

## ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ОБЗОР)

**А.Т. Бурбелло** – ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующая курсом клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и семейной медицины, профессор, доктор медицинских наук; **Л.Б. Гайковая** – ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **М.В. Покладова** – ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии; **М.В. Комок** – ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии; **М.А. Костицына** – ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии.

## COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS (REVIEW)

**A.T. Burbello** – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, professor, doctor of Medical Sciences; **L.B. Gaikovaya** – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of the central clinical diagnostic laboratory, Department of clinical laboratory diagnostics, Professor; **M.V. Pokladova** – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of therapeutics and clinical pharmacology, postgraduate student; **M.V. Komok** – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of therapeutics and clinical pharmacology, postgraduate student; **M.A. Kostitsyna** – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of therapeutics and clinical pharmacology, postgraduate student.

Дата поступления – 4.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

**Бурбелло А.Т., Гайковая Л.Б., Покладова М.В., Комок М.В., Костицына М.А.** Внебольничная пневмония: биомаркеры воспаления и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 173–178.

На основании литературных данных показана роль воспаления в развитии пневмонии. Рассматриваются медиаторы воспаления и возможности использования современных лабораторных маркеров для диагностики внебольничной пневмонии. Анализируется прогностическая значимость различных биомаркеров воспаления, доступных для клинико-диагностических лабораторий, но не используемых широко в повседневной клинической практике. Проанализированы влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на процессы воспаления и возможность их использования в комплексном лечении внебольничной пневмонии.

**Ключевые слова:** воспаление, внебольничная пневмония, биомаркеры воспаления, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

**Burbello AT, Gaikovaya LB, Pokladova MV, Komok MV, Kostitsyna MA.** Community-acquired pneumonia: biomarkers of inflammation and Omega-3 polyunsaturated fatty acids (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(1): 173–178.

Based on the published data the role of inflammation in development of pneumonia has been discussed. The role of inflammatory mediators and laboratory markers for diagnostics of community acquired pneumonia is evaluated, as well as prognostic role of different biomarkers of inflammation, available for clinical laboratories, but not widely used in daily clinical practice. Influence of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory processes and possibilities to use them in the treatment of community acquired pneumonia is also discussed in the study.

**Key words:** inflammatory, community acquired pneumonia, biomarkers of inflammation, Omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Воспаление, наряду с гипоксией, относится к числу самых распространенных типовых патологических процессов. Наиболее часто воспаление связывают с внедрением инфицирующего агента, антигена или физическим повреждением тканей. При начальном развитии воспаление носит защитный характер и направлено на локализацию, уничтожение или удаление из организма вредоносного фактора. Защитная роль воспаления неоспорима: без него не восстанавливались бы тканевые повреждения, инфекции переходили в генерализованный процесс, приводили к сепсису и оставались нераспознанными многие опасные процессы. Однако защитная воспалительная реакция имеет и патологический характер, т.к. механизмы воспаления обязательно причиняют тканям вторичные самоповреждения. Именно выраженность воспаления (инфильтрация) наряду с другими факторами определяет степень тяжести и прогноз заболевания [1].

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний человека. Забо-

леваемость внебольничной пневмонией в России достигает 14-15%, а общее число больных ежегодно достигает 1,5 млн человек. Летальность от внебольничных пневмоний колеблется от 1-3 до 35% в зависимости от возраста, наличия сопутствующей патологии, тяжести течения, начала специфического лечения [2, 3]. Диагноз «пневмония» в первые 3 дня ставится лишь у 35% пациентов. Основной причиной воспалительного процесса при внебольничной пневмонии являются различные микроорганизмы. Ю.К. Новиков дает такое определение пневмонии: «Пневмония – это инфекционное поражение альвеол, сопровождающееся экссудацией и инфильтрацией клетками воспаления паренхимы, как ответ на внедрение и пролиферацию микроорганизмов в стерильные в норме отделы респираторного тракта» [4]. Наиболее частыми возбудителями являются пневмококк (*S. Pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), микоплазмы (*Mycoplasma*), хламидии (*Chlamydia*), легионелла (*Legionella*), значительно реже причиной могут быть стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные бактерии (семейство *Enterobacteriaceae*). Однако на практике этиологию ВП даже при интенсивных исследованиях можно установить максимум у 50% па-

Ответственный автор – Бурбелло Александра Тимофеевна  
Тел.: (812)-303-50-00, добавочный 8027  
E-mail: at-burbello@yandex.ru.

