

УДК 616.24-002

# Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

## Biomarkers for predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia

O. Titova, N. Kuzubova, E. Lebedeva

Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

В обзоре представлен анализ научных публикаций последних пяти лет, посвященных поиску биологических маркеров для оценки тяжести течения внебольничной пневмонии (ВП), мониторинга терапии и прогнозирования исхода заболевания. Наиболее востребованными лабораторными маркерами ВП остаются С-реактивный белок и прокальцитонин, а прогностическим маркером будущего может стать проадреномедуллин. В качестве биомаркеров пневмонии, содержание которых в крови определяется в первые часы при поступлении в стационар, предлагаются различные белковые молекулы — острофазные белки, цитокины, хемокины, сигнальные молекулы, гормоны. Чувствительность и специфичность большинства из них недостаточны для объективной оценки состояния конкретного пациента. Новые подходы связаны с поиском геномных маркеров, определяющих предрасположенность к ВП, и метаболическим профилированием на основе анализа совокупности низкомолекулярных метаболитов, содержащихся в пробе крови пациента.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, биомаркеры, прогноз

### Summary

The review presents an analysis of scientific publications of the last five years devoted to the search for biological markers for assessing the severity of community-acquired pneumonia (CAP), therapy monitoring, and predicting the disease outcome. C-reactive protein and procalcitonin are the most popular laboratory markers of CAP, and pro-adrenomedullin may become a prognostic marker of the future. As biomarkers of pneumonia, whose concentrations in the blood are determined in the first hours upon admission to the hospital, various protein molecules are proposed — acute-phase proteins, cytokines, chemokines, signaling molecules, hormones. The sensitivity and specificity of most of them are insufficient for an objective assessment of the individual patient. New approaches relate to the search for genomic markers that predispose to CAP, and metabolic profiling based on an analysis of the low molecular weight metabolites net in the patient's blood sample.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, biomarkers, prognosis

Внебольничная пневмония (ВП) — инфекционное заболевание, характеризующееся высокой распространенностью, гетерогенностью клинических проявлений, вариабельностью тяжести течения и высоким показателем летальных исходов, особенно среди пожилых людей и пациентов с сопутствующей патологией [1–4]. Для объективизации тяжести состояния пациента с ВП и связанных с этим подходов к выбору места и тактики лечения, оценки прогноза исхода заболевания предложен целый ряд клинико-лабораторных шкал, основанных на количественных балльных показателях. В последние годы в практике ведения пациентов с ВП широко используются биологические маркеры для прогнозирования тяжести течения пневмонии, мониторинга терапии и в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов. Ведется непрерывный поиск новых диагностических биохимических и лабораторных маркеров, уточняется прогностическая ценность, чувствительность и специфичность уже используемых. Под термином «биомаркер» понимается параметр, который «объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных физиологических или патологических процессов, а также реакций организма на терапевтическое вмешательство» [5].

Проникновение в легкие бактериальных или вирусных агентов вызывает воспалительную реакцию, сопровождающуюся повышенной продукцией в печени белков острой фазы. Индукторами синтеза острофазных белков выступают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-8, которые высвобождаются из различных клеток воспаления при их контакте с патоген-ассоциированными молекулярными структурами. Высокие уровни IL-6 (24 пг/мл) и TNF- $\alpha$  (12,6 пг/мл), определяемые при поступлении больных пневмонией в стационар, указывают на более тяжелое течение болезни, необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии и высокую вероятность ранней смерти [6]. Воспалительные цитокины имеют очень короткие периоды полураспада и неспецифичны, поэтому не рассматриваются как перспективные биомаркеры для оценки тяжести течения и возможного исхода заболевания [7]. На сегодняшний день наиболее востребованными лабораторными маркерами ВП остаются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин [8].

