DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-99-107
УДК 616-089.5-94-07:311.3(574)

СЕПСИС ЖӘНЕ СЕПТИКАЛЫҚ ШОКТЫҢ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ЖӘНЕ ӘЛЕМДЕГІ ДИНАМИКАСЫ, ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Д.А. БОЛАТОВ, Ж.Ж. АЛДАНЫШ, Е.Ю. БУЛАТОВА, М.Б. ЖУМАБАЕВ, Н.А. МАЛТАБАРОВА
АҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы

Болатов Д.А.

Бұл шолу мақалада соңғы 10 жылдағы сепсистің динамикасымен өсу тендециясы. Өзіміздің және шет елдерінің статистикалық мәліметтері арасында параллель жүргізіліп, ерте диагностика және шұғыл көмек көрсету әдістеріндегі айырмашылықтар көрсетілген.

Негізгі сөздер: сепсис, септикалық шок, статистика, пресепсин, прокальцитонин.

Сілтеме үшін: Болатов Д.А., Алданыш Ж.Ж., Булатова Е.Ю., Жумабаев М.Б., Малтабарова Н.А. Сепсис және септикалық шоктың Қазақстандағы және әлемдегі динамикасы, диагностикасындағы ерекшеліктері // Медицина (Алматы). – 2018. - №11 (197). – С. 99-107

Р Е З Ю М Е

ДИНАМИКА СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА В КАЗАХСТАНЕ И МИРЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Д.А. БОЛАТОВ, Ж.Ж. АЛДАНЫШ, Е.Ю. БУЛАТОВА, М.Б. ЖУМАБАЕВ, Н.А. МАЛТАБАРОВА
АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

В данной обзорной статье показаны тенденция роста, динамика сепсиса за последние 10 лет. Проведены параллели статистических данных нашей и зарубежных стран. Показано отличие ранней диагностики и методы неотложной помощи соответственно.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, статистика, пресепсин, прокальцитонин.

S U M M A R Y

THE DYNAMICS OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK IN KAZAKHSTAN AND IN THE WORLD, ESPECIALLY DIAGNOSTICS

DA BOLATOV, ZhZh ALDANYSH, EYu BULATOVA, MB ZHUMABAEV, NA MALTABAROVA
Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan

This review article shows the tendency of growth, the dynamics of sepsis in the last 10 years. Paralelli of statistical data of our and foreign countries are conducted. The difference in early diagnosis and the methods of emergency care, respectively, are shown.

Keywords: sepsis, septic shock, statistics, presepsin, procalcitonin.

For reference: Bolatov DA, Aldanysh ZhZh, Bulatova EYu, Zhumabaev MB, Maltabarova NA. The dynamics of sepsis and septic shock in Kazakhstan and in the world, especially diagnostics. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2018;11(197):99-107 (In Russ.) DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-99-107

Хабарласу үшін: Болатов Даурен Ақдаулетович, жалпы медицина факультетінің 6 курс студенті «Астана медицина университеті» АҚ, Астана қ., Бейбітшілік к., 49а, индекс 010000
E-mail: daur.bolatov@gmail.com

Contacts: Dauren A Bolatov, 6th year student of the Faculty of General Medicine
Astana Medical University, Astana c., Beibitshilik str., 49a, index 010000
E-mail: daur.bolatov@gmail.com

Поступила 02.10.2018

Әлемдік медицинада антибиотик ойлап табылғаннан кейін көптеген инфекциялық аурулар адамзат қауымдастығына қауіп төндірмейтіндей болды. Бірақ соған қарамастан, қазіргі таңда сепсистен әртүрлі елдерде өлген адамдардың саны сүт безінің қатерлі ісігі, колоректальды рак және ЖИТС-тан өлген адам санынан асып жығылады. Сепсистен әрбір 1 минут сайын 14 адам қайтыс болады [1, 2].

Sepsis Survive Campaign – бұл әлемдік мамандандырылған ұйымдардың күшін сепсистен болатын өлім қаупін төмендету үшін біріктіру инициативасы. Бұл ұйымның басты мақсаты – сепсиспен байланысты жоғарғы өлім қаупін төмендету және сепсис туралы ақпараттарды өңдеуде халықаралық ұйымдардың күшін жұмылдыру. 2009 жылы Sepsis Survive Campaign және Institute for Healthcare сепсистен өлім көрсеткішін 25%-ға төмендетуге бірікті. Ұйымның протоколы соңғы рет 2016 жылы жаңартылды.