циентов. В тех же случаях, когда из крови и других сред выделяется культура потенциального возбудителя, это происходит с большим отставанием от начала заболевания (48 и более часов) [2, 4, 5]. В то же время задержка с введением антибиотика на 4 ч сопровождается ростом летальности [6].

При постановке диагноза пневмонии основные исследования направлены на выявление возбудителя и на оценку степени тяжести внебольничной пневмонии. Оценку степени тяжести проводят с использованием различных шкал: PORT, CURB-65, SCAP, SMART-COP и др. [7-10].

Наиболее часто используется шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), предполагающая определение 20 клинических и лабораторных признаков, и на основании данных признаков устанавливается степень тяжести пневмонии PSI (Pneumonia Severity Index), прогнозируется риск летального исхода и вырабатываются рекомендации по лечению. Однако следует обратить внимание, что шкалы не учитывают степень воспаления. Только в шкале SMART-COP оценивается мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме легких. Наличие воспалительной реакции клинически, как правило, оценивают по лейкоцитозу, обычно со сдвигом влево, ускоренному СОЭ, в некоторых случаях по увеличению концентрации С-реактивного белка; содержание и изменения других предикторов воспаления не учитывается. Однако в острой фазе воспаления наряду с усилением клеточной миграции фагоцитов в организме образуются биологически активные вещества, так называемые медиаторы воспаления, которые обеспечивают закономерный характер его развития и формирование местных и общих процессов, а в ряде случаев определяют развитие и исходы процесса воспаления.

В число прогностически неблагоприятных признаков внебольничной пневмонии, наряду с преклонным возрастом, сопутствующими заболеваниями, алкоголизмом, бактериемией, гипоальбуминемией и др., входит двусторонняя инфильтрация и прогрессирование пневмонической инфильтрации. Одной из причин летальности в ряде случаев является увеличение повреждения легочной ткани, связанной с инфильтрацией (воспалением) [1]. В острой фазе воспаления вместе с усилением клеточной миграции фагоцитов происходит выделение около 30 плазменных белков, выполняющих роль медиаторов воспаления, определяющих развитие и исходы процесса воспаления.

Какие медиаторы воспаления в современных условиях в клинико-биохимических лабораториях можно учитывать при постановке диагноза и какова их значимость? Известно, что основные медиаторы, участвующие в формировании воспаления, являются метаболитами арахидоновой кислоты (эйкозаноиды): простагландины (P<sub>g</sub>), лейкотриены (L<sub>t</sub>), тромбоксан А<sub>2</sub> (Тх), гидроперокси- и гидроксиэйкозатетраеновые кислоты [11, 12]. Эйкозаноиды выделяются лейкоцитами, тромбоцитами, эпителиальными и другими клетками дыхательных путей под воздействием аллергенов, инфекционных и вирусных агентов, иммунных стимулов, продуктов свободнорадикального окисления. Одними из наиболее сильных хемоаттрактантов для нейтрофилов, усиливающими их адгезию и дегрануляцию, образование радикалов кислорода в этих клетках и развитие воспаления, являются L<sub>t</sub>B<sub>4</sub> и L<sub>t</sub>C<sub>4</sub>, они способствуют поступлению в зону воспаления новых лейкоцитов, увеличивают проницаемость сосудов и способствуют отеку [13-15].

В последнее время при тяжелых инфекционно-воспалительных процессах предлагается определять биомаркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, интерлейкин-6 (IL-6), тумор-некротический фактор-α (TNF-α), концевой мозговой натриуретический пептид (Nt-pro-BNP) [16]. С-реактивный белок является неспецифическим фактором защиты, содержание которого повышается при воспалительных заболеваниях не только бактериальной этиологии, но и при хирургических вмешательствах, аутоиммунных и хронических воспалительных процессах [17, 18]. С-реактивный белок фактически является ко-опсоном (хемоаттрактант, привлекающий моноциты), так как он активно воздействует на микроорганизмы (связывает С-белок микроорганизмов), подготавливая их к фагоцитозу, а также на клетки участвующие в ранних реакциях защиты: нейтрофилы, моноциты, лимфоциты [19, 20]. По мнению Koguri M., Kroger L., наиболее высокие уровни СРБ наблюдаются при бактериальной инфекции и достигают значений более 100 мг/л [21]. С-реактивный белок может непосредственно ускорять активацию моноцитов путем стимуляции высвобождения цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) [22, 23]. СРБ входит в ассортимент тестов практически каждой клинико-диагностической лаборатории. Классическими методами определения концентраций СРБ в диапазоне 5-500 мг/л являются нефелометрия и турбидиметрия.