Основным и наиболее изученным стресс-белком является СРБ. Несмотря на неспецифичность этиологического фактора воспаления, его концентрация в сыворотке тесно связана с тяжестью патологического процесса, что определяет его широкое применение в клинической практике как чувствительного лабораторного маркера при пневмонии [9, 10]. СРБ секрети-

руется гепатоцитами в ответ на повышенное содержание провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Кроме того, дополнительными источниками синтеза СРБ являются лимфоциты, моноциты, нейроны и атеросклеротические бляшки [7]. Синтез СРБ начинается очень быстро: концентрация в сыворотке возрастает в течение примерно 6 ч и достигает пика около 48 ч. Период полувыведения из плазмы составляет около 19 ч как у здоровых лиц, так и при патологии. По этой причине основным детерминантом концентрации СРБ в плазме является скорость синтеза, которая непосредственно отражает степень тяжести патологического процесса, стимулирующего продукцию СРБ. Пороговая диагностическая концентрация СРБ, определяющая потребность в госпитализации при ВП, составляет 100–110 мг/л. Значение СРБ, превышающее 150 мг/л, считается неблагоприятным признаком тяжелого течения пневмонии и дополнительным показанием к проведению интенсивной антибактериальной и детоксикационной терапии. Снижение содержания СРБ на фоне лечения свидетельствует об адекватности и достаточности антибактериальной терапии.

Маркером бактериальной инфекции и острофазного воспаления, который может помочь оценить тяжесть состояния, необходимость интенсивной терапии и прогноз пациентов с ВП, является прокальцитонин (ПКТ) [9, 10]. Микробная инфекция индуцирует существенное увеличение экспрессии гена *CALC-1*, полипептидным продуктом трансляции которого является ПКТ, обнаруживаемый в крови через 2–4 ч после инфицирования, а пик его концентрации определяется в течение 6–24 ч [11]. Период полувыведения ПКТ из плазмы составляет 22–26 ч [11]. Концентрации ПКТ и СРБ в сыворотке крови тесно коррелировали и были значительно выше у пациентов с ВП, чем у пациентов с обострением ХОБЛ, также поступивших в отделение неотложной помощи с показаниями к госпитализации [10]. В дополнение к клиническим предикторам определение ПКТ может помочь в принятии решений, касающихся сроков выписки из больницы и отмены антибиотиков [1]. При использовании ПКТ средний срок пребывания в стационаре пациентов с ВП был достоверно меньше ( $3,7 \pm 2,8$  дня), чем стандартная продолжительность госпитализации ( $5,3 \pm 4,6$  дня) [1]. С помощью ПКТ удобно мониторировать ответ организма на антибиотикотерапию: снижение его концентрации в плазме более чем на 30% в день указывает на ослабление системного воспаления [12, 13]. Показана значимость ПКТ как предиктора неблагоприятных исходов пневмонии, к которым относят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и краткосрочную летальность [8, 14, 15]. В многоцентровом проспективном исследовании с участием 1770 пациентов с ВП установлена тесная связь между измеренным при

поступлении уровнем ПКТ в сыворотке и риском того, что в течение 72 ч может потребоваться инвазивная респираторная и/или вазопрессорная поддержка (ИРВП) [16]. Для концентраций ПКТ меньше 10 нг/мл риск ИРВП возрастал на 1–2% на каждый 1 нг/мл прироста ПКТ, а при значениях 10 нг/мл и выше риск ИРВП составлял 22,4%. Интерферон- $\gamma$ , важный медиатор вирусных инфекций, снижает уровень продукции ПКТ, делая определение ПКТ очень полезным тестом, позволяющим различать вирусную и бактериальную природу инфекции [7].