Сепсис және септикалық шокқа анықтамасы үшін Үшінші Халықаралық Консенсус (ары қарай Sepsis-3) бойынша, сепсис – инфекциялық процесске организм жауабының регуляциясының бұзылысы нәтижесімен шақырылған органдардың өмірге қауіпті дисфункциясы. Осылайша, соңғы анықтама 2001 жылғы қабылданған анықтаманың және «ауыр сепсис» ұғымының күшін жойып, олардың орнын басты [3].

Sepsis-3 бойынша мүшелер дисфункциясы Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) көрсеткіші бойынша анықталады. SOFA>2 болуы керек. Септикалық шок сепсистің циркуляциялық, жасушалық және метаболикалық бұзылыстармен көрінетін және сепсиске қарағанда өлім көрсеткіштері өте жоғары асқынуы болып саналуы керек.

Сепсистен өлім қауіптілігі 30%-дан, ал септикалық шоктан өлім қауіптілігі 50%-дан жоғары [4, 5].

Өкінішке орай, Қазақстанда және ТМД елдерінде арнайы статистикалық-эпидемиологиялық есеп жүргізілмейді. Сондықтан да сепсистің даму динамикасын зерттегенде шетелдік эпидемиологиялық есептерге жүгінуге тура келеді.

Неміс ғалымдарының есебіне сүйенсек, сепсис оқиғаларының саны 2007 жылы 200535 оқиғадан 2013 жылы 279530 оқиғаға дейін, яғни жылына 5,7%-ке өскен. Ал ауруханаішілік сепсис оқиғалары 100 000 адамға шаққанда 256-дан 335-ке дейін өскен. Бірнеше сепсис оқиғалары 27%-дан 41%-ға дейін, ауруханаішілік сепсистен өлім-жітім оқиғалары дәл сол периодта 2,7%-дан 24,3%-ға дейін өскен.

Американдық әріптестердің мәліметіне сүйенсек АҚШ-тағы жалпы өлім-жітімнің 6%-ы сепсистен болады, ал әрбір төртінші пациентте септикалық шок дамып, одан өлім көрсеткіші 80%-ға дейін жетеді. АҚШ Ұлттық денсаулық сақтау статистикалық орталығының мәлімдеуінше сепсиске шалдығу соңғы 8 жылда, 2000 жылы 221/100000 адамнан 2008 жылы 377/100000 адамға дейін, яғни жылына 7-8%-ға ұлғайып отырған.

Сонымен қатар, сепсис өте қымбат аурулардың бірі болып табылады. Мысалға, британдық The York Health Economics Consortium және UK Sepsis Trust (UKST) тәуелсіз сарапшыларының 2017 жылғы бірлескен зерттеуі бойынша сепсис жылына Біріккен корольдік экономикасына 15,6 млрд. фунт стерлинг шығын әкеледі.

2011 жылы сепсис АҚШ-тағы ең қымбат аурулардың арасында 1 орын алды, АҚШ азаматтары сепсистің еміне жылына 22,2 млрд. доллорға шығындалады екен [6].

Европадан алыстамай Норвегия елінің статистикалық көрсеткішіне назар аударайық. 2011 мен 2012 жылдар аралығында 100 000 халыққа шаққанда аурушаңдық 140-қа тең. Өлім көрсеткіші сәйкесінше 12,9%. Ауруханалық өлім19,4% [7].

2000-2013 жылдар арасындағы Испания елінің статистикалық мәліметтеріне көз жүгіртетін болсақ, осы 13 жыл аралығында 2 646 445 адамда сепсис тіркелген. Олардың 485 685 өлген, яғни 18,4%. Аурушаңдылықты 1000 халық санына есептегенде келесі көрсеткіштер пайда болды; 3,30 (2000-2004), 4,28 (2005-2009), 4,45 (2010-2013). Өзіміз байқап отырғандай тендеция өсуде. Келесі кезекте өлім көрсеткіші 10 000 халық санына шаққанда: 6,34 (2000-2004), 7,88 (2005-2009), 7,83 (2010-2013). Бұл көрсеткіштерде аса қуантарлық емес [8].

Италияда 2008 жылмен 2013 жылдар аралығында сепсистан 16 906 өлім тіркелген. 2008 жылы сепсис барлық өлім себептерінің ішінде 4,9% құраса, 2013 жылы 7,7% құрады [9].

