© КОЛЕСНИЧЕНКО А. П., МОСЯКИН Н. А., РАСПОПИН Ю. С., КОНДРАШОВ М. А.

УДК 616-002.1:616-079.3

ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СЕПСИСА: ЛИТЕРАТУРНЫЕ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

А. П. Колесниченко^{1,2}, Н. А. Мосякин², Ю. С. Распопин^{1,2}, М. А. Кондрашов²

¹ГБОУ ПВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО, зав. — д. м. н., проф. А. И. Грицан; ²Краевой клинический центр охраны материнства и детства, гл. врач — А. В. Павлов.

Резюме. В обзоре представлены современные данные по информативности различных биохимических маркеров для ранней диагностики сепсиса, при этом наиболее подробно изучены следующие: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, эндотоксин. Отражен также собственный опыт авторов по определению активности эндотоксина для диагностики тяжелых форм сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, активность эндотоксина.

INFORMATIVENESS OF THE VARIOUS BIOCHEMICAL MARKERS OF SEPSIS: LITERARY AND OWN DATA

A. P. Kolesnichenko^{1,2}, N. A. Mosyakin², Y. S. Raspopin^{1,2}, M. A. Kondrashov²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasensky.

²Krasnoyarsk Regional Center of Protection of Mothers' and Children's Health.

Abstract. The review presents recent data on the informativeness of different biochemical markers for early diagnosis of sepsis, the most studied in detail as follows: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, endotoxin. Also is presented the own experience of the authors in determination of the endotoxin activity for the diagnosis of severe sepsis.

Key words: sepsis, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, endotoxin activity.

В настоящее время сепсис, несмотря на многолетние интенсивные исследования, направленные на поиск оптимальных обоснований патогенетической терапии, остается одной из главных причин смерти при развитии критических состояний. Частота сепсиса и септического шока в последние годы возрастает во всех странах, в том числе и в России, что связано с развитием и широким применением инвазивных медицинских технологий, расширения объемов оперативных вмешательств, бесконтрольного применения антибиотиков широкого спектра, увеличением микробов, устойчивых к антибиотикам и антисептикам. Летальность при сепсисе остается очень высокой, достигает более 50% при септическом шоке. Летальность больных граммотрицательным сепсисом в два раза выше летальности больных, вызванной грамположительной флорой [1,11,19].

Одна из основных причин этой удручающей картины — трудности в своевременной и точной постановке диагноза сепсиса.

За прошедшие два десятилетия произошла коренная трансформация представлений о природе сепсиса. В настоящее время сепсис рассматривается, как «...патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма на инфекцию различной природы с развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS)». Автор цитокиновой теории сепсиса R.C.Bone в 1997 году ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ

(CARS)» с тремя клиническими вариантами: преобладание синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), которая в конечном итоге приводит к формированию органной недостаточности; преобладание CARS (иммунный паралич, повышенная опасность инфекционной инвазии); сбалансированность SIRS и CARS — самый благоприятный вариант воспалительной реакции, высокая вероятность благоприятного ответа. Предложенные автором клинико-лабораторные критерии для подтверждения сепсиса, в настоящее время являются основополагающими для диагностики этой патологии [9,10,16].

Однако информативность этих критериев для диагностики оценки и тяжести сепсиса во многих случаях бывает недостаточной и не позволяет принять решение об адекватной тактике интенсивной терапии.

Поэтому, в последние годы ведется интенсивный поиск объективных биохимических маркеров для своевременной диагностики этого критического состояния. «Классические» маркеры воспаления, такие как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, уровень СРБ, имеют низкую специфичность и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики тяжелых форм сепсиса. Что касается эффективности современных микробиологических тестов, то хотя они и отличаются высокой специфичностью, их общая чувствительность не превышает 25-45%, а время,

необходимое для получения результатов (24 - 48 и более часов), может оказаться неприемлемо долгим [2].

Таким образом, совершенно очевидно, что при поступлении больного с признаками ССВО необходимо срочно установить, связан ли он с инфекцией. От точности и быстроты такой дифференциальной диагностики будут зависеть результаты лечения тяжелого сепсиса и септического шока. Однако дифференциальная диагностика ССВО и сепсиса представляет сложности, потому что, во-первых — у большинства больных с явной клинической картиной сепсиса, гемокультуры часто бывают отрицательными [8,9], во-вторых — как уже говорилось, при ССВО, несвязанном с инфекцией, также происходят: а) индукция белков острой фазы, в частности СРБ, маркера, традиционно применяемого для диагностики инфекции и оценки тяжести инфекции, а также б) повышение синтеза некоторых провоспалительных цитокинов [40].