При оценке прогностической значимости биомаркеров и шкалы APACHE II с использованием ROC-анализа Зубаировой П.А. показано, что наибольшую ценность для предсказания неблагоприятного исхода больных ХОБЛ с НП имели значения шкалы APACHE II (площадь под кривой ROC 0,922; 95% ДИ 0,780-1,064; p=0,003), СРБ<sub>2</sub> (площадь под кривой ROC 0,983; 95% ДИ 0,837-1,038; p=0,002), IL-6 (площадь под кривой ROC 0,833; 95% ДИ 0,641-1,026; p=0,035). Было установлено, что у больных ХОБЛ с НП при наличии повышенной концентрации СРБ в течение 48 часов летальность возрастает до 61%, что свидетельствует о высокой диагностической и прогностической значимости определения биомаркеров воспаления [24]. Однако в начальной стадии инфекционного процесса увеличение концентрации СРБ происходит достаточно медленно, максимальный уровень достигается через 24-72 часа от начала развития инфекционного процесса [25]. По мнению Meisner M., из-за высокой неспецифичности он не может использоваться для дифференциальной диагностики бактериального воспаления от других видов воспалительного процесса [26].

В работе Зубаировой П.А. с помощью ROC-анализа установлено, что температура тела и лейкоцитоз периферической крови, IL-6 и TNF являются высокочувствительными показателями воспаления, однако, по ее мнению, только сыровоточный уровень СРБ являлся наиболее ценным, достоверным и специфичным признаком наличия пневмонии у больных ХОБЛ по сравнению с другими воспалительными маркерами [27].

В последнее время большое внимание в качестве биомаркера воспаления придается прокальцитонину. Однако в отличие от СРБ в случае выраженного системного воспаления концентрация прокальцитонина повышается только с активацией острой фазы [28, 29]. На ранних стадиях развития системной инфекции, пока она имеет локальный характер, уровни прокальцитонина остаются низкими или повышены незначительно, увеличение концентрации связано с

утяжелением процесса, отсюда при развитии сепсиса повышение прокальцитонина происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса в развитии [30, 31]. В работах, посвященных изучению биомаркеров активности воспалительного процесса у взрослых пациентов с различной инфекцией нижних отделов дыхательных путей, показана корреляция уровня прокальцитонина в сыворотке крови с тяжестью бактериальной пневмонии [32, 33]. Уровень прокальцитонина повышается вслед за уровнем провоспалительных цитокинов TNF-, IL-6. Работами Симбирцева А.С. доказано, что TNF совместно с эндотоксинами являются главными стимуляторами выработки прокальцитонина [34, 35]. При этом выброс прокальцитонина является отсроченным в воспалительном ответе по сравнению с цитокинами [36]. Определение концентрации прокальцитонина проводится разными методами. Для экспресс-диагностики чаще всего используется полуколичественный метод – иммунохроматографический на тест-полосках. Для оценки эффективности антибактериальной терапии необходимо знать точную концентрацию прокальцитонина в крови, и тогда незаменим высокочувствительный электрохемилюминесцентный метод.

Провоспалительные цитокины синтезируются в очаге воспаления макрофагальными клетками в ответ на повреждение тканей. Повышение их уровня в крови наблюдается до клинических проявлений и появления других маркеров воспаления [37]. Уровень цитокинов отражает активность, тяжесть и продолжительность воспалительного процесса [38].

Известно, что TNF- $\alpha$  – один из наиболее активных цитокинов, который считается ключевым в процессах воспаления. TNF- $\alpha$  играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса: инципирует синтез IL-6, IL-1, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активизирует макрофаги, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [39, 40]. Концентрация TNF- $\alpha$  и IL-6 у больных сепсисом тесно коррелирует с выраженностью системного воспаления и имеет прогностическое значение, по уровню TNF- $\alpha$  и IL-1 можно судить об активности воспалительного процесса в целом, степени тяжести и объеме поражения легочной ткани [20, 41-43]. В работах некоторых авторов показано, что для диагностики целесообразно определение комбинации показателей, и диагностическая чувствительность при этом превышает таковую для каждого в отдельности (например, СРБ и прокальцитонин; IL-6 и СРБ) [44].