Статистикалық мәліметтер Пекин қаласының Юэтан аймағында 2012 жылдың 1 шілдесімен 2014 жылдың 30 маусымы аралығында стационарға түскен барлық науқастардың медициналық жазбаларын шолу арқылы алынды. Барлық түскен науқастар саны 21 191 болса, соның 1716-сында сепсис, 256-да ауыр сепсис, 233-де септикалық шок тіркелген. Юэтан аймағында 100 000 халыққан шаққанда сепсис, ауыр сепсис, септикалық шок саны 667,103 және 91 сәйкесінше. Бұл көрсеткіш стандартталған көрсеткішке 461,68 және 52 100 000 халыққа шаққандағыға пара-пар келеді. Ауруханалық сепсис жалпы коэффиценті 20,6% құрды, ол өз кезегінде өлімнің 100 000 халыққа шаққанда 79 стандартталған көрсеткішіне алып келді [10].

Тайван елінде 20 жастан үлкен 2009-2010 жылдар арасында хирургиялық интенсивті терапия бөлімшесіне ауыр сепсис және септикалық шокпен түскен науқастарды зерттеу барысында 28 күндік өлім көрсеткішін анықтады. 7795 түскен науқастар ішінде 536 науқаста ауыр сепсис болған, яғни 6,9%. Жалпы 28 күндік өлім көрсеткіші 61% құрады [11].

Корея елінде 2005 жылдың сәуір айы мен 2009 жылдың ақпан айлары аралығында 12 университеттік ауруханадан 22 қатысушы интенсивті терапия бөлімшесіне 1 192 ересек пациент түсті. Септикалық шок 740 науқаста, яғни 62,1% байқалды. 28 күндік көрсеткіш 23% (n=274), ауруханаішілік өлім 28% (n=334), жалпы сепсистан өлім 23,6% (n=281). Септикалық шок дамыған науқастарда, септикалық шок жоқ науқастармен салыстырғанда өлім көрсеткіші жоғары болды. 28 күндік 26,1%, ауруханаішілік 30,8%, жалпы өлім 27,2% [12].

Азия елдеріне шолу жалғастыра отыра ендегі назарымызды Индия еліне аударайық. 2006 жылдың маусым айымен 2011 жылдың мамыр айлары аралығында 18 жастан үлкен сепсиспен 4711 пациент тіркелді. Олардың 282 ауыр сепсиспен сырқаттанды, яғни 6,2%. Интенсивті-терапия бөлімшесіндегі өлім көрсеткіші 56%, ауруханаішілік өлім 63,6%, 28 күндік өлім 62,8% құрады [13].

Келесі Жапония елі. Бұл зерттеуде Жапониядағы 42 интенсивті терапия бөлімшесінде ауыр сепсиспен 3195 науқас бағаланды. Олардың 2111 септикалық шок болмаса, 1084 септикалық шок орын алды. 28 және 90 күндік өлім көрсеткіші 73,6 және 56,3% сәйкесінше құрады [14].