С учетом новых подходов к патофизиологии сепсиса были предложены и изучены за последние 20 лет с позиций доказательной медицины более 170 различных соединений (цитокины — TNF- α , IL1, IL2, IL4, IL8, IL10, IL12; рецепторы — RAGE, TLR4, sTREM; маркеры клеточной поверхности — CD14, CD40, CD64; индикатор апоптоза — Gas6; эндотелиальные индикаторы — E-селектин, L-селектин, VCAM-1, VEGF и др.) в качестве потенциальных биомаркеров сепсиса [26]. Некоторые из них (С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкины) довольно хорошо изучены, другие же (пре-сепсин, эндотоксин) в меньшей степени [18,37].

СРБ — общепризнанный «золотой маркер» воспалительных процессов впервые был описан в начале 1930-х годов [41]. СРБ — острофазовый белок с пентамерной структурой, каждая субъединица которого состоит из 206 аминокислот. СРБ продуцируется гепатоцитами под воздействием провоспалительных цитокинов, инфекционных агентов и при повреждении тканей. Увеличение концентрации, СРБ начинается через 4-6 часов после воздействия повреждающих сигналов и продолжается в течение 24-48 часов, возрастая в сотни раз [36]. Было показано, что у пациентов в ОИТ нарастание инфекционного процесса сопровождалось увеличением СРБ с чувствительностью 93,4 % и специфичностью 86,1 % [38]. Снижение уровня СРБ через 48 часов в ОИТ у больных с инфекциями было связано с уровнем смертности 15,4%, в то время как повышенный уровень СРБ (более 10 мг/дл) был связан со смертностью 60,9% [32]. В семи крупных перспективных когортных исследованиях, выполненных более чем на 2000 пациентах было показано, что СРБ не позволяет определить или исключить наличие инфекционных осложнений у больных с травмами и ожогами [14]. Более того СРБ «узнает» как инфекционные факторы, имеющие отношение как бактериям и вирусам, так и неинфекционные — например, частицы некротизированной ткани, образующиеся при ожогах, некрозах и др. Таким образом, изменение уровня СРБ отражает изменение тяжести системного воспалительного ответа но, в общем, мало что говорит о причинах воспалительного процесса [30].

В 1984 году был открыт прокальцитонин (ПКТ) — маркер сепсиса с загадочным физиологическим механизмом. В норме ПКТ — это промежуточный продукт образования кальцитонина и синтезируется С-клетками поджелудочной железы. Самые интересные (с практической точки зрения) свойства ПКТ были открыты совершенно неожиданно. Французские военные врачи при измерении у пациентов с обширными ожогами уровней биомаркеров, характеризующих острые повреждения легких, обнаружили в крови значительно повышенные концентрации ПКТ. Ретроспективный анализ показал: у больных с наиболее высокими уровнями ПКТ в последствии развились инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок. Это было первым указанием на связь между повышенными уровнями ПКТ и системным воспалением. С этого момента, изучение связи между ПКТ и воспалительными процессами стало одним из самых «горячих» направлений современной медицины. При тяжелой генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции с наличием системных проявлений уровни ПКТ возрастают быстро и сильно. У пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрастать в 1000 раз и достигать 1000 нг/мл [14,25,26].

Вместе с тем до конца не ясно, может ли повышаться уровень данного маркера в отсутствии инфекции. Самая распространенная точка зрения: «нет, не может, поэтому ПКТ — наилучший индикатор инфекционного процесса у тяжелобольных пациентов; более того, уровень ПКТ коррелирует с тяжестью инфекции». Увы, это не совсем так.

В 1994 году 25 паломников, совершавших хадж, были госпитализированы с тепловым ударом в госпитале города Мекка. Уровни ПКТ измерялись каждые 6 часов в течение суток с момента поступления. Как оказалось, у всех пациентов при поступлении уровни ПКТ были повышены (по сравнению с контрольной группой) в 20 (!) раз [36].

Таким образом, ни ПКТ, ни, тем более, СРБ нельзя со стопроцентной уверенностью считать маркерами, связанными исключительно с воспалениями инфекционной природы. Тем не менее, повышение ПКТ все же в большей степени связано именно с инфекциями, нежели повышение СРБ. Проведенный мета-анализ (49 опубликованных статей, 33 исследования, 3943 пациентов, 1828 мужчин, 922 женщины, средний возраст 56,1 лет, 1825 пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом или с септическим шоком, 1545 пациентов с неинфекционным ССВО, уровень смертности 29,3%) позволил сделать вывод, что «ПКТ является хорошим биологическим диагностическим маркером сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у трудно диагностируемых критически больных пациентов. ПКТ должен быть включен в правила диагностики сепсиса и в клиническую практику отделений интенсивной терапии» [15, 35].

