

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЁРОВ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

*Кристина Рубеновна Дудина**, *Марина Михайловна Кутателадзе*, *Ольга Олеговна Знойко*,
Наталья Олеговна Бокова, *Светлана Анатольевна Шутько*, *Любовь Дмитриевна Филина*,
Валерий Владимирович Огарев, *Николай Дмитриевич Ющук*

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Реферат

В обзоре освещено клиническое значение определения содержания маркёров острого воспаления (прокальцитонина, С-реактивного белка и неоптерина) для разграничения бактериальной и вирусной инфекций. Проанализированы результаты научных исследований, проведённых с 1984 по 2014 гг. и посвящённых определению концентраций С-реактивного белка, прокальцитонина и неоптерина в биологических средах организма при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Наиболее часто клиницист встречается с ситуацией, когда необходимо дифференцировать бактериальную инфекцию от других возможных причин повышения температуры тела, в частности от вирусной инфекции. Диагностирование бактериальной инфекции в ряде случаев возможно только после получения результатов бактериального посева, в связи с этим активно ведётся поиск лабораторных маркёров бактериальной инфекции, которые позволили бы на ранних этапах заболевания дифференцировать причины лихорадки и минимизировать количество случаев необоснованного назначения антибиотиков. Сочетанное определение трёх маркёров острого воспаления проанализировано у пациентов как с инфекционной, так и с неинфекционной патологией. Установлено, что концентрации исследуемых биомаркёров в крови коррелируют с тяжестью воспалительного процесса. Показана более высокая диагностическая ценность одновременного определения содержания С-реактивного белка, прокальцитонина и неоптерина, а также прогностическая ценность прокальцитонина и неоптерина при мониторинговании ряда заболеваний. Комплексный анализ концентраций исследуемых биомаркёров в сопоставлении с клиническими и микробиологическими данными может помочь выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятного течения некоторых заболеваний, что позволит своевременно назначать в полном объёме необходимые терапевтические мероприятия.

Ключевые слова: прокальцитонин, С-реактивный белок, неоптерин, инфекционные заболевания, маркёры острого воспаления.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ACUTE PHASE PROTEINS AS INFLAMMATORY MARKERS IN INFECTIOUS DISEASES

K.R. Dudina, M.M. Kutateladze, O.O. Znoiko, N.O. Bokova, S.A. Shutko, L.D. Filina, V.V. Ogarev, N.D. Yushchuk
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

The article reviews the clinical significance of measuring acute phase proteins (procalcitonin, C-reactive protein and neopterin) for differential diagnosis between bacterial and viral infections. The results of researches performed at 1984 to 2014, which measured the levels of C-reactive protein, procalcitonin and neopterin in body biological fluids in infectious and non-infection diseases, are analyzed. Most frequently the clinician encounters a situation when it is necessary to differentiate the bacterial infection from other possible causes of increased body temperature, in particular, from viral infections. In some cases, the diagnosis of bacterial infection is possible only after the results of bacteriology, therefore, laboratory markers of bacterial infection, which would allow differentiating the causes of fever and minimizing the number of cases of unjustified antibiotic use, are actively sought out. Combined measuring of three acute inflammation markers was performed in patients with both infectious and non-infectious diseases. It was revealed that the levels of those blood markers correlate with the inflammation severity. Higher diagnostic value of simultaneous measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neopterin, as well as the predictive value of procalcitonin and neopterin in monitoring the course of a number of diseases, was shown. Comprehensive analysis of the concentrations of the studied biomarkers in relation to clinical and microbiological data may help to identify patients at high risk of an unfavorable course of some diseases, allowing timely administration of all necessary treatments.

Keywords: procalcitonin, C-reactive protein, neopterin, infectious diseases, acute phase proteins.

Воспалительный процесс – защитная реакция организма, он может иметь как инфекционную, так и неинфекционную этиологию. Одним из ранних и первых клинических проявлений воспаления становится лихорадка. В ряде случаев она может быть единственным проявлением, что осложняет раннюю диагностику заболевания. Наиболее часто клиницист встречается с ситуацией, когда необходимо дифференцировать бактериальную инфекцию от других возможных причин повышения температуры тела, в частности от вирусной инфекции. Постановка диагноза бактериальной инфекции в ряде случа-

ев возможна только после получения результатов бактериального посева. Это ключевой момент, так как раннее назначение антибактериальных препаратов имеет решающее значение в течении и исходе заболевания бактериальной этиологии.

Температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания и лейкоцитарная формула могут быть сопоставимыми при бактериальных и вирусных инфекциях, что приводит в ряде случаев к неоправданному назначению антибиотиков и способствует развитию резистентности к антибактериальным препаратам. В связи с этим активно ведётся поиск лабораторных маркёров бактериальной инфекции, которые позволили бы на ранних этапах заболевания

дифференцировать причины лихорадки и минимизировать количество случаев необоснованного назначения антибиотиков.

В настоящее время это особенно актуально при гриппе. Следствием генетической изменчивости вируса является схожесть клинических проявлений пандемического гриппа с клинической симптоматикой других острых заболеваний, что не позволяет без проведения лабораторных исследований клинически диагностировать грипп А(H1N1)pdm09. В связи с этим в эпидемический сезон гриппа врачи вынуждены назначать противовирусные препараты при наличии катарального синдрома всем больным в ранние сроки от начала заболевания с целью предотвращения неблагоприятных исходов. Однако неоправданное назначение противовирусной и антибактериальной терапии при гриппе в недалеком будущем может привести к развитию резистентности ко всему спектру ныне разработанных противовирусных и антибактериальных препаратов.

Особую роль в диагностическом алгоритме при подозрении на грипп отводят выделению маркеров присоединения бактериальной инфекции, поскольку это в ряде случаев диктует необходимость двунаправленной терапии — антибактериальной и противовирусной.

Традиционные лабораторные маркеры бактериальной инфекции, такие как количество лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов, рост бактериальной флоры в биологических средах организма, не всегда информативны ввиду их позднего проявления. Кроме того, иногда рост микрофлоры и изменения в общем анализе крови не выявляются.

В первые часы воспаления в патологический очаг мигрируют клетки иммунной системы. Взаимодействие между ними осуществляется с помощью медиаторов, спектр которых зависит от вида инфекционного агента. Высвобождаемые медиаторы (в основном интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон γ и фактор некроза опухоли альфа) вызывают системную острофазную реакцию, достигающую своего максимума на 2-3-й день воспалительного процесса [4]. Неадекватная реакция организма на инфекционный агент у некоторых больных связана с дисбалансом в развитии иммунного ответа, а также с действием нескольких видов патогенов, поэтому с клинической точки зрения целесообразно одновременное определение нескольких маркеров воспаления.

В клинической практике доступно выявление таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, прокальцитонин и неоптерин. С-реактивный белок и прокальцитонин традиционно используют для мониторинга острой бактериальной инфекции. Неоптерин — маркер вирусной инфекции, что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного маркера для разграничения бактериальной инфекции. Концентрации указанных медиаторов существенно меняются в зависимости от массив-

ности патологического очага, что позволяет контролировать течение заболевания и эффективность проводимой терапии.

С-реактивный белок, один из основных белков острой фазы воспаления, преципитирует С-полисахарид клеточной стенки пневмококка, активирует связывание комплемента, усиливает подвижность лейкоцитов и стимулирует фагоцитоз нейтрофилами. Уровень этого белка возрастает при воспалении в первые 6-12 ч в 100-1000 раз [3, 4]. В норме концентрация С-реактивного белка в плазме крови не превышает 8 мг/л. При воспалительном процессе уровень С-реактивного белка в плазме крови остаётся повышенным в течение нескольких дней, даже если устранён инфекционный агент. При вирусных инфекциях он повышается, как правило, не более 20 мг/л. Наиболее высокие уровни С-реактивного белка наблюдаются при бактериальной инфекции и достигают значений более 100 мг/л. Однако и низкие его концентрации не исключают бактериальной инфекции. При уровне С-реактивного белка более 40 мг/л маловероятно отсутствие бактериальной инфекции [28, 39].

Содержание данного маркера также повышается при воспалительных процессах неинфекционной этиологии, таких как аутоиммунные и ревматические заболевания, злокачественные опухоли, при отторжении трансплантата, а также после операций на кишечнике [21, 22, 36, 37]. С-реактивный белок показал значимую положительную корреляцию с ожирением. При отсутствии лихорадки повышенные уровни С-реактивного белка могут свидетельствовать о наличии сердечно-сосудистой патологии, в частности атеросклероза, в развитии которого доказана роль воспаления. Согласно рекомендациям Американского центра по контролю и профилактике заболеваний и Американской ассоциации сердца, среди маркеров воспаления в клинической практике прогностическая ценность С-реактивного белка выше, чем всех остальных маркеров воспаления [2, 15, 42, 43].