По мнению многих исследователей, прогностическим биомаркером будущего для ВП может стать проадренomedуллин (проАДМ) [7, 17, 18]. Высокий уровень проАДМ при первичной госпитализации демонстрирует наибольшую эффективность в прогнозировании вероятности внутрибольничного летального исхода, смертности в короткий срок от начала заболевания и в отдаленные сроки, а также других неблагоприятных исходов в сравнении с повышением уровней СРБ, ПКТ и числа лейкоцитов. Этиология ВП не оказывает влияния на прогностическую мощность показателя проАДМ. Недостатком проАДМ является его быстрое вымывание из кровотока вследствие связывания с рецепторами, а время его полужизни составляет всего 22 мин. По этой причине в клинической практике используется его более стабильный предшественник — среднерегиональный проадренomedуллин (СР-проАДМ) [19]. D. Liu и соавт. [20], используя метаанализ, установили, что уровень СР-проАДМ, повышенный на момент госпитализации пациентов с ВП, с высокой точностью прогнозирует развитие тяжелых осложнений и смертность в ближайшие и отдаленные сроки.

M. Volatkale и соавт. [21] предложили использовать в качестве нового диагностического биомаркера ВП уровень ишемия-модифицированного альбумина, содержание которого в сыворотке 81 пациента с тяжелой пневмонией значительно превышало среднее значение для такого же числа пациентов контрольной группы, поступивших в отделение экстренной помощи. Чувствительность и специфичность этого показателя составили соответственно 75,3 и 91,3%. По результатам исследования K.K. Yong и соавт. [22], с тяжестью пневмонии лучше, чем СРБ и количество лейкоцитов, коррелировала концентрация моноцитарного хемотрактантного протеина-1 в плазме. Авторский коллектив из Нидерландов [23] при обследовании 289 пациентов с ВП оценивал прогностическую ценность специфичных для легких маркеров воспаления, отражающих степень повреждения легочной ткани: YKL-40, CCL18, сурфактантного протеина D (SP-D), повышенные уровни которых обнаруживались при различных хронических заболеваниях легких, включая ХОБЛ и

ИЛФ. YKL-40 (или хитиназа-подобный белок) — матриксный протеин, экспрессируемый в специфичных гранулах нейтрофилов, предположительная функция которого состоит в облегчении миграции клеток через экстраклеточный матрикс и ремоделировании ткани в участках воспаления [23]. Ранее была обнаружена связь между его уровнем в плазме пациентов с ВП и тяжестью инфекции [24]. CCL18 (известный как макрофагальный воспалительный протеин-4, или регулируемый легкими и активацией хемокин) продуцируется при воспалении дендритными клетками, моноцитами и альвеолярными макрофагами, стимулирует синтез коллагена фибробластами, что может отражать его участие в aberrантной тканевой репарации. Повышенные уровни SP-D были обнаружены в сыворотке тяжелых больных гриппом А/Н1N1 [25] и пневмонией различной этиологии [26]. S.M. Spoorenberg и соавт. [23] установили, что показатели YKL-40, CCL18 и SP-D были существенно выше у пациентов с более тяжелой ВП (что могло отражать степень легочного воспаления) и могут использоваться в качестве биомаркеров. Наиболее информативным для прогноза краткосрочной и долгосрочной смертности оказался уровень YKL-40 [23].

В исследовании, выполненном у 369 пациентов с различными формами пневмонии (внебольничная, аспирационная, внутрибольничная пневмония и пневмония при острой сердечной недостаточности), установлено, что с летальным исходом при ВП и аспирационной пневмонии ассоциирован высокий уровень натрийуретического пептида В-типа (100–200 пг/мл) [27]. На основании проведенного мультивариантного регрессионного анализа авторы высказывают мнение, что этот показатель может быть полезным и единственным прогностическим маркером исхода ВП. Содержание в плазме острофазного белка пентраксина 3 (PTX3), секретируемого различными клетками, в том числе лейкоцитами и эндотелиоцитами, лучше, чем СРБ, коррелировало с тяжестью ВП и продолжительностью госпитализации, а снижаясь на фоне антибиотикотерапии, позволяло отслеживать ее эффективность [28]. К аналогичному выводу эти же авторы пришли, оценивая значение для диагностики и ведения ВП определения содержания в плазме эндотелиальной клеточно-специфической молекулы — растворимого протеогликана, экспрессируемого сосудистым эндотелием под влиянием провоспалительных цитокинов и проангиогенных факторов роста [29]. При развитии инфекций и активации фагоцитоза происходит образование гуморального фактора пресепсина, концентрация которого начинает возрастать прежде повышения содержания провоспалительных цитокинов. Высокий уровень пресепсина является показателем активной инфекционной патологии,

отражает степень тяжести пневмонии и может использоваться для мониторинга антибиотикотерапии, так как быстро и адекватно изменяется в зависимости от ее эффективности [30].