В последние годы для диагностики бактериальных инфекций появился новый высокочувствительный, высокоспецифичный маркер сепсиса – пресепсин (ПСП). Пресепсин – это белок, выделяемый фагоцитами при фагоцитозе, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии сепсиса [45]. Повышение уровня пресепсина при фагоцитозе свидетельствует о специфичной реакции организма в ответ на бактериальную инфекцию. В ряде клинических исследований выявлена высокая диагностическая ценность ПСП при ранней диагностике и стратификации тяжести сепсиса, а также определении прогноза (летальности) у больных с этим тяжелым состоянием [46-48]. Метод определения пресепсина иммунохемилюминесцентный, и его определение только начинает вводиться в лабораторную практику.

Однако ни один из маркеров воспаления и их комбинации не позволяют дифференцировать возбудителя внебольничной пневмонии, и этот вопрос остается не до конца решенным. В то же время только

специфическая, направленная на возбудителя антибактериальная терапия дает быстрый положительный клинический эффект. Исходя из этого, возникает необходимость в уменьшении процесса воспаления и ослаблении тяжести пневмонии с помощью применения не только антибактериальных, но и противовоспалительных лекарственных препаратов.

Несомненно, что лечение пневмонии должно начинаться с этиотропной терапии, по этиологическому (с учетом возбудителя) антибактериальному принципу, тем не менее при пневмонии при определении тяжести и прогноза большую роль играет выраженность воспалительного процесса. Потому возникает вопрос: надо ли проводить противовоспалительную терапию, когда ее следует начинать и есть ли противовоспалительные средства, максимально благоприятно действующие на процесс воспаления при пневмонии?

Стандартами медицинской помощи больным с пневмонией вызванной микроорганизмами (пневмококк (*S. Pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), микоплазмы (*Mycoplasma*), хламидии (*Chlamydia*), легионелла (*Legionella*), значительно реже стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные бактерии (семейство *Enterobacteriaceae*), бактериальной пневмонией, не классифицированной в других рубриках, при оказании специализированной помощи предусмотрено применение глюкокортикостероидов, ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств [49]. Однако известно, что данные противовоспалительные средства подавляют не только воспаление, но и иммунную защиту.

Среди противовоспалительных средств особое место занимают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). С открытием роли медиаторов воспаления появилась возможность воздействия на воспалительный процесс путем снижения синтеза эйкозаноидов. Реальными веществами, способными изменить синтез эйкозаноидов, являются омега-3 ПНЖК, называемые «фальшивыми» субстратами для фосфолипаз. Противовоспалительное действие препаратов омега-3 ПНЖК является их уникальным свойством [14].

Механизм противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК заключается прежде всего в их влиянии на метаболизм арахидоновой кислоты (АК) по конкурентному типу на циклооксигеназно-липоксигеназном уровне с возможной модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов [50-52]. ПНЖК способны заменить арахидоновую кислоту в фосфолипидах клеточных мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК) являются природными антагонистами арахидоновой кислоты по отношению к циклооксигеназам (ЦО) и липоксигеназам (ЛО). ДГК внутриклеточно трансформируется в ЭПК. Эйкозапентаеновая кислота имеет более высокое сродство к ЦО и ЛО и конкурирует с арахидоновой кислотой, ингибируя ее превращение в простагландины и лейкотриены. Включаясь вместо АК в фосфолипиды мембран, эйкозапентаеновая кислота при активации фосфолипаз высвобождается из клеточных мембран и является альтернативным субстратом для ЦО, образуя при этом метаболиты с одной лишней двойной связью – триен-простагландины (P<sub>g</sub>H<sub>3</sub>, P<sub>g</sub>I<sub>3</sub>), тромбоксан А<sub>3</sub> (TxA<sub>3</sub>) и 5-ЛО, образуя так называемые пентасерийные лейкотриены – пентаен-лейкотриены (LtA<sub>5</sub>, LtB<sub>5</sub>, LtC<sub>5</sub>, LtD<sub>5</sub>, LtE<sub>5</sub>) с иной биологической