В последнее время большое внимание в качестве биомаркера воспаления уделяют прокальцитонину — предшественнику гормона кальцитонина, представляющему собой гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот. Прокальцитонин является маркером системной бактериальной инфекции, обладает большей специфичностью и чувствительностью, чем С-реактивный белок. При развитии воспалительного процесса уровни прокальцитонина увеличиваются быстрее, чем С-реактивного белка, и повышаются уже через 3-4 ч [50, 59]. Выброс прокальцитонина бывает отсроченным при воспалительном ответе по сравнению с цитокинами [13]. Концентрации прокальцитонина повышаются вслед за уровнем провоспалительных цитокинов (таких, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6). Главными стимуляторами его синтеза являются фактор некроза опухоли альфа совместно с эндотоксинами [5].

Высокая диагностическая точность прокальцитонина показана для различных инфекционных заболеваний (например, сепсис, инфекции дыхательных путей, менингит, острый инфекционный эндокардит, панкреатит). При вирусных инфекциях концентрации прокальцитонина не меняются либо незначительно повышены в случае тяжёлого течения. В первую очередь прокальцитонин служит диагностическим маркёром сепсиса [18, 51]. Ещё в 1993 г. было предложено использовать концентрацию прокальцитонина в сыворотке крови в качестве специфического маркёра бактериальной инфекции. Она значительно была увеличена у детей с тяжёлыми бактериальными инфекциями (до 53 нг/мл) по сравнению с детьми с вирусной инфекцией (1,5 нг/мл) [7]. Концентрация прокальцитонина быстро увеличивается у пациентов с нейтропенической лихорадкой, обусловленной инфекционным заболеванием, однако в этом плане прокальцитонин показал себя как специфический, но не чувствительный маркёр [53].

В работах, посвящённых биомаркёрам активности воспалительного процесса у взрослых пациентов с инфекцией нижних отделов дыхательных путей различной этиологии, показана корреляция уровня прокальцитонина в сыворотке крови с тяжестью бактериальной пневмонии [34, 38]. Как у пациентов с внебольничной пневмонией, так и у больных инфекциями мочевыводящих путей уровни прокальцитонина имеют очень высокую чувствительность для исключения бактериемии [57]. Согласно рекомендациям Общества инфекционных болезней Америки и Американского колледжа реаниматологов, уровень прокальцитонина рассматривают в качестве дополнительного диагностического маркёра для дифференциальной диагностики сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции неинфекционного происхождения [40].

Противоречивы данные о корреляции концентрации прокальцитонина при системных микозах. Одни авторы показали ассоциацию его уровня с тяжестью и исходом системной грибковой инфекции [19, 54]. В других работах показана низкая чувствительность и специфичность уровня прокальцитонина в диагностике системного микоза. Не всегда при грибковом сепсисе существенно увеличивались его сывороточные уровни [17, 20]. Окончательный вывод относительно прогностического значения содержания прокальцитонина при грибковых инфекциях можно будет сделать после исследований с участием большого количества пациентов.

В качестве дополнительного маркёра системного воспаления может быть использован неоптерин. В отличие от цитокинов, имеющих короткий период полужизни, неоптерин является стабильным метаболитом, участвующим в активации иммунокомпетентных клеток. Главным его источником — моноциты/макрофаги, стимуляцию синтеза обеспечивает интерферон γ . Повышение уровня неоптерина происходит при забо-

леваниях, где в патогенез вовлечена клеточная иммунная система, и, как правило, это отражает прогрессирование заболевания (в основном это относится к вирусным инфекциям).

Скорость нарастания концентрации неоптерина меньше, чем у С-реактивного белка и прокальцитонина. Пиковые концентрации отмечают только на 9–12-й день от начала воспалительного процесса [49].

При инфекционных заболеваниях концентрации неоптерина обычно коррелируют с тяжестью симптомов и прогнозом течения болезни. Это было показано многими исследователями [8, 6, 10, 16].

Мониторирование концентраций неоптерина в биологических средах организма в ходе инфекционного процесса может быть полезным для контроля активности заболевания и влияния на проводимую терапию. Оценка уровня неоптерина у тяжелобольных в отделениях интенсивной терапии служит инструментом, позволяющим различать пациентов с синдромом системного воспалительного ответа при заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии. Установлено, что специфичность уровней неоптерина для распознавания urgentных заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии составила 78% [52].