Каллистрин (эндогенный тканевой ингибитор калликреина) также предлагался в качестве маркера прогноза тяжелой ВП [31]. Его концентрация в плазме, измеренная в день госпитализации и равная 6,5 мкг/мл, являлась значением («cut-off level»), позволившем авторам предсказать 60-дневную смертность пациентов с более низким уровнем каллистрата. Увеличенная концентрация в плазме хемокина SDF-1 (stromal-cell-derived factor-1) может служить молекулярным маркером для ранней диагностики и оценки тяжести ВП [32]. Содержание в плазме лизофосфатидилхолина менее 29,6 мкмоль/л ассоциировалось с необходимостью респираторно-вазопрессорной поддержки, требующей госпитализации в отделение реанимации, и высоким показателем внутригоспитальной смертности [33]. Уровень D-димера в плазме пациентов, умерших от ВП, значительно превышал этот показатель в группе выживших, демонстрируя (как предиктор риска смертности) чувствительность 84% и специфичность 86% [34]. Высокие уровни в плазме висфатина — гормона, продуцируемого висцеральной жировой тканью, коррелировали с тяжестью ВП, маркерами системного воспаления и являлись предиктором 30-дневной смертности [35]. Независимым предиктором госпитальной смертности от ВП может быть концентрация в плазме нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина, положительно коррелирующая с СРБ и ПКТ [36].

Обзор научных публикаций последних пяти лет демонстрирует, какое множество различных белковых молекул может быть использовано в качестве маркеров для оценки тяжести течения ВП, прогноза ее исхода и выбора тактики ведения. Список этих молекулярных предикторов постоянно пополняется, но чувствительность и специфичность большинства из них недостаточны для объективной оценки состояния конкретного пациента с ВП, что свидетельствует о необходимости принципиально иных подходов к поиску предикторов тяжести течения пневмонии.

Исследователями из Нидерландов и Германии была проведена работа по выявлению нового геномного маркера для быстрой диагностики ВП [37]. В пробах крови пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии с подозрением на ВП, определяли профили экспрессии генов лейкоцитов. По заключению авторов, соотношение экспрессии генов *FAIM3:PLAC8* позволяло с высокой точностью различать пациентов с ВП и другой патологией и превосходило по специфичности ПКТ. Правда, чуть позже в этом же журнале появился критический коммента-

рий, касающийся результатов данного исследования [38]. Подтверждением обоснованности геномной теории предрасположенности к ВП служит исследование авторов, обративших внимание на большую частоту госпитализаций по поводу ВП представителей негроидной расы по сравнению с европеоидами при условии социальной, возрастной и гендерной идентичности обследованных групп пациентов [39]. Генетический анализ проб цельной крови выявил различные паттерны геномной активации на фоне пневмонии у пациентов с разным цветом кожи. По мнению авторов, дальнейшие исследования позволят выявить генетические факторы, которые повышают восприимчивость организма к ВП, и разработать подходы для персонализированного контроля заболевания.