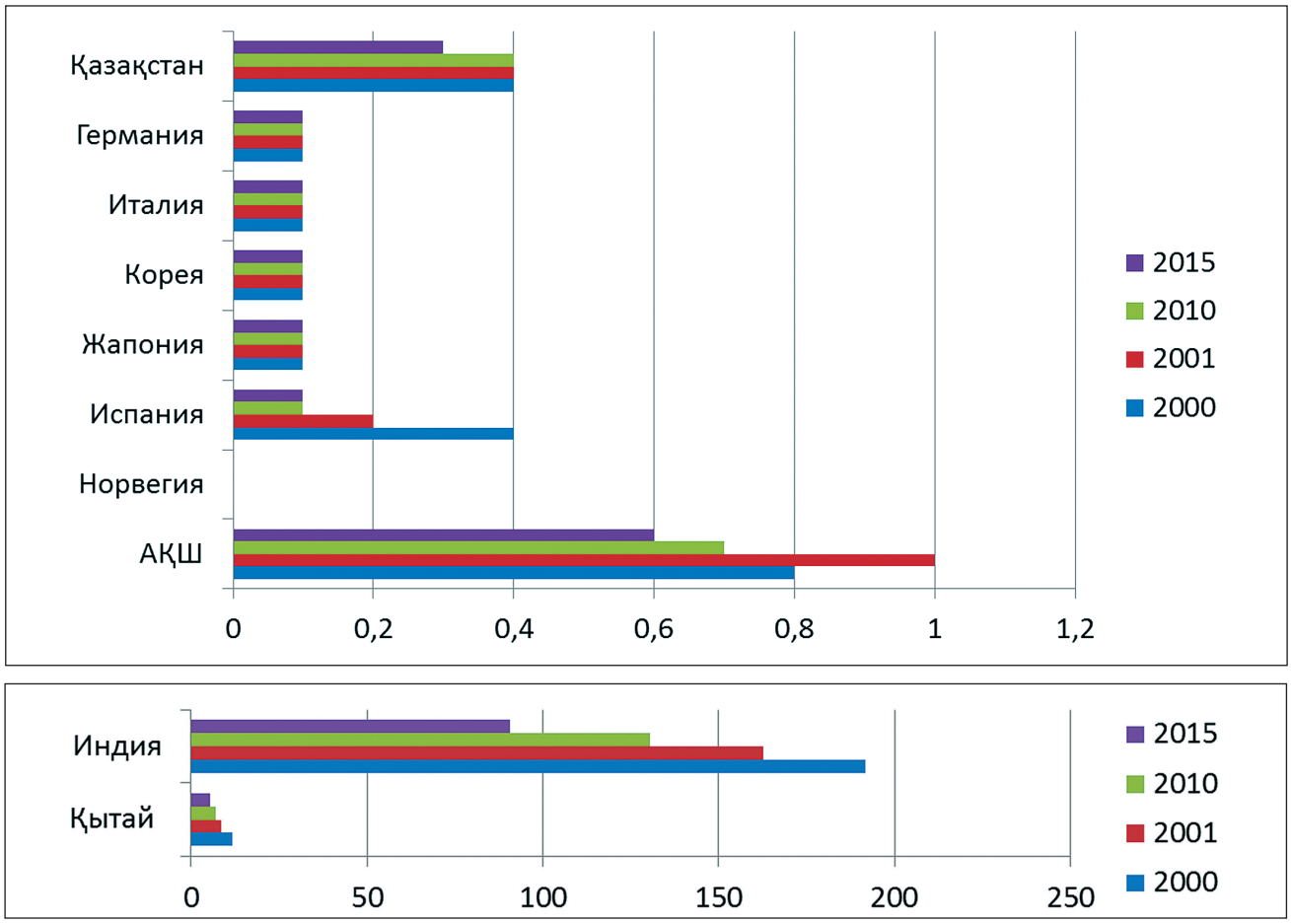
Осы тұрғыда өзіміздің Қазақстанмен салыстырғанды жөн көрдік, алайда өкінішке орай сепсиске қатысты мәліметтерге біздің елде регистр жүргізілмеген. Бізбен pubmed, medline порталдарына, ДДҰ статистикалық мәліметтеріне, Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің статискасына, Асфендияров атындағы Қаз ҰМУ «Вестник КазНМУ» (2 мақала), Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің журналындағы, «Медицина» журналындағы (4 мақала), АҚ АМУ «Астана медициналық журналы» және Ұлттық медицина орталығының «Клиническая медицина Казахстана» журналдарында 2015-2017 жылдар аралығында жарияланған мақалаларға, публикацияларға шолу жасалды, алайда Қазақстан бойынша статистикалық мәліметтер табылмады. Аталған журналдардың осы жылдар аралығында жарық көрген басылымдарында тек қана 6 мақала сепсиске қатысты болып шықты. Жоғарыда көрсетілген сандар мен деректер 18 жастан ересек науқастарға тән. Бізде Қазақстан бойынша 4 жасқа дейінгі сәбилердің неонаталдық сепсис көрсеткіштері болғандықтан, осы бағытта салыстыру жүргізуге тура келді.

ДДҰ деректері бойынша Қазақстанда Қытай мен Үндістанға қарағанда неонатальді сепсистен өлім саны әлдеқайда төмен және еуропалық елдердің көрсеткіштеріне сәйкес келеді (№1 сүреті).

2. НЕГІЗГІ БӨЛІМ

2.1. СЕПСИСТІҢ ДИАГНОСТИКАСЫ

Сепсистің әлемдік маңыздылығына қарамастан қоғамның сепсис туралы ақпаратпен қамтылуы өте төмен. Оған қоса, сепсистің клиникалық көріністерінің әртүрлілігіне байланысты уақытылы диагностиканы жасау тіпті тәжірибелі клиницисттерге қиындық тудырады. Осы тұжырымнан шыға келе қоғам сепсис туралы ашық және түсінікті анықтаманы қажет етеді және дәрігерлер сепсистің барынша ерте диагностикасы және оның ағымының



Сурет 1 - 1000 балаға шаққандағы сепсистен қайтыс болған нәрестелер саны

ауырлылығының классификациясын қамтамасыз ететін барынша жетілдірілген клиникалық және диагностикалық әдістер қажет етеді.

Sepsis-3-тің жұмыс тобы қазіргі таңда қолданылатын критерийлердің ешқайсысы «организм иесінің жауап регуляциясының бұзылуы» концепциясын көрсете алмайтынына көз жеткізді. Бірақ, 2001 жылы жұмыс тобы зерттеулер кезінде алынған, айтарлықтай көп мәліметтер қабынуды немесе органдар дисфункциясын көрсетеді. Бұл қойылған мақсат инфекцияға күдікпен госпитализацияланған,қолда бар қабынудың және органдар дисфункциясы дәрежесін анықтайтын шкалалар арқылы бағаланған, науқастар туралы мәліметтерді зерттеу нәтижесінде іске асырылды. Зерттеу туралы қысқаша айтар болсақ, Pittsburgh Medical Center health system (АҚШ) сақталынып тұрған 12 қоғамдық және академиялық госпитальдардың электрондық ауру тарихында суреттелген 1,3 миллион жағдай зерттелді. Инфекцияға күдігі бар пациенттердің жалпы саны 148 907 адамды құрады. Идентификация қандай да болсын себуге арналған биоматериал және антибиотиктер тағайындалуы ауру тарихында көрсетілуіне негізделді. Болжамның шынайылығын бағалау мақсатында екі түрлі қорытынды зерттелді: ауруханішілік өлім және өлім; пациенттердің РИТБ-інде 3 және одан көп тәулік болуы; немесе осы екеуі де. Қорытындылар жалпы түрде де, жасы, жынысы және қосымша патологиясы бойынша анықталған қорытынды қауіпдецилиясы бойынша да зерттелді. РИТБ-дегі пациенттер және РИТБ-нен тыс инфекциясы бар пациенттер үшін де диагноздың шынайылығы әр критерий үшін 2 өлшемде қойылды: алынған операциялық характеристикалар қисығының астындағы ауданы (AUC/ROC) және әртүрлі бағалау шкалаларын қолданған пациенттермен салыстырудағы қорытындылардың өзгеруі.

Біздің елімізде сепсиске қатысты қолданылатын протоколдағы диагностикалық іс-шаралар тізімі Sepsis-3 консенсусының нәтижесіне негізделгендіктен, Европа елдеріндегі протоколдардан айырмашылығы жоқ.

Органдар дисфункциясы, құрамына клиникалық симптомдар, зерттеудің лабораториялық әдістерінің деректері, терапиялық кірісулер кіретін, әртүрлі бағалау шкалаларының көмегімен өлшенуі мүмкін. Бірақ, айта кететін жайт, бұл жүйелер арасындағы айырмашылықтар қорытынды есептерде қарама-қайшылықтар тудырады. Қазіргі таңда қолданыста көп қолданылатын шкала SOFA шкаласы болып табылады (1 таблицаны қараңыз). Бұл шкаладаға бағалаудың жоғары сандары өлім қаупінің жоғарылығымен байланысты. SOFA шкаласы мүшелер жүйесінің қызметінің қалыптан қаншалықты ауытқығандығын бағалайды және терапиялық кірісулерді есепке алады. Есептеу үшін лабораторлы көрсеткіштер қажет: PaO2, тромбоциттер саны, креатинин мен билирубин дәрежелері. Көрсеткіштер және кесу нүктелерін таңдау консенсус негізінде жасалынды, бірақ SOFA шкаласы интенсивті терапия мамандары қоғамынан ары қарай айтарлықтай қолданылмайды. Органдар

дисфункиясының дәрежесін бағалайтын басқа да шкалалар бар, бірақ олар SOFA секілді кең танылмаған.

Sepsis-3 жұмыс тобының мүшелерінің басым көпшілігі лактат мөлшерінің жоғарылауы сепсис және септикалық шок кезіндегі жасушалық дисфункцияға жауап ретінде дамитындығымен келісті, жұмыс тобының екі мүшесі қарсы болды, бірақ көптеген факторлар, тіндерге оттегінің қажет мөлшерде жетпеуі, аэробты тыныс алудың бұзылуы, жеделдетілген аэробты гликолиз, бауыр қызметінің төмендеуі гиперлактатемияға өз септігін тигізетінін мойындады. Сонымен бірге, гиперлактатемия аурудың ауырлығын көрсететін маркерлардың қатарына қосуға болады және лактаттың жоғары мөлшері жоғары өлімнің болжамы ретінде қарастырылады. «Адекватты инфузиялық терапия» және «вазопрессорлармен терапия қажеттілігі» үшін критерийлер арнайы болып табылмайды, себебі, олар клиницистерге терең тәуелді, мониторинг мәліметтеріне сүйенеді, ал олар өз кезегінде өте ауыспалы және мониторинг пен мүмкіншіліктерден, сонымен бірге, жасалынып жатқан терапияның гемодинамикалық мақсаттарына тәуелді. Гипотензияға және вазопрессорлар тағайындауға потенциальды түрде РИТБ-дегі пациенттің менеджментінің басқа да, седация және волемиялық статусты бағалау сияқты аспектілері әсер етеді.

Консенсус Delphi нейрожеліге сүйене отырып когортты зерттеулерде тесттілеу үшін үш көрсеткіш анықталған болатын (гипотензия, лактаттың мөлшері және вазопрессорлы терапияның қажеттілігі). Когортты зерттеулерде лактаттың альтернативті комбинациялары және оның әртүрлі табалдырықты мөлшерлері зерттелді. Бірінші зерттелген мәліметтер базасы – SIRS/ЖҚЖС екі критерийден астам және кемінде бір органды дисфункициясы бар инфекциясы бар 28150 пациенттер туралы ақпараты бар халықаралық мультицентрлі регистр, Surviving Sepsis Campaign болып табылады. Гипотензияға 65 мм с.б.б төмен орташа артериалды қысым ретінде анықтама берілді. Қорытындысында вазопрессорлы терапия алған, қан көлемі қалпына келтірілгеннен кейін де гипотензиясы мен **лактатемиясы бар (> 2 ммол/л)** 18840 пациент анықталды. Инфузиялық терапияға резистентті пациенттер өлім қаупі мүмкіндігі бар топтар арасындағы айырмашылықты тексеру үшін референтті топ ретінде пайдаланды.

Қойылған ауруханаішілік өлім қаупі вазопрессорлар егуді талап ететін және гиперлактатемиясы бар (42,3% және 49,7%, сәйкесінше лактаттын табалдырықты мөлшері > 2 ммоль/л немесе > 4 ммоль/л), гипотензияға қарсы инфузиялық терапияға резистентті пациенттерде (P < .001 референтті топпен салыстырғанда) тек лактаттың мөлшері ғана көтерілген (> 2 ммоль/л мөлшерлі лактатта өлім 25.7%, > 4 ммоль/л мөлшерде 29.9%) пациенттермен, сонымен қоса, инфузиялық терапияға резистентті және вазопрессорлы терапияны талап ететін және лактат мөлшері 2ммоль/л және одан да төмен (30.1%) пациенттермен салыстырғанда.

Сонымен, жұмыс тобы лактаттың өзгеруі жалпы қабылданған, бірақ әмбебап және қолжетімді емес әдіс, әсіресе дамушы елдерде. Бірақ, солай бола тұра, септикалық шоктың клиникалық критерийлері гипотензия мен гиперлактатемияның комбинациясын ескере отырып жасалынған. Өлім қаупін жоғарылауымен тығыз байланысты жасушалық және кардиоваскулярлы дисфункцияны көрсететін болғандықтан гипотензия мен гиперлактатемияны, жеке – жеке қолданғаннан гөрі, бірге қолданған жөн. Бұл жағдай жұмыс тобының басым көпшілігінен қолдау тапты [15,16].

Сепсистің дәстүрлі кең қолданылатын биомаркерлері – цитокиндер, СРБ, прокальцитонин (ПКТ). Көптеген зерттеулер нәтижесі бойынша инфекциялық және асептикалық қабыну кезінде ерте жоғарылайтын көрсеткіштерге қабыну цитокиндері, ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6 деңгейі шарықтау шегіне 2-4 сағатта жетеді [17-19]. Келесі көтерілетін прокальцитонин ең жоғарғы шарықтау шегіне 8-12 сағатта жетеді. Егер қабыну асептикалық болса төмендейді, жүйелі инфекционды болса жоғарылайды[20]. Әрі қарай қабынудың жіті фазасындағы басты ерте маркер СРБ жоғарылайды. Шарықтау шегі 12-24 сағат [21, 22]. Соңғы уақытқа шейін прокальцитонин спецификалық маркер болып саналды. Алайда:

1) Үлкен белгісіздік «сұр аймағы» байқалды (нг/мл)

• ССВО инфекциясыз 1,0 төмен

• Жүйелі көріністсіз жергілікті бактериальды инфекциямен 0,3-1,5

• Ауыр вирусты инфекцияда 0,5-2,0

2) Хирургияда, күйік, травма кезінде 24-48 сағатта спецификалық емес көтерілуі.

3) Жаңа туылған нәрестелерде алғашқы 48 сағатта инфекцияларға спецификалық емес жоғарылауы.

4) Жарты өмірлік уақыты (25-30 сағат)

Прокальцитонин деңгейі бактериальді инфекцияны көрсеткенімен, сарысулық прокальцитонин сепсис ауырлығымен, өлім деңгейіне сәйкес келмейді. Сондықтан қазіргі таңда прокальцитонин сарысулық көрсеткіші тек антибиотикотерапия эффективтілігіне баға беруге қолданылады [23, 24, 25].

Пресепсин (ПСП) – жаңа эффективті сепсистің биологиялық маркері. Қан айналымдағы белок, оның деңгейі жүйелі инфекцияда, сепсиста, ауыр сепсис және септикалық шокта концентрациясы тез жоғарылайды. Алғаш рет Иватэ, Жапония медицина университетінің бір топ зерттеушілерімен сипатталған [26]. Әрі қарай халықаралық көп орталықты зерттеу нәтижесі бойынша:

1) Пресепсин жоғарылау механизмі ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ жоғарылау механизімінен анық ерекше.

2) Жүйелі қабыну кезінде пресепсин деңгейі басқа маркерлермен салыстырғанда ерте жоғарылайды. Демек ПСП деңгейі:

• Сепсистің шынайы динамикасын көрсетеді

• Нәтижесін болжайды

• Рецидивті болжайды [27-33].

Механизмі. Басты рөл макрофаг/моноцитте. Олардың мембрана беткейінде рецептірлік белок mCD14 – мембранды гликопротеин орналасқан. Қалыптыда спецификалық емес иммунитет жүйесін және онымен байланысты қабынулық процессті іске қосады [34, 35]. Бактериальді қабыну кезінде mCD14 әртүрлі бактериальді лигандалармен қосылады:

• Грам- бактерия компоненттері

• Грам+ бактерия компоненттері

• Саңырауқұлақ компоненттері

mCD14 рецепторы өзі липополисахаридке қосылып макрофаг активация сигналын қоса алады. Алайда липополисахарид байланыстырушы белок LBP эффективтілікті 100-1000 есе күшейтеді [36].

mCD14 + LBP – LPS → TLR4 (мембрана қасында орналасады, toll рецепторға жатады). Активациядан соң mCD14 мембранадан бөлініп, қанайналымға еріген SCD14 айналады. SCD14 – LPS әрекетіне жауапты маркер. Демек SCD14 деңгейі қабыну ауырлығына, септикалық шок дамуына байланысты. Фагоцитоз іске қосылып лизосомальды протеиназ (катепсин D) көмегімен айналымдағы SCD14 бөлшектеп, спецификалық фрагмент SCD14-ST құрылуымен көрінеді. Кейін ол пресепсин аталды. Яғни пресепсин айналымдағы концентрациясы фагоцитоз активациясымен, интенсивтілігін көрсетеді [37, 38].

Зерттеу нәтижесі бойынша пресепсин грамм-, грамм+, саңырауқұлақтарда жоғарылайды, бірақ вирусты қабыну кезінде емес [39]. Көпорталықты зерттеуде наукастар (n=27) сепсике күдікті AUC ROC нәтижесі, ПСП-0,908, ПКТ-0,905, ИЛ-6 – 0,825. Клиникалық специфтілігі 87,8%. Гемокультура сезімталдылығы 35,4% болса, ПСП сезімталдылығы 91,4% құрады. Келесі тұжырым орын алды «Пресепсин сепсис диагностикасында қолдануға болады және оның диагностикалық көрсеткіші сәйкес сепсис биомаркерлерімен, гемокультурадан асып түседі» [40].

Пресепсин болжау қасиеті. Бақылауда 69 пациент, 41 сепсис – өлім 3(7,3%); 18 ауыр сепсис – өлім 8(44,4%); 10 септикалық шок – өлім 8(80%). 1 айлық өлім көрсеткіші 27,5%.

AUC ROC бойынша:

• Өлім болжамы: APACHE II -0,835; ПСП-0,833; ПКТ-0,508.