Таким образом, для дифференциальной диагностики и мониторинга системных воспалений и сепсиса наиболее целесообразно сочетанное измерение уровней ПКТ и СРБ. При этом наибольшее клиническое значение имеет динамика указанных маркеров, а не их абсолютные значения.

Если после операции, травмы и ожога возникает неинфекционный ССВО, то происходит транзиторное и небольшое повышение уровня ПСТ. Если на этом фоне развивается системная инфекция ПСТ повышается сильно, отражает динамику тяжести септического процесса и прогнозирует его исход. Однако ПСТ не может оценить динамику тяжести неинфекционного ССВО в послеоперационном периоде. Исходное повышение СРБ связано преимущественно с индукцией острой фазы и с «неинфекционным» ССВО. Такое повышение может длиться долго и отражать динамику нормализации на этапах послеоперационной болезни. При присоединении инфекции уровень СРБ может повышаться дополнительно, однако такое повышение не может быть достоверным индикатором присоединения инфекции [2, 3, 7].

Однако в последних рекомендациях по сепсису компании «Переживем сепсис» [19] не рекомендуется использовать уровень ПСТ в качестве диагностического инструмента для тяжелого сепсиса. Рекомендуется [25] ориентироваться на низкий уровень ПСТ в качестве маркера для прекращения эмпирической антибактериальной терапии, при отсутствии очага инфекции (2С).

Если суммировать результаты многочисленных исследований, то текущая картина такова: при воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6-12 часов. Несомненно, повышение сывороточных уровней ПКТ является эффективным показателем сепсиса, но физиологическая роль ПКТ в этом процессе остается загадочной («маркер есть, а понимания, как он работает — нет»). Нет и понимания того, чем вызваны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты определения ПКТ, как маркера сепсиса.

Пресепсин (ПСП) — это новый высокоспецифичный и высокочувствительный маркер сепсиса, представляющий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов. Один из механизмов образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением CD14 лизосомальными ферментами [4].

Во многих работах показано, что циркулирующие уровни ПСП повышаются при развитии системных инфекций и сепсиса, вызываемых грамположительными, грамотрицательными и грибковыми инфекциями. При вирусных инфекциях и при воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями, уровни ПСП не повышаются [21]. При развитии сепсиса повышение ПСП происходит раньше и быстрее, чем другие маркеры сепсиса, а именно в течение 1,5-2 ч после начала системной инфекции — раньше, чем повышение IL 6, IL 1, TNF α и раньше, чем повышение ПКТ и СРБ [22,23,34]. Динамика уровней ПСП прямым образом связана с динамикой показателей тяжести критических пациентов, определяемых согласно шкалам APACHE II, SOFA и MEDS. При уровне ПСП (нг/мл) < 200 — сепсис может быть исключен, при > 300 — возможен, при > 500 — умеренный риск тяжелого сепсиса и при уровне более 1000 нг/мл — высокий риск развития тяжелого сепсиса и септического шока [29].

Недавно было показано, что ПСП имеет более высокую клиническую специфичность, чем ПСТ. Так чувствительность к бактериальной инфекции составила (%): для ПСП — 91,9; для ПСТ — 88,9; для IL-6 — 88,9; для гемокультур — 35,4, при этом количество ложноположительных диагнозов составило: для ПСП — 12,5, а для ПСТ — 25,0. ПСП, в отличие от других маркеров, имеет сходную чувствительность к грамположительному (95,5%) и грамотрицательному сепсису (77,7%). Полагается, что «применимость пресепсина для диагностики сепсиса сравнима с таковой для прокальцитонина, но клиническая специфичность ПСП намного выше чем ПСТ» [23, 34].

В целом пресепсин оказался более чувствительным маркером сепсиса, чем прокальцитонин. Динамика ПСП совпадает, в отличие от СРБ, ПКТ и IL-6, с неблагоприятным исходом по шкале APACHE II. В настоящее время нет других маркеров, сравнимых с ПСП, по его одновременному диагностическому и прогностическому потенциалу, пригодному для точной стратификации септических пациентов [5,24,31].

Одним из главных факторов, инициирующим ССВО является эндотоксин — облигатный липополисахарид бактериальной стенки грамотрицательных бактерий, один из самых сильных экзогенных пирогенов, открытый Richard Pfeiffer в 1892 году. Благодаря наличию гидрофобной части молекулы, эндотоксин способен внедряться в клеточную мембрану, способствуя ее реорганизации, нарушениям клеточного метаболизма, угнетению клеточного метаболизма и нарушению функции митохондрий. Роль эндотоксина в патогенезе сепсиса достаточно изучена. Вступая во взаимодействие с LPS — свертывающим белком клеток, он активирует выброс цитокининов и других биологически активных веществ. Это, в свою очередь, запускает каскад реакций системного воспалительного ответа, приводя к нарушению проницаемости мембран с развитием синдрома полиорганной недостаточности [8,17].

Методы количественного определения уровней эндотоксина в плазме больных сепсисом известны более 40 лет [20] и основаны на применении LAL теста (Limulus Amebocyte Lysate). Идея использования LaL-теста принадлежит F. B. Bang [13], который в 1956 году отметил, что в основе данного теста лежит реакция взаимодействия эндотоксина и лизата амебоцитов крови краба рода *Limulus* с помутнением лизата и образованием геля. Существует несколько модификаций LaL-теста: качественный и количественный гель-тромб тест; кинетический турбодиметрический и хромогенный тест. Тест нашел определенное место в диагностике сепсиса [20,30]. Однако учитывая, что в плазме или цельной крови эндотоксин связывается со многими белками, это часто искажает результаты LAL-теста. В этой связи он нашел наиболее широкое применение для валидации растворов и сырья [12]. Поэтому многими исследователями был продолжен поиск новых методов более быстрой и точной диагностики эндотоксемии.

В 1998 году канадский исследователь A.D. Romashin сообщил о хемилюминисцентном методе диагностики эндотоксина в цельной крови (A.D. Romashin et al., 1998), а канадской компанией Spectral Diagnostics Inc. была создана аппаратура для выполнения этого теста [39].

ЕАА (Endotoxin Activity Assay) — это быстрый тест цельной крови на активность эндотоксина. Тест основан на реакции взаимодействия липида А с высокоспецифическими антителами в присутствии собственных нейтрофилов пациента. Нейтрофилы претерпевают ряд внутриклеточных реакций, приводящих к выбросу оксирадикалов, которые взаимодействуют с реагентом люмиформом. Произведенные в этой реакции фотоны учитываются в хемилюминометре.

Определение ЕАА способствует раннему выявлению пациентов с высоким риском развития тяжелого сепсиса и септического шока грамотрицательной этиологии.

Клинические исследования показали, что при ЕАА менее 0,4 отмечается низкий риск развития тяжелого сепсиса, и чаще всего исключается наличие грамотрицательной инфекции. ЕАА в пределах 0,4-0,59 является средним и определяет повышенный риск развития сепсиса. ЕАА, соответствующий 0,6 и более является высоким, и свидетельствует о высоком риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. J. Marshall et al. в 2004 году в рамках когортного исследования при оценке прогностической значимости ЕАА обнаружили, что летальность больных при уровнях эндотоксина менее 0,4 в ОРИТ составляла — 14%, а госпитальная летальность — 14%; при среднем уровне ЕАА (0,4-0,6) — 12% и 29% соответственно, а при высоких значениях ЕАА (более 0,6) показатели летальности в ОРИТ и госпитальной летальности составили 15,5 и 30% [33].

Проведенное в 2007-2009 гг. D.Klein et al. исследование среди 53 пациентов с септическим шоком выявило летальность 16% при значении ЕАА менее 0,40 и 34% в интервале 0,4-0,59, тогда, как при ЕАА более 0,6 летальность возрастала до 50% и выше [27,28]. Высокая прогностическая значимость определения активности эндотоксина была показана у больных с сепсисом после операций на сердце и сосудах [6].

Вместе с тем, при анализе уровня ЕАА необходимо учитывать, что повышение триглицеридов более 1500 мг/дл, снижение концентрации гемоглобина менее 60 г/л и экзогенное введение пациентам альбумина может искажать показатели ЕАА.

В нашей клинике мы располагаем первым опытом определения уровня активности эндотоксина у 56 больных (более 300 определений), включая детей, с подозрением на развитие сепсиса по принятым клинико-лабораторным критериям (Dellinger). Уровень активности эндотоксина (ЕАА) определяли хемилюминоцентным методом [39], при этом на основании рекомендаций автора выделялись следующие диапазоны эндотоксемии: при ЕАА менее 0,4 ед. чаще всего исключалось развитие грамотрицательной инфекции; ЕАА в пределах 0,4-0,59 ед. указывал на повышенный риск развития сепсиса, ЕАА соответствующий 0,6 ед. и более свидетельствовал о высоком риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. Одновременно вероятность развития сепсиса оценивалась по динамике уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина и тромбоцитов. Общая тяжесть пациентов оценивалась по шкалам APACHE II и SOFA. На этапах интенсивной терапии, включая респираторную поддержку, контролировались

показатели центральной и периферической гемодинамики, КОС, газы крови и механические свойства легких. Динамика биомаркеров сепсиса изучалась также в ходе проведения эфферентных методов терапии (ВОВВГФ, LPS-сорбции).

Анализ материала позволил выявить три группы пациентов в зависимости от уровня ЕАА: в 1-ю группу вошли 16 больных (28%) с ЕАА < 0,4 ед.; во 2-ю — 22 больных (39%) с ЕАА 0,4-0,6 ед. и в 3-ю — 18 пациентов с ЕАА более 0,6 ед. У 16 больных с ЕАА 0,15-0,39 сепсис без признаков гипоперфузии был выявлен только в 12,5% случаев. Во второй группе (n = 22) с уровнем ЕАА 0,41-0,60 тяжелый сепсис подтвердился у 18 (81,8%) больных. В 100% случаев клиника сепсиса развилась у больных третьей группы (ЕАА 0,64-1,26 ед.), при этом у 9 пациентов отмечались проявления септического шока. Анализ материала показал, что имелась определенная зависимость между уровнем ЕАА и выживаемостью пациентов. При уровне ЕАА до 0,4 ед. она составила 100%, при ЕАА от 0,4 до 0,6 — 91% и при уровне ЕАА более 0,6 ед. выжило 72% больных. Было также выявлено, что выживаемость при тяжелом сепсисе у 18 больных с уровнем активности эндотоксина более 0,6 ед. во многом зависела от примененного метода эфферентной терапии. При проведении сеансов ВОВВГФ в режиме 35-45 мл/кг/час из 7 больных с тяжелым сепсисом удалось выжить только 3 (42,8%). В то же время использование LPS- сорбции в чистом виде или в комбинации с ВОВВГФ позволило увеличить выживаемость при тяжелом сепсисе с ПОН до 72,7 %.

В целом на основании изучения литературы и анализа собственных данных по информативности различных биомаркеров для ранней диагностики сепсиса можно сделать следующие выводы:

Наибольшей информативной значимостью для ранней диагностики сепсиса обладают прокальцитонин и пресепсин, при этом последний в большей степени.

Хемилюминоцентный метод определения уровня эндотоксина позволяет увеличить вероятность выявления пациентов с высоким риском развития тяжелого сепсиса и обосновать необходимость применения эфферентных методов лечения.

Требуется дальнейший поиск новых наиболее информативных биомаркеров для ранней диагностики сепсиса.

Литература

1. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике // Клинико-лабораторный консилиум. — 2009. — С. 34-38.
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // Инфекция в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 17-24.
3. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Ярощекский А.И. Сепсис: патогенез и современные методы интенсивной терапии // Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. — 2009. — С. 273-299.

4. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А., Бобровников А.Э., Медова О.В., Коряков И.А. Клиническая значимость пресепсина при инфекционных осложнениях у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой // *Инфекции в хирургии*. — 2014. — № 4. — С. 44-46.
5. Иошиказу Окамура. Пресепсин — высокоэффективный диагностический маркер сепсиса // *Лаборатория*. — 2014. — № 2. — С. 8-9.
6. Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Ярустовский М.Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах // *Инфекции в хирургии*. — 2011. — № 2. — С. 27-31.
7. Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Прокальцитонин как предиктор бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. — 2014. — № 2. — С. 4-9.
8. Ронко К., Пиччини П., Рознер М.Г. Эндотоксемия и эндотоксический шок. Патогенез, диагностика и лечение. — М.: Издатель Балабанов И.В., 2012. — 132 с.
9. Руднов В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая) // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2010. — № 7(1). — С. 48-57.
10. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: практическое руководство. — М.: Литера, 2006. — 176 с.
11. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство. — 3-е изд., доп. и перераб. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — 2013. — 350 с.
12. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багирова В.А. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пирогенности. — М., 1997. — 125 с.
13. Bang F.B. A bacterial disease of *Limulus Polyphemus* // *Bull John Hopkins Hosp.* — 1956. — Vol. 98, № 5. — P. 325-337.
14. Barati M., Alinejad F., Bahar M.A., Satar M., Tabrizi Z., Bodohi N., Karimi H. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and nonseptic burn cases // *Burns*. — 2008. — Vol. 34. — P. 770-774.
15. Becker K.L., Shider R., Nylen E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, № 3. — P. 941-952.
16. Bone R.S. Sepsis: a new Hypothesis for pathogenesis of the disease progress // *Chest*. — 1997. — Vol. 112. — P. 235-243.
17. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. Brucellaspnoncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system // *Microb. Cell Fact.* — 2006. — Vol. 5. — P. 13.
18. Ciriello V., Gudipati S., Stavrou P.Z., Kanakaris N.K., Bellamy M.C., Giannoudis P.V. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence // *Injure*. — 2013. — Vol. 44. — P. 1680-1692.
19. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osboen T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41. — P. 580-637.
20. Douglas G.W., Seller F.K., Debrovner C.H. The demonstration of endotoxin in the circulating blood of patients with septic abortion // *Ann. J. Obstet. Gynecol.* — 1963. — Vol. 87. — P. 87-780.
21. Endo E., Takahashi G., Shozushima T., Matsumoto N., Kojika M., Suzuki Y., Inoue Y. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // *JJAAM*. — 2012. — Vol. 23. — P. 23-38.
22. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Igushi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* — 2012. — Vol. 18, № 6. — P. 891-897.
23. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Mutai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Igushi H. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // *J. Infect Chemother.* — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 30-34.
24. Gros A., Roussel M., Sauvadet E., Gacouin A., Margues S., Chimot L., Lavoue S., Camus C., Fest T., Le Tutzo Y. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients // *Intensive Care Med.* — 2012. — Vol. 38, № 3. — P. 445-452.
25. Hohn A., Schroeder S., Gehrt A., Bemhardt K., Bein B., Wegscheider K. Procalcitonin-Guided Algorithm to Reduce Length of Antibiotic Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock // *BMS Infect Dis.* — 2013. — Vol. 158. — P. 13.
26. Jan-Louis V., Marijorie B., Diagnostic and Prognostic Markers in Sepsis // *Expert Rev Anti Infect Ther.* — 2013. — Vol. 11, № 3. — P. 265-275.
27. Klein D., Derzko A., Foster D., Seely A.J.E., Brunet F., Romaschin A.D., Marshall J.C. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients // *Shock*. — 2007. — Vol. 28. — P. 524-529.
28. Klein D., Monti G., Colombo S., Mininni M., Terzi V., Ortisi G.M., Vesconi S., Casella G. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock // *Crit. Care Med. (Suppl.)*. — 2009. — Vol. 37, № 12. — P. 462.
29. Kojika M., Takahashshi G., Matsumoto N., Kikkawa T., Hoshikawa K., Shioya N. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores // *Med. Postgrad.* — 2010. — Vol. 48. — P. 46-50.
30. Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis // *Acte Anaesthesiol. Scan.* — 2008. — Vol. 52, № 7. — P. 1024-1025.
31. Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao V.Z., Li C.S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department // *Crit Care*. — 2013. — Vol. 17, № 5. — P. 244.
32. Lobo S.M., Lobo F.R., Bota D.P., Lopes-Ferreira F., Solman H.M., Melot C., Vincent J.L. C-reactive protein levels

correlate with mortality and organ failure in critically ill patients // *Chest*. — 2003. — Vol. 123, № 6. — P. 2043-2049.

33. Marshall J., Foster D., Vincent J., Cook D.J., Dellinger R.P., Opal S., Abraham E. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190. — P. 527-534.

34. Masson S., Caironi P., Spanuth E., Thomae R., Panigada M., Sangiorgi G., Fumagalli R., Mauri T., Isgro S., Fanizza C., Romero M. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care*. — 2014. — Vol. 18, № 1. — P. 64.

35. Nobre V., Harbath S., Graf J.D., Rohner P., Pugin J., Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177, № 5. — P. 498-505.

36. Pepus M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1805-1812.

37. Pierrakos C., Vincent J. L., Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 15.

38. Pova P., Coelho L., Almeida E., Fernandes R., Mealha P., Moreira H., Sabino S. Early identification of intensive care unit-acquired infection with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study // *Crit. Care*. — 2006. — Vol. 10, № 2. — P. 63.

39. Romaschin A.D., Harris D.M., Ribeiro M.B., Paice J., Foter D.M., Walker P.M., Marshall J.C. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence // *J. Immunol. Methods*. — 1998. — Vol. 212. — P. 169-185.

40. Schuetz P., Christ-Crain M., Muller E. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy infections // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2007. — Vol. 13, № 5. — P. 578-585.

41. Tillett W.S., Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus* // *J. Exp. Med.* — 1930. — Vol. 52, № 4. — P. 561-571.

References

1. Vel'kov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in the modern laboratory diagnostics // *Clinical Laboratory Council. Scientific and Practical Journal*. — 2009. — P. 34-38.

2. Gel'fand B.R., Burnevich S.Z., Gel'fand E.B., Brazhnik T.B., Sergeeva N.A. Biochemical markers of systemic inflammatory reactions: procalcitonin role in the diagnosis of sepsis // *Infection in Surgery*. — 2007. — Vol. 5, № 1. — P. 17-24.

3. Gel'fand B.R., Protchenko D.N., Gel'fand E.B., Yaroshetskiy A.I. Sepsis: pathogenesis and modern methods of intensive care // *Guide on Extracorporeal Blood Purification in Intensive Care*. — 2009. — P. 273-299.

4. Demidova V.S., Ushakova T.A., Zvyagin A.A., Bobrovnikov A.E., Medova O.V., Koryakov I.A. The clinical significance of presepsin in infectious complications in surgical patients and in patients with burn injury // *Infections in Surgery*. — 2014. — № 4. — P. 44-46.

5. Ioshikazu Okamura. Presepsin- highly effective diagnostic marker for sepsis // *Laboratory*. — 2014. — № 2. — P. 8-9.

6. Plyuchsh M.G., Samsonova N.N., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Yarustovskiy M.B. Prognostic

value of endotoxin activity in patients with sepsis after cardiac and vascular surgery // *Infections in the Surgery*. — 2011. — № 2. — P. 27-31.

7. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Procalcitonin as a predictor of bacteremia in the postoperative period of cardiac patients // *Anesthesiology and Reanimatology*. — 2014. — № 2. — P. 4-9.

8. Ronko K., Piccini P., Rosner M.G. Endotoxemia and endotoxic shock. Pathogenesis, diagnosis and treatment. — M.: Publisher Balabanov I.V., 2012. — 132 p.

9. Rudnov V.A. Sepsis: modern approaches to diagnosis and intensive care (Part One) // *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. — 2010. — № 7 (1). — P. 48-57.

10. Savelyev V.S., Gel'fand B.R. Sepsis in the XXI century. Classification, clinical diagnostic concept and treatment. Pathologic diagnosis: A Practical Guide. — M.: Litera, 2006. — 176 p.

11. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment: a practical guide. — 3rd ed., Ext. and rev. / Ed. V.S. Savelyev, B.R. Gelfand. — 2013. — 350 p.

12. Sitnikov A.G., Travina L.A., Bagirova V.L. LAL-test. Modern approaches to the determination of pyrogenicity. — M., 1997. — 125 p.

13. Bang F.B. A bacterial disease of *Limulus Polyphemus* // *Bull John Hopkins Hosp.* — 1956. — Vol. 98, № 5. — P. 325-337.

14. Barati M., Alinejad F., Bahar M.A., Satar M., Tabrizi Z., Bodoi N., Karimi H. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and nonseptic burn cases // *Burns*. — 2008. — Vol. 34. — P. 770-774.

15. Becker K.L., Shider R., Nylen E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, № 3. — P. 941-952.

16. Bone R.S. Sepsis: a new Hypothesis for pathogenesis of the disease progress // *Chest*. — 1997. — Vol. 112. — P. 235-243.

17. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. Brucellaspnoncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system // *Microb. Cell Fact.* — 2006. — Vol. 5. — P. 13.

18. Ciriello V., Gudipati S., Stavrou P.Z., Kanakaris N.K., Bellamy M.C., Giannoudis P.V. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence // *Injure*. — 2013. — Vol. 44. — P. 1680-1692.

19. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osboen T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41. — P. 580-637.

20. Douglas G.W., Seller F.K., Debrovner C.H. The demonstration of endotoxin in the circulating blood of patients with septic abortion // *Ann. J. Obstet. Gynecol.* — 1963. — Vol. 87. — P. 87-780.

21. Endo E., Takahashi G., Shozushima T., Matsumoto N., Kojika M., Suzuki Y., Inoue Y. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // *JJAAM*. — 2012. — Vol. 23. — P. 23-38.

22. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Igushi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* — 2012. — Vol. 18, № 6. — P. 891-897.
23. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Mutai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Igushi H. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 30-34.
24. Gros A., Roussel M., Sauvadet E., Gacouin A., Margues S., Chimot L., Lavoue S., Camus C., Fest T., Le Tutzo Y. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients // *Intensive Care Med.* — 2012. — Vol. 38, № 3. — P. 445-452.
25. Hohn A., Schroeder S., Gehrt A., Bemhardt K., Bein B., Wegscheider K. Procalcitonin-Guided Algorithm to Reduce Length of Antibiotic Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock // *BMS Infect Dis.* — 2013. — Vol. 158. — P. 13.
26. Jan-Louis V., Marijorie B., Diagnostic and Prognostic Markers in Sepsis // *Expert Rev Anti Infect Ther.* — 2013. — Vol. 11, № 3. — P. 265-275.
27. Klein D., Derzko A., Foster D., Seely A.J.E., Brunet F., Romaschin A.D., Marshall J.C. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients // *Shock.* — 2007. — Vol. 28. — P. 524-529.
28. Klein D., Monti G., Colombo S., Mininni M., Terzi V., Ortisi G.M., Vesconi S., Casella G. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock // *Crit. Care Med. (Suppl.)*. — 2009. — Vol. 37, № 12. — P. 462.
29. Kojika M., Takahashshi G., Matsumoto N., Kikkawa T., Hoshikawa K., Shioya N. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores // *Med. Postgrad.* — 2010. — Vol. 48. — P. 46-50.
30. Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis // *Acte Anaesthesiol. Scan.* — 2008. — Vol. 52, № 7. — P. 1024-1025.
31. Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao V.Z., Li C.S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17, № 5. — P. 244.
32. Lobo S.M., Lobo F.R., Bota D.P., Lopes-Ferreira F., Solomon H.M., Melot C., Vincent J.L. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients // *Chest.* — 2003. — Vol. 123, № 6. — P. 2043-2049.
33. Marshall J., Foster D., Vincent J., Cook D.J., Dellinger R.P., Opal S., Abraham E. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190. — P. 527-534.
34. Masson S., Caironi P., Spanuth E., Thomae R., Panigada M., Sangiorgi G., Fumagalli R., Mauri T., Isgro S., Fanizza C., Romero M. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18, № 1. — P. 64.
35. Nobre V., Harbath S., Graf J.D., Rohner P., Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177, № 5. — P. 498-505.
36. Pepus M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1805-1812.
37. Pierrakos C., Vincent J. L., Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 15.
38. Povoia P., Coelho L., Almeida E., Fernandes R., Mealha P., Moreira H., Sabino S. Early identification of intensive care unit-acquired infection with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study // *Crit. Care.* — 2006. — Vol. 10, № 2. — P. 63.
39. Romaschin A.D., Harris D.M., Ribeiro M.B., Paice J., Foter D.M., Walker P.M., Marshall J.C. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence // *J. Immunol. Methods.* — 1998. — Vol. 212. — P. 169-185.
40. Schuetz P., Christ-Crain M., Muller E. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy infections // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2007. — Vol. 13, № 5. — P. 578-585.
41. Tillett W. S., Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus* // *J. Exp. Med.* — 1930. — Vol. 52, № 4. — P. 561-571.

Сведения об авторах

Колесниченко Анатолий Павлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, руководитель Центра анестезиологии и реанимации Краевого клинического центра охраны материнства и детства.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, г. 2а; тел: 8(391) 2438224; e-mail: kapitar@mail.ru.

Мосякин Николай Антонович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации №1 Краевого клинического центра охраны материнства и детства.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, г. 2а; тел: 8(391) 2438224.

Распопин Юрий Святославович — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, заведующий отделением анестезиологии и реанимации №2 Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, г. 2а; тел: 8(391) 2220277; e-mail: oar24@mail.ru.

Кондрашов Максим Андреевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации №1 Краевого клинического центра охраны материнства и детства.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, г. 2а; тел: 8(391) 2438224; e-mail: kondrashov.maks@gmail.com.

Authors

Kolesnichenko Anatoliy Pavlovich — Dr. Med. Sc., Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky, Ministry of Health of the Russian Federation, Head of CAR in Regional Clinic of Maternal and Child Health.

Address: 2a, Academician Kirenskiy Str., Krasnoyarsk, 660074, RF; Phone: 8 (391) 2438224; e-mail: kapitar@mail.ru

Mosyakin Nilokai Antonovich — Head of ICU №1 in Regional Clinic of Maternal and Child Health.

Address: 2a, Academician Kirenskiy Str., Krasnoyarsk, 660074, RF; Phone: 8 (391) 2438224.

Raspopin Yuri Svyatoslavovich — Postgraduate Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky, Ministry of Health of the Russian Federation, Head of ICU №2 in Regional Clinic of Maternal and Child Health.

Address: 2a, Academician Kirenskiy Str., Krasnoyarsk, 660074, RF; Phone: 8 (391) 2220277; e-mail: oar24@mail.ru

Kondrashov Maksim Andreevich — Anesthesiologist at ICU №1 in Regional Clinic of Maternal and Child Health.

Address: 2a, Academician Kirenskiy Str., Krasnoyarsk, 660074, RF; Phone: 8 (391) 2438224; e-mail: kondrashov.maks@gmail.com