Перспективным направлением улучшения прогнозирования исхода ВП может стать метод метаболомического профилирования на основе анализа метаболома — совокупности низкомолекулярных метаболитов (таких как промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, сигнальные молекулы и пр.) [40]. Подобный подход позволяет получать в исследуемом образце биоматериала качественную и количественную характеристики большого числа малых биомолекул (как правило, размером не более 1 кДа). Примером применения метаболомики при ВП является определение в пробах крови кинуренина — токсичного метаболита, образующегося при расщеплении триптофана под влиянием фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), активность которой увеличивается при инфекции. У пациентов с ВП исследовали прогностическую способность триптофана, кинуренина и ИДО (определяемой как отношение кинуренин/триптофан) для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов [41]. Кинуренин и ИДО положительно коррелировали с маркерами инфекции (ПКТ) и воспаления (СРБ). При многовариантном регрессионном анализе, скорректированном с учетом возраста и сопутствующих заболеваний, высокая активность ИДО и низкий уровень триптофана были ассоциированы с краткосрочным неблагоприятным исходом (смерть и/или пребывание в реанимационном отделении в течение 30 дней). Еще одним примером метаболомного подхода является определение лактата, повышенный уровень которого оказался лучшим показателем 28-дневной смертности от ВП в сравнении со стандартными прогностическими шкалами [42]. Выявление метаболомических путей и взаимодействий, характерных для состояния конкретного пациента и связанных с влиянием на эндогенный метаболизм как самого заболевания, так и факторов, предшествующих госпитализации по поводу ВП (сопутствующие патологии и терапия, генетические факторы, образ жизни, питания и пр.), может обеспечить индивидуальную стратифи-

кацию риска развития осложнений, предсказание ответа на терапию и исхода ВП и предоставить новые мишени для персонализированного лечения. Условием внедрения в практику метода метаболического профайлинга является оснащение лабораторно-диагностических служб учреждений практического здравоохранения высокоточной аналитической хроматографической и масс-спектрометрической техникой, что позволит одновременно оценивать множество компонентов метаболитной сети и приблизит к пониманию процессов, происходящих на молекулярном уровне. На сегодняшний день существенным ограничением для использования метода метаболического профилирования в отделениях экстренной помощи и

интенсивной терапии является высокая стоимость необходимого аналитического комплекса.

Таким образом, несмотря на большое количество предлагаемых молекулярных субстанций в качестве предикторов, позволяющих оценить тяжесть течения и предсказать исход ВП, не представляется возможным выделить среди них наиболее надежные и специфичные. В связи с этим целесообразен дальнейший поиск наиболее информативных комбинаций биологических маркеров, обеспечивающих более точный прогноз течения пневмонии, что будет способствовать выбору адекватного подхода к тактике ведения пациента, поступающего в стационар по поводу внебольничной пневмонии.