активностью [53]. Метаболиты АК и ЭПК схожи функционально, однако степень их активности различна. Например, ТхА3, образующийся из ЭПК, не дает проагрегационного эффекта в отличие от ТхА2 (метаболизма АК), обладающего мощным вазоконстрикторным и стимулирующим агрегацию тромбоцитов действием. В то же время Pgl3 превосходит Pgl2 по способности снижать агрегацию тромбоцитов и вызывать вазодилатацию. Наибольшее различие в степени активности отмечено для LtB5, который составляет всего 1-10% активности LtB4, являющегося одним из основных хемоаттрактантов для лейкоцитов. Поскольку хемотаксическое действие лейкотриенов серии В распространяется и на эозинофилы, низкая активность LtB5 в сравнении с LtB4 способствует меньшему привлечению этих клеток в дыхательные пути. Кроме того, за счет снижения пула предшественника снижается образование такого мощного провоспалительного вещества, как фактор активации тромбоцитов (PAF). ЭПК и АК включаются в фосфолипиды самых различных структур и органов (тромбоциты, эндотелиальные клетки, печень и т.д.). Таким образом, изменение синтеза эйкозаноидов под влиянием омега-3 ПНЖК позволяет использовать их при различных воспалительных заболеваниях. Применение «фальшивых» субстратов для липоксигеназы позволяет добиться уменьшения действия важнейших эйкозаноидов, не вызывая при этом неблагоприятных реакций.

Обладая противовоспалительным действием, уменьшая гипоксию тканей, омега-3 ПНЖК способствуют нормализации некоторых показателей иммунного статуса. Доказано, что ЭПК и ДГК стабилизируют иммунные функции путем активации макрофагально-плазмочелочной реакции в лимфоидных органах и стимуляции активности перитонеальных макрофагов, регулируют синтез простагландинов, участвующих в регуляции образования Т-лимфоцитов [54, 55]. Ряд исследователей отметили положительное влияние ЭПК при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе иммунитета, таких, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, при среднетяжелом течении бронхиальной астмы, а также для заживления переломов трубчатых костей, при рассеянном склерозе и др. [56-59].

Активность лейкоцитарной фосфолипазы A2 стимулируется специфическим регуляторным белком, который в свою очередь регулируется такими провоспалительными цитокинами, как TNF- $\alpha$  и IL-1 [59]. В работах Гайковой и соавт. показано, что такие иммунологические лабораторные маркеры, как TNF- $\alpha$ , IL-6, количество CD3+лимфоцитов и индекс миграции в реакции торможения миграции лейкоцитов адекватно отражают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие омега-3 ПНЖК [60].

Таким образом, наличие противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств ПНЖК позволяет использовать их при различных воспалительных заболеваниях.

### References (Литература)

1. Sinopalnikov AI, Kozlov RS. Community-acquired respiratory tract infections: guidelines for clinicians. SPb.: Premer MT, Nash Gorod, 2007; 352 p. Russian (Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. СПб.: Премьер МТ, Наш Город, 2007; 352 с.).
2. Yakovlev SV. Community-acquired pneumonia in the elderly: particular etiology, clinical course and antibiotic therapy. Russian Medical Journal 1999; 7 (16(98)): 763-768. Russian

(Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии. Русский медицинский журнал 1999; 7(16 (98)): 763-768).

3. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RI, et al. Community-Acquired Pneumonia: Guidelines on diagnosis, Treatment and Prophylaxis. Guidelines for Clinicians (approved by the Ministry of Health of Russian Federation). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2010; 12(3): 186-224. Russian (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.И. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия 2010; 12(3): 186-224).

4. Novikov YK. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Russian Medical Journal 2001; 3(1-2): 11-16. Russian (Новиков Ю.К. Диагностика и лечение внебольничных пневмоний. Русский медицинский журнал 2001; 3(1-2): 11-16).

5. Strachunskiy LS. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in an outpatient setting. Consilium medicum 2002; 4(4): 180. Russian (Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Consilium medicum 2002; 4(4): 180).

6. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164(6): 637-44

7. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. JAMA 1996; 275(2): 134-41.

8. Lim WS, van der Erden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58(5): 377-82.

9. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Chest 2009; 135(6): 1572-9.

10. Dvoretzkiy LI, Aleksandrova MA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Russian Medical Journal 2010; 9: 522-529. Russian (Дворецкий Л.И., Александрова М.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. Русский медицинский журнал 2010; 9: 522-529).

11. Torabinejad M, Cotti E, Lessard G. Leukotrienes: their possible role in pulmal and periapical diseases. Endodent Traumatol 1991; 7: 233-241.

12. Bisgard H, Pedersen M. SRS-A leukotrienes decrease the activity of human respiratory cilia. Clin Allergy 1987; 17(2): 95-103.

13. Karaulov AV, Silvestrov VP, et al. The role of eicosanoids: prostaglandins, prostacyclin, thromboxane and leukotrienes in the pathogenesis of asthma and other lung diseases. Therapeutic Archive 1986; 3: 123-130. Russian (Караулов А.В., Сильвестров В.П. и др. Роль эйкозаноидов: простагландинов, простациклина, тромбоксана и лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний легких. Терапевтический архив 1986; 3: 123-130).

14. Masuev KA. Eicosanoids and asthma. Pulmonology 1993; 1: 78-81. Russian (Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма. Пульмонология 1993; 1: 78-81).

15. Pasechnikov VD. Lipoxygenase synthesis of arachidonic acid metabolites and their role in the pathogenesis of inflammation of the gastric mucosa. Clinical Medicine 1991; 9: 69-72. Russian (Пасечников В.Д. Синтез липоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты и их роль в патогенезе воспаления слизистой оболочки желудка // Клиническая медицина 1991; 9: 69-72).

16. Kolosov VP, Kochegarova EYu, Naryshkina SV. Community-acquired pneumonia (clinical course, predicting outcomes). Blagoveshchensk, 2012; 124 p. Russian (Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). Благовещенск, 2012; 124 с.).

17. Velkov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part 1. Clinical and laboratory consilium. Scientific-Practical Journal 2008; 6(25): 46-52. Russian (Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной

лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум: научно-практический журнал 2008; 6 (25): 46-52

18. Velkov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part 2. Clinical and laboratory consilium. Scientific-Practical Journal 2009; 1(26): 34-48. Russian (Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум: научно-практический журнал 2009; 1 (26): 34-48)

19. Titov VN. C-reactive protein: physico-chemical properties, structure and specific properties. Clinical Laboratory Diagnostics 2004; 8: 3-10. Russian (Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 8: 3-10).

20. Geltser BI, Kukol LV. Clinical estimation of the effectiveness of prognostic scales in patients with community-acquired pneumonia. Clinical Medicine 2003; 11: 62-66. Russian (Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Клиническая оценка эффективности применения прогностических шкал у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническая медицина 2003; 11: 62-66).

21. Korppi M, Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection. Scand J Infect Dis 1993; 25 (2): 207-213.

22. Paltsev MA, Ivanov AA, Severin SV. Intercellular interactions. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: Meditsina, 2003; 288 p. Russian (Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.В. Межклеточные взаимодействия. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 2003; 288 с.)

23. Volozhin AI, Poryadkin GV, et al. Pathophysiology. Moscow: Akademiya, 2006; 1: 272 p. Russian (Воложин А.И., Порядкина Г.В. и др. Патологическая физиология. М.: Академия 2006; 1: 272 с.)

24. Baymakanova GE, Zubairova PA, Avdeev SN, et al. Features of the clinical picture and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology 2009; 2: 33-41. Russian (Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., и др. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009; 2: 33-41).

25. Shevchenko OP. High-sensitivity analysis of C-reactive protein and its application in cardiology. Laboratory medicine 2003; 6: 35-41. Russian (Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. Лабораторная медицина 2003; 6: 35-41).

26. Meisner M., Tschaiakowsky K., Palmaers T., et al. T. Comparison of procalcitonin(PCT) and C-reactive protein(CRP) plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MDOS. Crit Care 1999; 3 (1): 45-50.

27. Zubairova PA. Features of the clinical picture, prognosis and the role of biomarkers of inflammation in patients with pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease: PhD abstract. Moscow, 2010; 114 p. Russian (Зубаирова П.А. Особенности клинической картины, прогноз и роль биомаркеров воспаления при пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010; 114 с.)

28. Wicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38(Pt5): 438-493.

29. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. Crit Care Med 2000; 28 (9): 3171-6.

30. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitoninum in bacterial infections: hype, hope, more or less? Swiss Med Wkly 2005; 135 (31-32): 451-460.

31. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2006; 34(7): 1996-2003.

32. Joram N, Boscher C, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin C-reactive protein concentration as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91(1): 65-66.

33. Chiesa C, Panero A, Rossi N. Reliability of procalcitonin concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998; 26(3): 664-672.

34. Dandola P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79 (6): 1605-8.

35. Simbirtsev AS. Cytokines: classification and biological functions. Cytokines and Inflammation 2004; 3(2): 16-21. Russian (Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3(2): 16-21).

36. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycky ZE, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med 2000; 26(2): 148-52.

37. Tarasova IV «Kapellmeister» intercellular interactions – cytokines. Allergology and immunology in pediatrics 2011; 1(24): 36-40. Russian (Тарасова И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины. Аллергология и иммунология в педиатрии 2011; 1(24): 36-40).

38. Kostyushko AV, Markelova EV. Cytokine profile enterobacterial pneumonia in the experiment. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina 2010; 4: 27-31. Russian (Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокиновый профиль энтеробактериальной пневмонии в эксперименте. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2010; 4: 27-31).

39. Simbirtsev AS. Cytokines: classification and biological functions. Cytokines and Inflammation 2004; 3(2): 9-14. Russian (Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3(2): 9-14).

40. Rydkovskaya AV, Simbirtsev AS. Functional polymorphism of TNF- $\alpha$  and pathology. Cytokines and Inflammation 2007; 4(3): 4-10. Russian (Рыдковская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF- $\alpha$  и патология. Цитокины и воспаление 2007; 4(3): 4-10).

41. Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis. Am J Respir J Pediatr. 1994; 1224(1): 105-11.

42. Vertkin AL, Prokhorovich EA, Namazova LS, et al. Optimization of the empirical treatment of community-acquired pneumonia in patients with elderly. Russian Medical Journal 2002; 10(16): 708-812. Russian (Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Намазова Л.С. и др. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста. Русский медицинский журнал 2002; 10(16): 708-812).

43. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn in-fants: a review. Pediatr Infect Dis J 2007; 19(9): 879-887.

44. Menender R, Martinez R, Reyes S Biomarkers improve mortality pre-diction diagnostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009; 64 (7): 587-591.

45. Velkov VV. Presepsin – new highly effective biomarker of sepsis. Clinical and laboratory consilium 2012; 2(42): 56-62. Russian (Вельков В.В. Пресеписин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум 2012; 2(42): 56-62).

46. Popov DA, Plyushch MG, Yarustovskiy MB, et al. Monitoring the level of sCD14-ST (presepsin) in perioperative period of cardiac surgery patients. Anesthesiology and Reanimatology 2013; 3: 30-35. Russian (Попов Д.А., Плющ М.Г., Ярустовский М.Б. и др. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресеписина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2013; 3: 30-35).

47. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother 2011; 17(6): 764-769.

48. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. 2012; 18(6): 891-7.

49. State Standard. The standard of care for patients with pneumonia caused by Streptococcus Pneumoniae, pneumonia caused by Hemophilus influenzae (Pfeiffer-stick Afanasyev) bacterial pneumonia not elsewhere classified; pneumonia caused by other infectious agents, unclassified pneumonia; pneumonia without specifying pathogen; lung abscess with pneumonia (with specialized assistance). Moscow, 2007. Russian (Стандарт медицинской помощи больным с пневмонией, вызванной Streptococcus Pneumoniae; пневмонией, вызванной Hemophilus influenzae (палочкой Афанасьева – Пфейффера); бактериальной пневмонией; не классифицированной в других рубриках; пневмонией, вызванной другими инфекци-

онными возбудителями, не классифицированной в других рубриках; пневмонией без уточнения возбудителя; абсцессом легкого с пневмонией (при оказании специализированной помощи). Москва, 2007.

50. Azhgikhin IS. Prostaglandins – a new class of biologically active substances. In: Prostaglandins. Moscow: Medicine, 1978; p. 245-260. Russian (Ажгихин И.С. Простагландины – новый класс биологически активных веществ. В кн.: Простагландины. М.: Медицина, 1978; с. 245-260).

51. Denisenko PP, Ter-Karapetyan VA. The role of unsaturated fatty acids in inflammation. In: Proceedings of Congress USA 1995; p. 59. Russian (Денисенко П.П., Тер-Карапетян В.А. О роли ненасыщенных жирных кислот в воспалении: материалы междунар. симп. США, 1995; с. 59).

52. Denisenko PP, Isaeva SR, Denisenko NP, et al. Therapeutic and prophylactic use of essential unsaturated fatty acids (review). Clinical Pharmacology and Therapeutics 1997; 9: 47-52. Russian (Денисенко П.П., Исаева С.Р., Денисенко Н.П. и др. Лечебное и профилактическое применение незаменимых ненасыщенных жирных кислот (обзор). Клиническая фармакология и терапия 1997; 9: 47-52).

53. Burbello AT. Omega-3 polyunsaturated fatty acids. In: Pharmacology: clinical application. St. Petersburg, 2005; p. 304. Russian (Бурбелло А.Т. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. В кн.: Фармакология: клиническое применение. СПб.: 2005; с. 304).

54. Komarov FI, Serebryanskaya MV. Clinical and immunological aspects of the different variants of the peptic ulcer. Therapeutic Archive 1990; 2(62): 38-43. Russian (Комаров Ф.И., Серебрянская М.В. Клинико-иммунологические аспекты различных вариантов течения язвенной болезни. Терапевтический архив 1990; 2(62): 38-43).

55. Burbello AT, Shabrov AV, Serebryakova VI, et al. Immunocorrecting effects of antioxidants and polyunsaturated fatty acids in certain diseases of the internal organs. International Journal Immunorehabilitation 2000; 2(2): 46.

56. Azhgikhin IS, Ter-Karapetyan VA, Gandel VG, et al. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: new pharmaceutical and medical aspects. Farmatsiya 1987; 36(2):80-89. Russian (Ажгихин И.С., Тер-Карапетян В.А., Гандель В.Г. и др. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты: новые фармацевтические и медицинские аспекты. Фармация 1987; 36(2): 80-89).

57. Burbello AT, Frelikh MP, Shabrov AV, et al. Polyunsaturated fatty acids as a means of prevention of acute asthma. Vestnik of the St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov 2000; 1: 43-46. Russian (Бурбелло А.Т., Фрелих М.П., Шабров А.В. и др. Полиненасыщенные жирные кислоты как средства профилактики обострения бронхиальной астмы. Вестник СПбГМА им И.И. Мечникова 2000; 1: 43-46).

58. Burbello AT, Frelikh MP, Serebryakova VI, et al. Changing the state of the antioxidant status of the immune system and some patients influenced omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants. In: Proceedings of the VII Russian National Congress «Chelovek i lekarstvo». Moscow, 2000; p. 393-394. Russian (Бурбелло А.Т., Фрелих М.П., Серебрякова В.И. и др. Изменение состояния антиоксидантных систем и иммунного статуса у некоторых больных под влиянием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов. Сб. матер. VII Российский национальный конгресса «Человек и лекарство». М., 2000; с. 393-394).

59. Hurst S, Zainal Z, Caterson B, et al. Dietary fatty acids and arthritis. Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids 2010; 82(4-6): 315-8.

60. Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Bogdanova VG, et al. Laboratory markers in the evaluation of anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Cytokines and Inflammation 2011; 1. Russian (Гайковская Л.Б., Кухарчик Г.А., Богданова В.Г. и др. Лабораторные маркеры в оценке противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК. Цитокины и воспаление 2011; 1).

УДК 615.036.8

Оригинальная статья

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**И.В. Грайфер** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра фармакологии, врач-кардиолог, соискатель кафедры фармакологии; **О.В. Решетько** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, зав. кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **Н.В. Фурман** — Саратовский НИИ кардиологии, заведующий лабораторией неотложной кардиологии; кандидат медицинских наук; **П.В. Долотовская** — Саратовский НИИ кардиологии, научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук.

## FEATURES OF PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL COURSE OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN REAL CLINICAL PRACTICE

**I. V. Graifer** — Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, cardiologist, applicant for the Department of pharmacology; **O. V. Reshetko** — Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Head of Department of pharmacology, Professor, doctor of medical science; **N. V. Furman** — Saratov research Institute of cardiology, Head of the laboratory of emergency cardiology, candidate of medical science; **P. V. Dolotovskaya** — Saratov research Institute of cardiology, researcher, laboratory of emergency cardiology, candidate of medical science.

Дата поступления — 1.03.2014 г.

Дата принятия в печать —

**Грайфер И.В., Решетько О.В., Фурман Н.В., Долотовская П.В.** Особенности фармакотерапии и клинического течения фибрилляции предсердий у больных с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 178–185.

**Цель:** изучить различия в фармакотерапии фибрилляции предсердий (ФП) и особенности клинического статуса больных ФП на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа в реальной клинической практике на примере кардиологических отделений многопрофильных клинических больниц города Саратова. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный ретроспективный сплошной фармакоэпидемиологический анализ 1041 истории болезни больных ФП, госпитализированных как в экстренные, так и в плановые отделения кардиологии двух многопрофильных клинических больниц Саратова последовательно в течение календарного года по поводу ФП, зафиксированной на ЭКГ. **Результаты.** Среди всех пациентов с ФП больные с СД 2-го типа составили 20,2%. Среди них преобладали женщины, они были моложе, аритмия у них развилась в более молодом возрасте, они отличались более тяжелой структурной патологией сердца, среди них было достоверно больше