В научной литературе ряд работ посвящён изучению клинического значения сочетанного определения С-реактивного белка, прокальцитонина и/или неоптерина. Некоторые исследования подтверждают определённую роль С-реактивного белка и неоптерина в дифференцировке бактериальной от вирусной этиологии острых респираторных инфекций.

В 2009 г. опубликована работа Т.Н. Rainer и соавт., посвящённая исследованию роли соотношения С-реактивный белок/неоптерин в дифференциальной диагностике острого респираторного заболевания бактериальной и вирусной этиологии у 561 пациента отделения интенсивной терапии. У пациентов с острым респираторным заболеванием среднее отношение С-реактивный белок/неоптерин было в 10 раз выше при бактериальной этиологии, чем при вирусной (12,5 против 1,2 мг/нмоль, $p < 0,0001$), и в 42 раза выше, чем у здоровых людей (12,5 против 0,3 мг/нмоль, $p < 0,0001$) [47].

Показано, что у детей с инфекциями нижних дыхательных путей статистически значимо выше концентрация неоптерина в крови по сравнению со здоровыми. Причём содержание неоптерина не коррелирует с обычно оцениваемыми маркёрами воспаления, что может быть использовано в качестве маркёра вирусной инфекции [35].

У пациентов с подтверждённым тяжёлым острым респираторным синдромом уже в 1-й день появления клинических симптомов регистрировали рост концентрации неоптерина с достижением максимального уровня на 3-й день от начала заболевания (до 45 нмоль/л). Все пациенты имели повышенные уровни неопте-

рина (>10 нмоль/л) в первые 9 дней от начала заболевания. Напротив, средние концентрации С-реактивного белка в крови в остром периоде и в фазе выздоровления были в пределах нормы. Сывороточный уровень неоптерина у пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом коррелировал с длительностью лихорадки и клиническим прогрессированием заболевания, тогда как не выявлено зависимости между уровнем С-реактивного белка и длительностью лихорадки. Таким образом, уровень неоптерина можно использовать для ранней оценки степени тяжести острого респираторного синдрома [60].

Одновременное повышение концентрации С-реактивного белка и неоптерина в остром периоде болезни и её снижение на фоне проводимой терапии показано при бруцеллёзе [14] и при сепсисе на фоне гемобластозов [31]. У больных тропической малярией уровни С-реактивного белка и неоптерина в плазме крови значительно выше при тяжёлом течении заболевания, чем при неосложнённой малярии, а высокие их концентрации в течение острой фазы заболевания значимо коррелировала с медленным выздоровлением на фоне терапии [29].

Неоптерин и С-реактивный белок участвуют в развитии защитных реакций организма в ответ на повреждение миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом, и их уровни являются независимыми предикторами осложнений. У пациентов с острым коронарным синдромом выраженная активация секреции неоптерина в первые часы от начала — благоприятный признак [1]. Кроме того, повышенные концентрации неоптерина и С-реактивного белка выявлены у пациентов с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и гиперхолестеринемией [23, 52, 56]. Неоптерин наряду с известными биомаркерами (С-реактивным белком и холестеринем) может служить независимым маркером сердечно-сосудистых заболеваний и предиктором их осложнений.

Сочетанное определение двух биомаркеров проводили у пациенток с гинекологической патологией. Повышенные концентрации С-реактивного белка и неоптерина были установлены у женщин с преждевременными родами, обусловленными инфекционными процессами [41], при преэклампсии [30], а также при синдроме поликистозных яичников по сравнению с женщинами, имевшими регулярный менструальный цикл [9], что подтверждает участие клеточно-опосредованного иммунного ответа в патогенезе ряда заболеваний женских половых органов.

Описан клинический случай развития синдрома Стивенса-Джонсона после 12-дневного лечения ламотриджином пациента с депрессивным синдромом. Показана хорошая корреляция уровня неоптерина с течением заболевания, а увеличение концентрации С-реактивного белка следовало с задержкой на 4 дня. Этот пример демонстрирует клиническую значимость неоптерина при гиперергическом типе иммунного ответа [11].

912

Ряд работ посвящён изучению клинической значимости концентраций неоптерина и прокальцитонина. Их содержание варьирует в зависимости от возраста пациента, этиологии и тяжести пневмонии. Исследование двух биомаркеров у больных внебольничной пневмонией бактериальной этиологии подтвердило клиническую значимость прокальцитонина, концентрации которого были повышены в этой группе. Содержание прокальцитонина и неоптерина регистрировали на более высоком уровне при тяжёлом течении пневмонии, неблагоприятном её прогнозе и развитии осложнений. Оба параметра показали значимую корреляцию с рентгенографической картиной и молодым возрастом пациента.

У пациентов с пневмококковой пневмонией были увеличены концентрации прокальцитонина и неоптерина, будучи выше у пациентов с бактериемией, чем без бактериемии. У больных легионеллёзной пневмонией выявлен повышенный уровень неоптерина на фоне незначительного увеличения содержания прокальцитонина. При туберкулёзе лёгких и пневмоцистной пневмонии обнаруживали повышенный уровень неоптерина и низкий или не определяемый уровень прокальцитонина [32, 45]. Полученные результаты демонстрируют, что комплексный анализ концентраций биомаркеров в сопоставлении с клиническими и микробиологическими данными может помочь выявить больных, которым необходимо своевременное назначение дополнительных методов лечения.

Сочетанное увеличение уровней прокальцитонина и неоптерина регистрируют при сепсисе, и они были значимо выше у умерших больных [48, 58]. В другом исследовании у больных сепсисом с летальным исходом были статистически значимо выше концентрации неоптерина в крови (медиана 15 нг/мл, диапазон 2–69 нг/мл) по сравнению с выжившими пациентами (медиана 5 нг/мл, диапазон 2–130 нг/мл). Напротив, уровень прокальцитонина в двух группах значимо не различался [55]. Другими авторами показано преимущество прокальцитонина в качестве прогностического маркера перед неоптеринем и количеством нейтрофилов при сепсисе [44].

В ряде исследований проведено одновременное определение содержания С-реактивного белка, прокальцитонина и неоптерина. Диагностическую значимость комбинации трёх воспалительных маркеров продемонстрировали при коронарной патологии. Так, на фоне подтверждённого атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом достоверно выше были концентрации неоптерина, С-реактивного белка и прокальцитонина по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией (неоптерин — $22,47 \pm 2,93$ и $12,26 \pm 0,61$ нмоль/л, С-реактивный белок — $30,40 \pm 8,05$ и $5,26 \pm 0,64$ мг/л, прокальцитонин — $0,40 \pm 0,04$ и $0,19 \pm 0,02$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$) [26]. Одновременное определение концентрации трёх биомаркеров в крови способно обеспечить точную раннюю диагностику внутри-

утробной инфекции, что может предотвратить возникновение преждевременных родов [24].

У больных гемобластомами развитие нейтропении становится одной из основных причин заболеваемости и смертности. Её клинические признаки неспецифичны, а лихорадка, как одно из проявлений, может быть причиной и других расстройств. Анализ концентрации трёх маркёров показал, что С-реактивный белок и неоптерин не позволили разграничить причины возникновения лихорадки при нейтропении у детей с острым лимфобластным лейкозом. Напротив, прокальцитонин оказался специфичным и чувствительным воспалительным маркёром бактериальной инфекции у данной категории больных: повышение его концентрации при развитии острой бактериальной инфекции регистрировали в течение первых 24 ч от начала лихорадки [25].

Исследование С. Prat (2008) показало, что на момент постановки диагноза в начале развития нейтропении у пациентов с гемобластомами уровни воспалительных биомаркёров прокальцитонина и неоптерина не превышали нормальных значений, однако умеренно повышенной была концентрация С-реактивного белка. Уровень прокальцитонина стал значительно выше у пациентов с грамтрицательной бактериемией через 24–48 ч от начала лихорадки. У больных грибковой инфекцией повышенное содержание прокальцитонина регистрировали при длительности лихорадки более 4–5 дней. Уровень С-реактивного белка был более чувствительным показателем при бактериемии (как при грамположительной, так и при грамтрицательной флоре), но специфичность была низкой. Таким образом, у больных с нейтропенией на фоне гемобластома клиническую значимость показал только уровень прокальцитонина в случае развития тяжёлой системной грамтрицательной инфекции [46].

При сравнении содержания воспалительных маркёров в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких выявлены значимо более высокие концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка у пациентов с пневмонией, чем у больных с обострением хронической патологии лёгких. Других значимых изменений концентраций трёх маркёров в крови не выявлено. Через 1 мес после начала обострения у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких уровни прокальцитонина и С-реактивного белка снизились, в то время как концентрация неоптерина увеличилась.

Не выявлено существенных различий при сравнении уровней биомаркёров между заболеваниями, вызванными грамтрицательной и грамположительной флорой, в то же время средние значения прокальцитонина и С-реактивного белка были более высокими при росте пневмококка, золотистого стафилококка и энтеробактерий.

Содержание всех биомаркёров было выше у пациентов, которые умерли в течение 1 мес от

начала заболевания, чем у пациентов, которые умерли в более поздние сроки.

Таким образом, уровни биомаркёров различаются в зависимости от клинического состояния. Высокие концентрации биомаркёров в период обострения хронической обструктивной болезни лёгких коррелируют с неблагоприятным краткосрочным прогнозом, что свидетельствует о целесообразности их определения для выбора тактики ведения данной категории больных [33].

У пациентов с инфекцией, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в отличие от неоптерина уровни прокальцитонина и С-реактивного белка значимо не различались в группах пациентов, получающих и не получающих антиретровирусную терапию, не выявлено корреляции с уровнем Т-клеток CD4⁺ или вирусной нагрузкой ВИЧ. Уровень С-реактивного белка и неоптерина был статистически значимо выше у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулёзом лёгких ($p < 0,05$) [12].

Преимущество комплексного определения нескольких биомаркёров воспаления подтверждает исследование М. Ир и соавт., которое показало, что сочетанное определение содержания прокальцитонина, С-реактивного белка и неоптерина для дифференциальной диагностики вирусной от бактериальной инфекции нижних дыхательных путей имеет большую диагностическую ценность [27].

Традиционные маркёры инфекции не всегда позволяют различить системную воспалительную реакцию инфекционной и неинфекционной этиологии в силу схожих клинических проявлений. Комплексная оценка концентрации воспалительных биомаркёров в сочетании с другими клиническими и лабораторными параметрами может быть полезна в мониторинговании различных заболеваний, а также в разграничении возможных причин развития воспалительного процесса. Особенно это актуально у больных, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Выявление высокоспецифичных прогностических биомаркёров может привести к раннему выявлению больных высокого риска развития осложнённого и тяжёлого течения. Кроме того, выделение определённых активационных профилей гуморальных факторов, характерных для вирусной, вирусно-бактериальной и бактериальной инфекций у человека, позволит избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-5855.2014.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярёва О.В., Петюнина О.В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома // Украин. терапев. ж. — 2008. — №1. — С. 41–44. [Degtyaryova O.V., Petyunina O.V. Serum neopterin and

- C-reactive protein in patients with various clinical variants of acute coronary syndrome. *Ukrainskiy terapevicheskiy zhurnal*. 2008; 1 (2): 41-44. (In Russ.)
2. Королёва О.С., Затеищиков Д.А. Биомаркёры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // Фарматека. — 2007. — №8. — С. 30-36. [Koroleva O.S., Zateyshchikov D.A. Biomarkers in cardiology: measuring the intravascular inflammation. *Farmateka*. 2007; 8: 30-46. (In Russ.)]
 3. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб: Наука. 2001. — 423 с. [Nazarov P.G. Reaktanty ostroy fazy vospaleniya. (Inflammatory acute phase reactants.) *Saint-Petersburg: Nauka*. 2001: 423.]
 4. Потемина Т.Е., Ляляев В.А., Кузнецова С.В. Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление. — Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2010. — 33 с. [Potemina T.E., Lyalyaev V.A., Kuznetsova S.V. Sistemye izmeneniya v organizme pri vospalenii. Khronicheskoe vospalenie. (Systemic changes in human body associated with inflammation. Chronic inflammation.) *Nizhny Novgorod: Publishing House of Nizhny Novgorod State Medical Academy*. 2010: 33.]
 5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — №3 (2). — С. 16-21. [Simbirtsev A.S. Cytokines — classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3 (2): 16-21. (In Russ.)]
 6. Akbulut H.H., Celik I., Akbulut A. et al. Serum neopterin levels in patients with brucellosis // *J. Infect.* — 2005. — Vol. 51, N 4. — P. 281-286.
 7. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341, N 8844. — P. 515-518.
 8. Balázs C., Türke B., Vámos A. Determination of serum neopterin levels in patients with autoimmune thyroid diseases // *Orv. Hetil.* — 2012. — Vol. 153, N 29. — P. 1127-1131.
 9. Barutcuoglu B., Bozdemir A.E., Dereli D. et al. Increased serum neopterin levels in women with polycystic ovary syndrome // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2006. — Vol. 36, N 3. — P. 267-272.
 10. Baydar T., Yuksel O., Sahin T.T. et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients // *J. Crit. Care.* — 2009. — Vol. 24, N 3. — P. 318-321.
 11. Bertram L., Liss Y., Grözinger M. Neopterin and C-reactive protein in the course of Stevens-Johnson syndrome: report of a case // *Acta. Derm. Venereol.* — 2009. — Vol. 89, N 3. — P. 285-287.
 12. Bıpath P., Viljoen M., Levay P.F. Levels of procalcitonin, C-reactive protein and neopterin in patients with advanced HIV-1 infection // *SAJHIVMED.* — 2012. — Vol. 13, N 2. — P. 78-82.
 13. Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forycky Z.E. et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock // *Intensive Care Med.* — 2000. — Vol. 26, N 2. — P. 148-152.
 14. Cakan G., Bezirci F.B., Kacka A. et al. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 61, N 5. — P. 366-370.
 15. Carpenter L.L., Gawug C.E., Tyrka A.R., Price L.H. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults // *Act. Psychiatr. Scand.* — 2012. — Vol. 126, N 6. — P. 402-410.
 16. Chan C.P., Choi J.W., Cao K.Y. et al. Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection // *J. Infect.* — 2006. — Vol. 53, N 3. — P. 152-158.
 17. Charles P.E., Dalle F., Aho S. et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients // *Intensive Care Med.* — 2006. — Vol. 32, N 10. — P. 1577-1583.
 18. Christ-Crain M., Müller B. Procalcitoninum in bacterial infections: hype, hope, more or less? // *Swiss. Med. Wkly.* — 2005. — Vol. 135, N 31-32. — P. 451-460.
 19. Christofilopoulou S., Charvalos E., Petrikkos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? Study of 14 cases // *Eur. J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 13, N 8. — P. 493-495.
 20. Dornbusch H.J., Strenger V., Kerbl R. et al. Procalcitonin — a marker of invasive fungal infection? // *Support Care Cancer.* — 2005. — Vol. 13, N 5. — P. 343-346.
 21. Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40, N 7. — P. 1250-1256.
 22. Fang H.Y., Huang X.Y., Chien H.T. et al. Refining the role of preoperative C-reactive protein by neutrophil/lymphocyte ratio in oral cavity squamous cell carcinoma // *Laryngoscope.* — 2013. — Vol. 123, N 11. — P. 2690-2699.
 23. Fuchs D., Avanzas P., Arroyo-Espiguero R. et al. The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, N 35. — P. 4644-4653.
 24. Greksova K., Parrak V., Chovancova D. et al. Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein in diagnostics of intrauterine infection and preterm delivery // *Bratisl. Lek. Listy.* — 2009. — Vol. 110, N 10. — P. 623-626.
 25. Hatzistilianou M., Rekleity A., Athanassiadou F. et al. Serial procalcitonin responses in infection of children with secondary immunodeficiency // *Clin. Invest. Med.* — 2007. — Vol. 30, N 2. — P. E75-85.
 26. Ilhan F., Akbulut H., Karaca I. et al. Procalcitonin, C-reactive protein and neopterin levels in patients with coronary atherosclerosis // *Acta. Cardiol.* — 2005. — Vol. 60, N 4. — P. 361-365.
 27. Ip M., Rainer T.H., Lee N. et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 59, N 2. — P. 131-136.
 28. Korppi M., Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 25, N 2. — P. 207-213.
 29. Kremsner P.G., Winkler S., Wildling E. High plasma levels of nitrogen oxides are associated with severe disease and correlate with rapid parasitological and clinical cure in *Plasmodium falciparum* malaria // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1996. — Vol. 90, N 1. — P. 44-47.
 30. Kronborg C.S., Knudsen U.B., Moestrup S.K. et al. Serum markers of macrophage activation in pre-eclampsia: no predictive value of soluble CD163 and neopterin // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2007. — Vol. 86, N 9. — P. 1041-1046.
 31. Kurz K., Garimorth K., Joannidis M. et al. Altered immune responses during septicemia in patients suffering from haematological malignancies // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 147-156.
 32. Lacoma A., Bas A., Tudela P. et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2014. — Vol. 32, N 3. — P. 140-146.
 33. Lacoma A., Prat C., Andreo F. et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2011. — Vol. 6. — P. 157-169.
 34. Lee J.Y., Hwang S.J., Shim J.W. et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with

- community-acquired lobar pneumonia // *Korean J. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 30, N 4. — P. 406–413.
35. Łuczak G., Plata-Nazar K., Kozielska E. et al. Serum neopterin level in children with lower respiratory tract infections // *Med. Wieku. Rozwoj.* — 2007. — Vol. 11, N 4. — P. 423–427.
36. Meisner M., Tschakowsky K., Hutzler A. et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery // *Intensive Care Med.* — 1998. — Vol. 24, N 7. — P. 680–684.
37. Mesquida M., Molins B., Llorenç V.I. et al. Proinflammatory cytokines and C-reactive protein in uveitis associated with Behçet's disease // *Mediators Inflamm.* — 2014. — doi: 10.1155/2014/396204. — Epub. 2014 Jun. 8.
38. Müller F., Christ-Crain M., Bregenzer T. et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial // *Chest.* — 2010. — Vol. 138, N 1. — P. 121–129.
39. Musunuru K., Kral B.G., Blumenthal R.S. et al. The use of high sensitivity C-reactive protein in clinical practice // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 5, N 10. — P. 621–635.
40. O'Grady N.P., Barie P.S., Bartlett J.G. et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, N 4. — P. 1330–1349.
41. Oleszczuk J., Wawrzycyka B., Maj J.G. Interleukin-6 and neopterin levels in serum of patients with preterm labour with and without infection // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1997. — Vol. 74, N 1. — P. 27–30.
42. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 499–551.
43. Picariello C., Lazzeri C., Valente S. et al. Procalcitonin in acute cardiac patients // *Intern. Emerg. Med.* — 2011. — Vol. 6. — P. 245–252.
44. Pourakbari B., Mamishi S., Zafari J. et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 14, N 3. — P. 252–255.
45. Prat C., Domínguez J., Andreo F. et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia // *J. Infect.* — 2006. — Vol. 52, N 3. — P. 169–177.
46. Prat C., Sancho J.M., Domínguez J. et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia // *Leuk. Lymphoma.* — 2008. — Vol. 49, N 9. — P. 1752–1761.
47. Rainer T.H., Chan C.P., Leung M.F. et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections // *J. Infect.* — 2009. — Vol. 58, N 2. — P. 123–130.
48. Redl H., Schlag G., Tugel E. et al. Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28, N 11. — P. 3659–3663.
49. Reibnegger G., Fuchs D., Grubauer G. et al. Neopterin excretion during incubation period, clinical manifestation and convalescence of viral infection // *Biochem. Clin. Asp. Pteridines.* — 1984. — Vol. 3. — P. 433–447.
50. Reinhart K., Bauer M., Riedelmann N.C., Hartog C.S. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2012. — Vol. 25. — P. 609–634.
51. Reinhart K., Meisner M., Brunkhorst F.M. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? // *Crit. Care Clin.* — 2006. — Vol. 22. — P. 503–519.
52. Ruokonen E., Ilkka L., Niskanen M., Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* — 2002. — Vol. 46, N 4. — P. 398–404.
53. Ruokonen E., Nousiainen T., Pulkki K., Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 18, N 4. — P. 283–285.
54. Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K., Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature // *Crit. Care.* — 2006. — Vol. 10, N 5. — P. R145.
55. Tasdelen F.N., Aliyazicioglu Y., Tanyel E. et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis // *South Med. J.* — 2010. — Vol. 103, N 3. — P. 216–219.
56. Van Haelst P.L., van Doormaal J.J., May J.F. et al. Secondary prevention with fluvastatin decreases levels of adhesion molecules, neopterin and C-reactive protein // *Eur. J. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 12, N 6. — P. 503–519.
57. Van Nieuwkoop C., Bonten T.N., van't Wout J.W. et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14, N 6. — P. R206.
58. Vedrine C., Caraion C., Lambert C., Genin C. Cytometric bead assay of cytokines in sepsis: a clinical evaluation // *Cytometry B. Clin. Cytom.* — 2004. — Vol. 60, N 1. — P. 14–22.
59. Whicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 38, Pt. 5. — P. 483–493.
60. Zheng B., Cao K.Y., Chan C.P. et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome // *Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116, N 1. — P. 18–26.