## Список литературы

1. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Абросимов В.Н., Яблонский П.К. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с. Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Abrosimov V.N., Yablonskiy P.K. Pulmonologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 800 s.
2. Волчков В.А., Титова О.Н., Ларин Д.Г., Козырев А.Г., Нефедов А.В. Клинический случай тяжелого течения гриппа А/Н1Н1, осложнившегося пневмонией, абсцессом легкого, миокардитом и тромбоемболией легочной артерии // Медицинский альманх. 2016. № 4. С. 45–51. Volchkov V.A., Titova O.N., Larin D.G. et al. Klinicheskiy sluchay tyazhelogo techeniya grippa A/N1N1, oslozhnivshegosya pnevmoniey, abscessom legkogo, miokarditom i tromboemboliey legochnoy arterii // Medical alliance. 2016. T. 4. S. 45–51.
3. Чучалин А.Г. Пневмонии: актуальная проблема XXI века // Тер. арх. 2016. Т. 88, № 3. С. 4–12. doi: 10.17116/terarkh20168834-12. Chuchalin A.G. Pnevmoniya: Aktualnaya problema XXI veka // Terapevticheskiy arkhiv. 2016. T. 88, N 3. S. 4–12. doi: 10.17116/terarkh20168834-12.
4. Khan F., Owens M.B., Restrepo M. et al. Tools for outcome prediction in patients with community acquired pneumonia // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2017. Vol. 10, N 2. P. 201–211. doi: 10.1080/17512433.2017.1268051.
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
6. Bacci M.R., Leme R.C., Zing N.P. et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients // Braz. J. Med. Biol. Res. 2015. Vol. 48, N 5. P. 427–432. doi: 10.1590/1414-431X20144402.
7. Shaddock E.J. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia // Pneumonia (Nathan). 2016. N 8. P. 17. doi: 10.1186/s41479-016-0017-7.
8. Kim M.W., Lim J.Y., Oh S.H. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2017. Vol. 77, N 7. P. 486–492. doi: 10.1080/00365513.2017.1344298.
9. Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Торкатюк Е.А. и др. Аденозиндезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский альманх. 2015. № 4. С. 60–67. Dyakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Torkatyuk E.A. et al. Adenozin-
10. Colak A., Yilmaz C., Toprak B., Aktoğu S. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD // J. Med. Biochem. 2017. Vol. 36, N 2. P. 122–126. doi: 10.1515/jomb-2017-0011.
11. Davies J. Procalcitonin // J. Clin. Pathol. 2015. Vol. 68, N 9. P. 675–679. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202807.
12. Schuetz P., Litke A., Albrich W.C., Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia // Curr. Opin. Infect. Dis. 2013. Vol. 26, N 2. P. 159–167. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835d0bec.
13. Meisner M. Update on procalcitonin measurements // Ann. Lab. Med. 2014. Vol. 34, N 4. P. 263–273. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.263.
14. Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H. et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2013. Vol. 74, N 5. P. 207–214. doi: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
15. Tamura M., Watanabe M., Nakajima A. et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP) // J. Infect. Chemother. 2014. Vol. 20, N 2. P. 97–103. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.005.
16. Self W.H., Grijalva C.G., WSilliams D.J. et al. Procalcitonin as an early marker of the need for invasive respiratory or vasopressor support in adults with community-acquired pneumonia // Chest. 2016. Vol. 150, N 4. P. 819–828. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.010.
17. España P.P., Capelastegui A., Mar C. et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia // J. Infect. 2015. Vol. 70, N 5. P. 457–466. doi: 10.1016/j.jinf.2014.12.003.
18. Julián-Jiménez A., González Del Castillo J., Candel F.J. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department // Med. Clin. (Barc). 2017. Vol. 148, N 11. P. 501–510. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.024.
19. Cavallazzi R., El-Kersh K., Abu-Atherah E. et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review // Respir. Med. 2014. Vol. 108, N 11. P. 1569–1580. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.018.
20. Liu D., Xie L., Zhao H. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis //

- BMC Infect. Dis. 2016. Vol. 16. P. 232. doi: 10.1186/s12879-016-1566-3.
21. Bolatkale M., Duger M., Ülfer G. et al. A novel biochemical marker for community-acquired pneumonia: Ischemia-modified albumin // *Am. J. Emerg. Med.* 2017. Vol. 35, N 8. P. 1121–1125. doi: 10.1016/j.ajem.2017.03.018.
  22. Yong K.K., Chang J.H., Chien M.H. et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 level as a predictor of the severity of community-acquired pneumonia // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, N 2. pii: E179. doi: 10.3390/ijms17020179.
  23. Spoorenberg S.M., Vestjens S.M., Rijkers G.T. et al. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Respirology.* 2017. Vol. 22, N 3. P. 542–550. doi: 10.1111/resp.12924.
  24. Wang H.L., Hsiao P.C., Tsai H.T. et al. Usefulness of plasma YKL-40 in management of community-acquired pneumonia severity in patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14, N 11. P. 22817–22825. doi: 10.3390/ijms141122817.
  25. Delgado C., Krotzsch E., Jiménez-Alvarez L.A. et al. Serum surfactant protein D (SP-D) is a prognostic marker of poor outcome in patients with A/H1N1 virus infection // *Lung.* 2015. Vol. 193, N 1. P. 25–30. doi: 10.1007/s00408-014-9669-3.
  26. Güzel A., Karadağ A., Okuyucu A. et al. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a biomarker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases // *Clin. Lab.* 2014. Vol. 60, N 7. P. 1091–1098.
  27. Usuda D., Sangen R., Hashimoto Y. et al. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6, N 2. e010440. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010440.
  28. Kao S.J., Yang H.W., Tsao S.M. et al. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51, N 4. P. 907–913. doi: 10.1515/cclm-2012-0459.
  29. Kao S.J., Chuang C.Y., Tang C.H. et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014. Vol. 52, N 34. P. 445–451. doi: 10.1515/cclm-2013-0638.
  30. Titova E.A., Reutskaya E.M., Eyrikh A.R. Presepsin — marker sepsisa i tyazheloy pnevmonii // *Pulmonologiya.* 2017. T. 27, N 3. S. 366–370. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-366-370.
  31. Lin W.C., Lu S.L., Lin C.F. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia // *Crit. Care.* 2013. Vol. 17, N 1. R27. doi: 10.1186/cc12507.
  32. Tsai P.K., Hsieh M.J., Wang H.L. et al. Elevated plasma stromal-cell-derived factor-1 protein levels correlate with severity in patients with community-acquired pneumonia // *Dis. Markers.* 2014. Vol. 2014. Article ID 829706. doi:10.1155/2014/829706.
  33. Cho W.H., Yeo H.J., Yoon S.H. et al. Lysophosphatidylcholine as a prognostic marker in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a pilot study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. Vol. 34, N 2. P. 309–315. doi: 10.1007/s10096-014-2234-4.
  34. Nastasijević Borovac D., Radjenović Petković T., Pejić T. et al. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia // *Med. Glas. (Zenica).* 2014. Vol. 11, N 1. P. 37–43.
  35. Hu W., Liu C.W., Su J. Elevated plasma visfatin concentrations in patients with community-acquired pneumonia // *Peptides.* 2013. Vol. 43. P. 8–12. doi: 10.1016/j.peptides.2013.02.017.
  36. Kim J.W., Hong D.Y., Lee K.R. et al. Usefulness of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration for predicting the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia // *Clin. Chim. Acta.* 2016. Vol. 462. P. 140–145. doi: 10.1016/j.cca.2016.09.011.
  37. Scicluna B.P., Klein Klouwenberg P.M., van Vught L.A. et al. A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192, N 7. P. 826–835. doi: 10.1164/rccm.201502-0355OC.
  38. Narasimhan R.L., Agarwal R., Sehgal I.S. FAIM3:PLAC8 Ratio Compared with Existing Biomarkers for Diagnosis of Severe Community-acquired Pneumonia: Comparing Apples to Oranges? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193, N 1. P. 101–102. doi: 10.1164/rccm.201508-1630LE.
  39. Palmer O.M.P., Rogers G., Yende S. et al. Graph theoretical analysis of genome-scale data: examination of gene activation occurring in the setting of community-acquired pneumonia // *Shock.* 2017. doi: 10.1097/SHK.0000000000000000.
  40. Nickler M., Ottiger M., Steuer C. et al. Systematic review regarding metabolic profiling for improved pathophysiological understanding of disease and outcome prediction in respiratory infections // *Respir. Res.* 2015. Vol. 16, N 125. P. 1–26. doi: 10.1186/s12931-015-0283-6.
  41. Meier M.A., Ottiger M., Vögeli A. et al. Activation of the tryptophan/serotonin pathway is associated with severity and predicts outcomes in pneumonia: results of a long-term cohort study // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017. Vol. 55, N 7. P. 1060–1069. doi: 10.1515/cclm-2016-0912.
  42. Chen Y.X., Li C.S. Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: a cohort study // *Thorax.* 2015. Vol. 70, N 5. P. 404–410. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206461.

Поступила в редакцию 12.02.2018 г.

### Сведения об авторах:

*Титова Ольга Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru;

*Кузубова Наталия Анатольевна* — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: kuzubova@mail.ru;

*Лебедева Елена Сергеевна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru.