностическая роль последнего у больных с ВП изучается сравнительно недавно (Müller B. et al., 2006; Masiá M. et al., 2007). Так, в исследовании M. Masiá и соавторов (2007) установлено, что концентрация MR-proANP в плазме крови достоверно выше, чем у здоровых лиц (медиана=73,6 пмоль/л; 95% ДИ=44,6–144,0 пмоль/л) и хорошо коррелирует с прогностическим индексом ВП по шкале PSI ($r=0,68$; $p<0,0001$). Авторы продемонстрировали, что концентрация MR-proANP, превышающая 227 пмоль/л, может быть использована в качестве точки разделения (cutoff value) для диагностики высокого риска наступления смертельного исхода (чувствительность=71,4%; 95% ДИ=29,3–95,5%, специфичность=91%; 85,5–94,9%, позитивная прогностическая ценность=25%, негативная прогностическая ценность=98,7%). По данным R. Seligman и соавторов (2008) у пациентов с пневмонией, осложненной сепсисом, содержание MR-proANP в плазме крови прогрессивно возрастает и тесно коррелирует с вероятностью наступлением смертельного исхода. Так, при проведении пошагового корреляционного анализа оказалось, что среди других факторов неблагоприятного прогноза пневмонии (возраст, пол, критерии APACHE II, концентрация креатинина в плазме крови) только содержание MR-proANP сохраняло свое высокое прогностическое значение (относительный риск (OR)=2,35; 95% ДИ=1,05–5,26 и OR=3,76; 95% ДИ=1,39–10,18 в 1-е и 4-е сутки заболевания соответственно). В популяционном исследовании, проведенном C. Prati и соавторами (2007) с привлечением 300 пациентов с ВП, установлено, что концентрация MR-proANP в плазме крови повышалась пропорционально тяжести ВП, а также тесно ассоциировалась с индексами PSI и CURB-65. Авторы выявили, что содержание MR-proANP в плазме крови было достоверно выше ($p<0,0001$) у пациентов с высокими классами риска по PSI (IV–V класс) по сравнению с больными низкого риска (I–III класс), а также в когорте умерших больных по сравнению с выжившими пациентами ($p=0,029$) соответственно. Причем исследователи не выявили взаимосвязи между концентрацией MR-proANP, этиологической природой пневмонии и выраженностью рентгенологических изменений. Это позволило авторам испытания прийти к заключению о том, что содержание MR-proANP может в некоторой степени отражать величину индивидуального риска наступления неблагоприятного прогноза. Подобные данные получены и другими авторами (Müller B. et al., 2006).

Существуют данные и о том, что позитивная прогностическая ценность элевации MR-proANP в отношении ухудшения тотальной сократительной способности миокарда (Elmas E. et al., 2008) и наступления кардиоваскулярной смерти более

значительна, чем у МНУП (Gegenhuber A. et al., 2006; von Haehling S. et al., 2007; Heise G. et al., 2008; Khan S.Q. et al., 2008), что может иметь серьезное клиническое значение у пациентов с ВП с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями, независимо от их возраста.

Таким образом, мониторинг концентрации MR-proANP в плазме крови выглядит весьма перспективным в отношении дополнительной оценки индивидуального риска возникновения неблагоприятных клинических событий у пациентов с ВП.

Липополисахарид-связывающий белок и маркеры цитокиновой активации

Традиционно, концентрация липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПСП) в плазме крови рассматривалась в качестве маркера бактериальной этиологии ВП (Masiá M. et al., 2004), а элевация ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α — как отражение интенсивности системной воспалительной реакции. Синтез ЛПСП осуществляется в гепатоцитах после индукции ИЛ-1 и ИЛ-6. Основная физиологическая роль ЛПСП заключается в трансформации молекулы эндотоксина для представления ее на поверхность CD14 (Tobias P.S. et al., 1986), что приводит к продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО- α . Нормальный уровень ЛПСП в крови составляет 2,0–15,2 мг/л и варьирует с возрастом (Masiá M. et al., 2004). Высокую концентрацию ЛПСП в плазме крови обычно выявляют у пациентов с сепсисом, вызванным грамположительными или грамотрицательными бактериями (Opal S.M. et al., 1999; Blairon L. et al., 2003), а также инфекционно-токсическим шоком (Zweiginger J. et al., 2001), причем снижение уровня ЛПСП ассоциируется с ухудшением клинических исходов (Opal S.M. et al., 1999). Установлено, что у пациентов с благоприятным течением ВП содержание ЛПСП в плазме крови не эволюирует вообще или повышается незначительно (Masiá M. et al., 2004). Вместе с тем, существуют доказательства того факта, что на величину концентрации ЛПСП в плазме крови большее влияние оказывает этиологическая природа ВП (в основном атипичные микроорганизмы) (Masiá M. et al., 2004). Так, уровень ЛПСП <14 мг/л позволяет с высокой вероятностью предположить наличие атипичной пневмонии (чувствительность — 59%, специфичность — 90%). Вместе с тем, значение ЛПСП и продуктов активации цитокиновой сети в прогнозировании клинических исходов у пациентов с ВП до конца не изучено и продолжает уточняться, хотя многие исследователи скептически относятся к такой возможности (Ewig S. et al., 2004; Mandell L., 2005; Dremiszov T. et al., 2006; Ewig S. et al., 2006).

Адреномедуллин

Адреномедуллин является пептидом с выраженными диуретическими, метаболическими, иммуномодулирующими

и вазодилатирующими свойствами (Christ-Crain M. et al., 2006). Предпринимались попытки мониторинга его концентрации в плазме крови, поскольку установлен факт ее существенного повышения у пациентов с СН, терминальной почечной недостаточностью и ВП (Christ-Crain M. et al., 2006; Dieplinger V. et al., 2008). Однако в силу сложности лабораторной верификации адреномедулина из-за высокой нестабильности его содержания в образцах плазмы крови в настоящее время чаще используют оценку уровня предшественника проадреномедулина (MR-proADM — midregional pro-adrenomedullin). Для последнего установлена высокая корреляция с критериями шкалы ВП PSI (Christ-Crain M. et al., 2006), величиной скорости клубочковой фильтрации, а также концентрации в плазме крови MR-proANP и копептина (Dieplinger V. et al., 2008). Вместе с тем, остаются достаточно значительные сомнения, касающиеся самостоятельной роли адреномедулина в качестве маркера высокого риска наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ВП, хотя перспективы использования последнего в когорте лиц с коморбидными состояниями выглядят привлекательно (Capelastegui A. et al., 2006).

Прокальцитонин

Установлено, что плазменная концентрация предшественников кальцитонина, включая прокальцитонин, часто существенно повышается при различных бактериальных инфекционных заболеваниях (Müller B. et al., 2000; Becker K.L. et al., 2004). Последний рассматривается как неспецифический медиатор (hormokine), экспрессия которого может быть опосредована классическими нейрогуморальными механизмами или альтернативным цитокин-опосредованным путем (Müller B. et al., 2001; Linscheid P. et al., 2004). Секреция прокальцитонина может быть индуцирована непосредственно бактериальным эндотоксином (в основном липополисахаридами бактериальной стенки), а также ассоциироваться с продукцией ряда гуморальных факторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α (Linscheid P. et al., 2003). Существуют данные о том, что продукция прокальцитонина может являться атрибутом индуцированной вирусами цитокиновой активации, в частности обусловленной секрецией эндогенного интерферона (Linscheid P. et al., 2004; Christ-Crain M., Müller B., 2005). В экспериментальных условиях установлено, что прокальцитонин можно рассматривать как центральное звено, модулирующее напряженность иммунологических механизмов и обеспечивающее выживаемость при септическом шоке (Becker K.L. et al., 1994; Nylen E.S. et al., 1998; Wagner K.E. et al., 2002).

В ряде современных клинических рекомендаций концентрация прокальцитонина в плазме крови представляется как весьма валидный и чувствительный маркер безопасного прекращения приема антибиотиков при различных инфекционных заболеваниях, в том числе и пневмонии

(Christ-Crain M. et al., 2004). Необходимо отметить, что в большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) пациенты с ВП и величиной PSI >130 баллов получали антибиотикотерапию на протяжении 5–10 сут (Schrag S.J. et al., 2001; Dunbar L.M. et al., 2003), реже — 3–5 сут (преимущественно это касается длительно действующих макролидов — азитромицина) (O'Doherty B., Muller O., 1998; Dellamonica P., 2002), тогда как действующие клинические рекомендации настаивают на 7–10-дневном курсе приема этих лекарственных средств (Mandell L.A. et al., 2003; File T.M. Jr., 2004). Причем у пациентов с I–III классом по PSI (низкий риск) оптимальной продолжительностью приема антибиотиков считается 4–5 сут, последний часто пролонгируется, особенно при госпитализации по социальным показаниям (McCaig L.F., Hughes J.M., 1995; Mandell L.A., File T.M. Jr., 2003; Dancer S.J., 2004; Goossens H. et al., 2005). Предполагается, что мониторинг содержания прокальцитонина в плазме крови может предоставить прогностически важную для пациента информацию, особенно касающуюся своевременности отмены антибиотикотерапии (Harbarth S. et al., 2001).

Кроме того, установлено, что снижение уровня прокальцитонина ассоциируется с благоприятным клиническим исходом ВП в ближайшие сутки после проведения исследования (Becker K.L. et al., 2004). В ходе проведения нескольких РКИ показано, что концентрация прокальцитонина в плазме крови хорошо коррелирует с тяжестью пневмонии, оцененной по традиционным шкалам, продолжительностью антибиотикотерапии, а также вероятностью наступления неблагоприятного исхода (Christ-Crain M. et al., 2005a; b). Так, M. Christ-Crain и соавторы (2006) на основании обследования 302 пациентов с ВП пришли к заключению о том, что мониторинг концентрации прокальцитонина в плазме крови позволяет прогнозировать тяжесть течения ВП, а также способствует оптимизации продолжительности антибиотикотерапии, минимизируя риски, связанные с несвоевременной отменой антибиотических лекарственных средств. По данным исследования CAPNETZ (Krüger S. et al., 2008) концентрация прокальцитонина в плазме крови хорошо ассоциируется с риском наступления смертельного исхода, оцененного по критериям CRB-65.

Можно согласиться с мнением ряда исследователей о том, что мониторинг плазменного пула позволяет более корректно решать вопросы, касающиеся продолжительности применения антибиотиков и оценки риска в когорте пациентов с ВП при отсутствии гипертермии и верификации точной этиологической природы заболевания (Christ-Crain M. et al., 2004), поскольку в этих условиях именно концентрация прокальцитонина в наибольшей мере является отражением реальной тяжести ВП (Hug B., Rossi M., 2001; Christ-Crain M. et al., 2004; File T.M. Jr. et al., 2004; Carratalà J. et al., 2005). Неоднозначность

клинических признаков для верификации индивидуального риска и низкая частота позитивных результатов культурологических исследований диктуют необходимость использования суррогатных маркеров как минимум для оценки необходимости прекращения антибиотикотерапии (Hug B., Rossi M., 2001). С другой стороны, у многих пациентов с ВП пролонгирование антибиотикотерапии часто объясняется тяжестью состояния, что не противоречит клиническим рекомендациям (Musher D.M. et al., 2000; Tan M.J. et al., 2000; Arancibia F. et al., 2002). Таким образом, оценка концентрации прокальцитонина в плазме крови может явиться дополнительным мощным инструментом для оптимизации продолжительности антибиотикотерапии.

Еще одним аспектом рассматриваемой проблемы является своевременность назначения антибиотиков пациентам с ВП, что позволяет существенным образом снизить смертность (Meehan T.P. et al., 1997). В этой связи превентивное применение антибиотических лекарственных средств в когорте лиц с подозрением в отношении ВП рассматривается как попытка реверсировать вероятность наступления неблагоприятного исхода при потенциально угрожающей жизни ситуации (Genné D. et al., 2003). Однако и частота обоснованного использования антибиотиков при этом может снижаться. Так, в исследовании M. Christ-Crain и соавторов (2004) показано, что у 15% пациентов с подозрением на ВП решение о назначении антибиотиков было основано на клинических данных, хотя низкий уровень прокальцитонина в плазме крови указывал на высокую вероятность отсутствия инфекционного процесса. Подобные ситуации достаточно часто возникают при верификации инфильтративных процессов в легких после проведения рентгенологического исследования, что однозначно расценивается как подтверждение пневмонии, даже несмотря на возможное наличие низкого уровня прокальцитонина в плазме крови. Особенно часто это происходит у пациентов с СН, тромбозом ветвей легочной артерии, опухолевыми новообразованиями легких (O'Donnell W.J. et al., 2004). Принято считать, что содержание прокальцитонина в плазме крови >0,25 мкг/л позволяет с высокой степенью вероятности предположить наличие ВП, а уровень нейрогормона, превышающий 0,5 мкг/л, подтверждает это предположение. Кроме того, оказалось, что использование оценки концентрации прокальцитонина в плазме крови позволяет более точно верифицировать диагноз сепсиса (Harbarth S. et al., 2001; Christ-Crain M., Müller B., 2005), причем специфичность этого маркера была существенно выше, чем концентрация СРП и некоторых цитокинов (Müller B. et al., 2000; Simon L. et al., 2004). Необходимо отметить, что в этой когорте пациентов уровень циркулирующего прокальцитонина негативно коррелирует с маркерами системной воспалительной активации и вероятностью наступления неблагоприятного клинического исхода (Luyt C.E. et al.,

2005). В этой связи в 2005 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) рекомендовала оценку концентрации прокальцитонина в плазме крови как прогностического маркера у пациентов с сепсисом (Müller B. et al., 2004; Christ-Crain M., Müller B., 2005). Вместе с тем, многие исследователи полагают, что вряд ли удастся свести оценку индивидуального риска к единственному суррогатному маркеру (Briel M. et al., 2005), поскольку инфекционный процесс основывается на достаточно сложных взаимоотношениях между иммунной системой человека, вирулентностью возбудителя и кинетическими характеристиками эндотоксина (Christ-Crain M. et al., 2004; Christ-Crain M., Müller B., 2005). Тем более, что при бактериальных инфекциях плазменный пул прокальцитонина может быть чрезвычайно вариабельным (Briel M. et al., 2005). Вместе с тем, без сомнения, мониторинг последнего действительно может помочь при диагностике локализованных процессов, таких как инкапсулированная эмпиема, абсцессы легких и, собственно, пневмония (Menéndez R. et al., 2004). Необходимо продолжить исследования в этом направлении для уточнения перспектив использования уровня прокальцитонина не только для оценки риска больных с ВП, но и в качестве диагностического маркера наличия инфекционного процесса.

Сопоставление прогнозирующей ценности наступления неблагоприятного исхода или госпитализации различных биомаркеров у пациентов с ВП

Учитывая достаточно большое количество тестируемых в клинических условиях биологических маркеров риска наступления неблагоприятных клинических событий у пациентов с ВП, определенный интерес представляет сопоставление их прогностической ценности. Так, по мнению M. Masiá и соавторов (2007) MR-proANP, прокальцитонин и копептин могут оказать существенную помощь в оценке вероятности выживания пациентов с ВП. Вместе с тем, при проведении мультивариантного анализа, включающего критерии PSI, концентрации СРП, копептина, прокальцитонина и MR-proANP, оказалось, что только копептин можно рассматривать в качестве независимого предиктора наступления смертельного исхода (отношение шансов=1,05, 95% ДИ=1,01–1,09; $p=0,007$).

В условиях проспективного обсервационного исследования V. Müller и соавторы (2006) установили, что фактически любой воспалительный процесс, локализованный в респираторной системе, в том числе и документированная пневмония, ассоциируется с повышением концентрации MR-proANP в плазме крови выше уровня у здоровых лиц (138,0 пмоль/л (95% ДИ=74,1–279,0) против 72,7 пмоль/л (95%

ДИ=62,5–89,5); $p<0,001$). Однако в когорте больных с ВП концентрация этого пептида наиболее высокая. Исследователи отметили, что именно содержание MR-proANP, в отличие от СРП, хорошо коррелирует с тяжестью ВП, критериями PSI ($p<0,001$). Авторы подтвердили существование значительной статистической разницы в концентрации MR-proANP в группах умерших и выживших пациентов (293,0 пмоль/л (95% ДИ=154,0–633,0 пмоль/л) по сравнению 129,0 пмоль/л (95% ДИ=71,4–255,0 пмоль/л) соответственно; $p<0,001$). При проведении ROC (receiver operating characteristic)-анализа оказалось, что прогнозирующая ценность в отношении вероятности выживания (оцененная как площадь под кривой ROC (AUC)) для MR-proANP (AUC=0,69) была сопоставима для таковой у критериев PSI (AUC=0,74; $p=0,31$) и наибольшей среди всех биомаркеров, тогда как этот показатель для прокальцитонина составил 0,57 ($p=0,08$), а для СРП — 0,52 ($p=0,02$). Исследователи пришли к заключению, что оценка концентрации MR-proANP в плазме крови позволяет с большей степенью вероятности строить индивидуальный прогноз для больных с ВП.

A. Gegenhuber и соавторы (2007) проанализировали одногодичную прогностическую ценность элевации МНУП, MR-proANP, MR-proADM и копептина в плазме крови в отношении госпитальной смертности вследствие острой СН. Анализ полученных данных показал, что прогностическая ценность для МНУП (0,716; 95% ДИ=0,633–0,790), MR-proANP (0,725; 95% ДИ=0,642–0,798), MR-proADM (0,708; 95% ДИ=0,624–0,782), и копептина (0,688; 95% ДИ=0,603–0,764) была достаточно высока и сопоставима между собой. Авторы полагают, что полученные ими данные могут повлиять на принятие решения об оценке риска у пациентов с ВП с сопутствующими коморбидными состояниями.

В заключение необходимо отметить, что в реальной клинической практике существует опасность недооценки тяжести состояния пациента с ВП при использовании стандартных критериев PORT, PSI, APACHE II и CRB-65. В связи с этим попытки индивидуализировать этот подход за счет внедрения биологического маркера представляются более чем обоснованными. К настоящему времени только мониторинг концентрации прокальцитонина в плазме крови рекомендован для рутинной клинической практики, хотя прогностическая ценность копептина и, особенно MR-proANP, может быть даже выше. Наиболее актуальным новым подходом представляется в когортах больных пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с коморбидными состояниями, в том числе и иммунодефицитом, когда оценка риска по стандартным шкалам связана со значительными трудностями. Тем не менее, вероятно, необходимо продолжить изучение перспектив использования биологических маркеров неблагоприятных клинических исходов ВП, хотя их ценность, без сомнения, достаточно определена.

Литература

- Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky S. et al. (2002) Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of the American and British Thoracic Society criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166(5): 717–723.
- Arancibia F., Bauer T.T., Ewig S. et al. (2002) Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch. Intern. Med.*, 162(16): 1849–1858.
- Asfar P., Hauser B., Radermacher P., Matejovic M. (2006) Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit. Care Clin.*, 22(1): 131–149.
- Aujesky D., Auble T.E., Yealy D.M. et al. (2005) Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.*, 118(4): 384–392.
- Aujesky D., Fine M.J. (2005) Does guideline adherence for empiric antibiotic therapy reduce mortality in community-acquired pneumonia? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6): 655–656.
- Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. (2004) Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89(4): 1512–1525.
- Blairon L., Wittebole X., Laterre P.F. (2003) Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J. Infect. Dis.*, 187(2): 287–291.
- Briel M., Christ-Crain M., Young J. et al. (2005) Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]. *BMC Fam. Pract.*, 6: 34.
- Brown R.B., Iannini P., Gross P., Kunkel M. (2003) Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest*, 123(5): 1503–1511.
- Brucekmann M., Huhle G., Lang S. et al. (2005) Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*, 112(4): 527–534.
- Buckley M.G., Marcus N.J., Yacoub M.H. (1999) Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin. Sci. (Lond.)*, 97(6): 689–695.
- Buising K.L., Thursky K.A., Black J.F. et al. (2006) A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax*, 61(5): 419–424.
- Capelastegui A., España P.P., Quintana J.M. et al. (2006) Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur. Resp. J.*, 27(1): 151–157.
- Carratalà J., Fernández-Sabé N., Ortega L. et al. (2005) Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann. Intern. Med.*, 142(3): 165–172.
- Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363(9409): 600–607.
- Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D. et al. (2006) Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit. Care*, 10(3): R96.
- Christ-Crain M., Müller B. (2005) Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? *Swiss Med. Wkly*, 135(31–32): 451–460.
- Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. (2005a) Procalcitonin guidance shortens antibiotic treatment in community-acquired pneumonia with

- similar outcome: the ProCAP study. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2: A798.
- Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al.** (2005b) Procalcitonin guidance significantly reduces antibiotic duration in community-acquired pneumonia. Presented at the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, DC, December 16–19, 2005.
- Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al.** (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 174(1): 84–93.
- Coletta A.P., Cullington D., Clark A.L., Cleland J.G.** (2008) Clinical trials update from European Society of Cardiology meeting 2008: TIME-CHF, BACH, BEAUTIFUL, GISSI-HF, and HOME-HF. *Eur. J. Heart Fail.*, 10(12): 1264–1267.
- Dancer S.J.** (2004) How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. *Lancet Infect. Dis.*, 4(10): 611–619.
- de Bree F.M., Burbach J.P.** (1998) Structure-function relationship of the vasopressin prohormone domains. *Cell Mol. Neurobiol.*, 18(2): 173–191.
- Dellamonica P.** (2002) Preventing the risk of emergence of bacterial resistance associated with antibiotic therapy: what role for pharmacokinetic and pharmacodynamic data? *J. Antimicrob. Chemother.*, 50(4): 614–615.
- Diaz L.A., Mortensen E.M., Anzueto A., Restrepo M.I.** (2008) Novel targets in the management of pneumonia. *Ther. Adv. Resp. Dis.*, 2(6): 387–400.
- Dickey D.M., Burnett J.C. Jr., Potter L.R.** (2008) Novel bifunctional natriuretic peptides as potential therapeutics. *J. Biol. Chem.*, 283(50): 35003–35009.
- Dieplinger B., Mueller T., Kollerits B. et al.** (2008) Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD Study. *Kidney Int.*, 75(4): 408–414.
- Dremsizov T., Clermont G., Kellum J.A. et al.** (2006) Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*, 129(4): 968–978.
- Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al.** (2003) High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.*, 37(6): 752–760.
- Elmas E., Brueckmann M., Lang S. et al.** (2008) Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a useful indicator for the detection of impaired left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.*, 128(2): 244–249.
- Ewig S., de Roux A., Bauer T. et al.** (2004) Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax*, 59(5): 421–427.
- Ewig S., Torres A., Woodhead M.** (2006) Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur. Respir. J.*, 27(1): 6–8.
- Feldman C., Richards G., Klugman K.P., Yu V.** (2005) CURB-65 clinical prediction rule in invasive pneumococcal disease (IPD). *Eur. Respir. J.*, 26: 663S.
- File T.M. Jr, Lode H., Kurz H. et al.** (2004) Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48(9): 3323–3331.
- File T.M. Jr.** (2004) Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 39(Suppl. 3): S159–S164.
- File T.M. Jr., Mandell L.A.** (2003) What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin. Infect. Dis.*, 36(4): 396–398.
- Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al.** (1997) A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 336(4): 243–250.
- Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al.** (1996) Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*, 275(2): 134–141.
- Gegenhuber A., Struck J., Dieplinger B. et al.** (2007) Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J. Card. Fail.*, 13(1): 42–49.
- Gegenhuber A., Struck J., Poelz W. et al.** (2006) Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem.* 52(5): 827–831.
- Genné D., Kaiser L., Kinge T.N., Lew D.** (2003) Community-acquired pneumonia: causes of treatment failure in patients enrolled in clinical trials. *Clin. Microbiol. Infect.*, 9(9): 949–954.
- Goldsmith S.R., Gheorghide M.** (2002) Vasopressin antagonism in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46(10): 1785–1791.
- Goossens H., Ferech M., VanderStichele R., Elseviers M.; ESAC Project Group** (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 365(9459): 579–587.
- Goss C.H., Rubenfeld G.D., Park D.R. et al.** (2003) Cost and incidence of social comorbidities in low-risk patients with community-acquired pneumonia admitted to a public hospital. *Chest*, 124(6): 2148–2155.
- Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C. et al.** (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164: 396–402.
- Heise G., Lemmer J., Weng Y. et al.** (2008) Biomarker responses during mid-term mechanical cardiac support in children. *J. Heart Lung Transplant.*, 27(2): 150–157.
- Hoffmann U., Brueckmann M., Bertsch T. et al.** (2005) Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin. Lab.*, 51(7–8): 373–379.
- Hug B., Rossi M.** (2001) A year's review of bacterial pneumonia at the central hospital of Lucerne, Switzerland. *Swiss. Med. Wkly*, 131(47–48): 687–692.
- Janssens J.P., Krause K.H.** (2004) Pneumonia in the very old. *Lancet Infect. Dis.*, 4(2): 112–124.
- Jochberger S., Morgenthaler N.G., Mayr V.D. et al.** (2006) Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91(11): 4381–4386.
- Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al.** (2002) Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165(6): 766–772.
- Khan S.Q., Dhillon O., Kelly D. et al.** (2008) Plasma N-terminal B-Type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51(19): 1857–1864.
- Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al.** (1991) The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 100(6): 1619–1636.
- Krüger S., Ewig S., Marre R. et al.; CAPNETZ Study Group** (2008) Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur. Respir. J.*, 31(2): 349–355.
- Latterre P.F., Garber G., Levy H. et al.; PROWESS Clinical Evaluation Committee** (2005) Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit. Care Med.*, 33(5): 952–961.
- Leroy O., Saux P., Bédos J.P., Caulin E.** (2005) Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest*, 128(1): 172–183.
- Lim W.S.** (2007) Severity assessment in community-acquired pneumonia: moving on. *Thorax*, 62(4): 287–288.
- Lim W.S., van der Erden M.M., Laing R. et al.** (2003) Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 58(5): 377–382.
- Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S. et al.** (2003) In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*, 144(12): 5578–5584.
- Linscheid P., Seboek D., Schaefer D.J. et al.** (2004) Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit. Care Med.*, 32(2): 1715–1721.
- Luyt C.E., Guérin V., Combes A. et al.** (2005) Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171(1): 48–53.
- Mandell L.** (2005) Decisions about treating community-acquired pneumonia. *Ann. Intern. Med.*, 142(3): 215–216.
- Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F. et al.** (2003) Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin. Infect. Dis.*, 37(11): 1405–1433.
- Mandell L.A., File T.M. Jr.** (2003) Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 37(6): 761–763.
- Masiá M., Gutiérrez F., Llorca B. et al.** (2004) Serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein as a biochemical marker to differentiate microbial etiology in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chem.*, 50(9): 1661–1664.
- Masiá M., Papassotiropoulos J., Morgenthaler N.G. et al.** (2007) Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal vasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin. Chem.*, 53(12): 2193–2201.
- McCaig L.F., Hughes J.M.** (1995) Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*, 273(3): 214–219.
- Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al.** (1997) Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA*, 278(23): 2080–2084.
- Menéndez R., Torres A., Rodríguez de Castro F. et al.** (2004) Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin. Infect. Dis.*, 39(12): 1783–1790.
- Menéndez R., Torres A., Zalacain R. et al.** (2005) Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6): 757–762.
- Morgenthaler N.G., Struck J., Christ-Crain M. et al.** (2005) Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit. Care*, 9(1): R37–R45.
- Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A.** (2006) Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin. Chem.*, 52(1): 112–119.
- Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E. et al.** (2002) Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 162(9): 1059–1064.
- Müller B.** (2005) Procalcitonin and ventilator-associated pneumonia: yet another breath of fresh air. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171(1): 2–3.

- Müller B., Becker K.L., Schächinger H. et al.** (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 28(4): 977–983.
- Müller B., Christ-Crain M., Nylén E.S. et al.** (2004) Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin. Infect. Dis.*, 39(12): 1867–1868.
- Müller B., Peri G., Doni A. et al.** (2002) High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J. Leukoc. Biol.*, 72(4): 643–649.
- Müller B., Süess E., Schuetz P. et al.** (2006) Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J. Intern. Med.*, 260(6): 568–576.
- Müller B., White J.C., Nylén E. et al.** (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86(1): 396–404.
- Musher D.M., Alexandraki I., Graviss E.A. et al.** (2000) Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 79(4): 210–221.
- Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G. et al.** (2008) Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52(4): 266–272.
- Niedermaier M.S.** (2007) Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest*, 131(4): 1205–1215.
- Niedermaier M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al.** (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163(7): 1730–1754.
- Niedermaier M.S., McCombs J.S., Unger A.N. et al.** (1998) The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.*, 20(4): 820–837.
- Nylén E.S., Whang K.T., Snider R.H. Jr. et al.** (1998) Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit. Care Med.*, 26(6): 1001–1006.
- O'Doherty B., Muller O.** (1998) Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia: Azithromycin Study Group. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 17(12): 828–833.
- O'Donnell W.J., Kradin R.L., Evins A.E., Wittram C.** (2004) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39–2004. A 52-year-old woman with recurrent episodes of atypical pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 351(26): 2741–2749.
- Opal S.M., Scannon P.J., Vincent J.L. et al.** (1999) Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J. Infect. Dis.*, 180(5): 1584–1589.
- Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M.** (2006) Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr. Rev.*, 27(1): 47–72.
- Prat C., Lacoma A., Dominguez J. et al.** (2007) Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J. Infect.*, 55(5): 400–407.
- Prebisz J.J., Sealey J.E., Laragh J.H. et al.** (1983) Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension*, 5 (2 Pt. 2): 1129–1138.
- Sagnella G.A.** (1998) Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Clin. Sci. (Lond.)*, 95(5): 519–529.
- Schrag S.J., Peña C., Fernández J. et al.** (2001) Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA*, 286(1): 49–56.
- Seligman R., Papassotiropoulos J., Morgenthaler N.G. et al.** (2008) Prognostic value of midregional pro-atrial natriuretic peptide in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.*; 34(11): 2084–2091.
- Simon L., Gauvin F., Amre D.K. et al.** (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 39: 206–217.
- Stolz D., Breidhardt T., Christ-Crain M. et al.** (2008) Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 133(5): 1088–1094.
- Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al.** (2007) Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 131(4): 1058–1067.
- Szinnai G., Morgenthaler N.G., Berneis K. et al.** (2007) Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92(10): 3973–3978.
- Tan M.J., Tan J.S., Hamor R.H. et al.** (2000) The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest*; 117(2): 398–403.
- Tobias P.S., Soldau K., Ulevitch R.J.** (1986) Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J. Exp. Med.* 164(3): 777–793.
- Valencia M., Badia J.R., Cavalcanti M. et al.** (2007) Pneumonia severity index class v patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest*, 132(2): 515–522.
- von Haehling S., Jankowska E.A., Morgenthaler N.G. et al.** (2007) Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 50(20): 1973–1980.
- Wagner K.E., Martinez J.M., Vath S.D. et al.** (2002) Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit. Care Med.*, 30(10): 2313–2321.
- Wipf J.E., Lipsky B.A., Hirschmann J.V. et al.** (1999) Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch. Intern. Med.*, 159(10): 1082–1087.
- Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C. et al.** (2001) High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*, 98(13): 3800–3808.

Біологічні прогностичні фактори ризику у пацієнтів з позагоспітальною пневмонією. Клінічне значення, очікування та перспективи (огляд літератури)

O.Є. Березін

Резюме. В огляді розглядається клінічне значення біологічних прогностичних маркерів у пацієнтів з позагоспітальною пневмонією. Обговорюються питання щодо ризику виникнення несприятливого клінічного результату за допомогою моніторингу концентрацій у плазмі крові C-реактивного протеїну, копептину, ліпополісахаридзв'язувального протеїну, адреномедуліну, мозкового та передсердного натрійуретичних пептидів і їх попередників, прокальцитоніну.

Ключові слова: пневмонія, клінічний результат, прогноз, біологічні маркери.

Biological predisposing risk factors in patients with community-acquired pneumonia. Clinical value, expectations and perspectives (review)

A.E. Berezin

Summary. A clinical value of biological predisposed markers in patients with community-acquired pneumonia is considered in the review. Some questions toward risk assessment of unfavorable clinical events with help of monitoring of C-reactive protein, copeptin, lipopolysaccharide-binding protein, adrenomedulline, brain natriuretic peptide, atrial natriuretic peptide and their precursors, procalcitonine plasma levels are discussed.

Key words: pneumonia, clinical outcomes, prognosis, biological markers.

Адрес для переписки:

Березін Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2