• Тірі қалғандар нәтижесі ауырлығын болжау: APACHE II-0,923; ПСП-0,796; ПКТ-0,624 [41].

Көпорталықты зерттеуде (n=106) пациент ССВО ПСП 60 күндік аман қалу деңгейін болжады. ПКТ мүлдем көрсеткіш жоқ [42].

Clinical Biochemistry мамырлық басылымында 2014ж «сепсиспен пациенттердің бастапқы ПСП деңгейі нәтижені болжайды. Басқа биомаркерлер ПКТ қоса алғанда мұндай көрсеткіш жоқ»[43].

Қазақстанда аналогиялық зерттеуді Астана қаласы, Қазақстан Республикасы Президенті істері басқару Медициналық орталығының ауруханасы дәрігерлері М.А. Досов, Р.Ж. Карабаева, А.Х. Мустафина, Ж.Н. Бапанов, Л.Ж. Жанабекова жүргізді.

РИТБ-не ЖҚЖС және сепсиспен түскен 33 пациентке ретроспективті зерттеу жүргізілді. Пациенттердің жас шамасы: 57,7±13,6 жас, оның ішінде 21-і (63,6%) ер адамдар және 12-сі (34,4%) әйелдер.

Барлық пациенттерге пресепсиннің мөлшерін ем алдында және 3 күннен кейін (антибактериалды терапия басталғаннан кейін) өлшеген. Өлшем PATHFAST Presepsin (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Жапония) тестін қолданып хемилюминесцентті иммуноферментті анализ жүргізілді. Бұл тесттің іс-әрекет принципі: сілтілі фофотазамен байланысқан пресепсинге қарсы поликлональды антиденелерді және магнитті бөлшектердегі пресепсинге қарсы моноклональды антиденелер алынған қан сарысуымен араласады. Үлгідегі пресепсин антиденелермен байланысады да, магнитті бөлшектердегі антиденелермен және ферментпен белгіленген антиденелермен комплекс құрады. Реакцияға түспеген материалды жойғаннан кейін қоспаға хемилюминесцентті субстрат қосылады. Осылайша люминесценция инициренеді, оның қанықтылығының өлшеу қорытындысы зерттеліп жатқан үлгідегі пресепсиннің концентрациясына пропорциональді. Бұл тест автоматты режимде 17 минут ішінде жүргізіледі.

Бұл зерттеулерді қорытындылай келе пресепсиннің клиникалық-диагностикалық мақсатта қолданылуы туралы мынандай тұжырымдар жасауға болады:

1) Пресепсинді сепсистің диагностикасында биомаркер ретінде қолдануға болады, бірақ басқа биомаркерлермен бірге және науқас жағдайын бағалаумен қоса.

2) Пресепсинді сепсиспен ауырған науқастарда өлімнің предикторы ретінде қолдануға болады.

3) Сепсистің тиімді биомаркері ретінде пресепсинді қолдану басқа да биомаркерлермен қатар ары қарай зерттеуді, соның ішінде шығын-тиімділік қатынасында, бағалау жоспарында, талап етеді [44].

Pentraxin 3 (PTX3) – қабыну кезіндегі нейтрофилдер, дендритті клеткалар, эндотелиальды клеткалар және моноциттер сияқты, әртүрлі клеткалармен экспрессияланатын және ұзын пентоксиннің тұқымдастығы қатарынан болып табылатын, жіті фазалық белок болып табылады. Үлгілерді танудың әмбебап молекуласы ретінде инфекцияның ауырлығымен тығыз байланысты екені белгілі.

PTX3, PCT және лактат сепсиспен ауырған науқастарда сепсис басталғаннан кейінгі ұзақ уақыт бойы табылады, ал басқа жаңа қабынуалды цитокиндер (интерлейкин және ісік некрозы факторы сияқты) қысқа уақытта табылады, және олар өлімнің жақсы болжамдық мәндерін көрсетті.

Chenggong Hu , Yongfang Zhou , Chang Liu , Yan Kang өз зерттеулерінде PTX3 болжаудағы құндылығын дәлелдеу мақсатында проспективті анализ жүргізілді. Содан кейін PTX3, PCT және лактаттың динамикалық өзгерісін, яғни сепсиспен ауырған науқастардың ИТБ алғашқы аптасындағы көрсеткіштерін SOFA және APACHE II көрсеткіштерімен салыстырған. Сепсис және септикалық шокпен ауыратын науқастардың өлімін болжау жоғарыдағы үш параметр комбинациясын қолдану айтарлықтай жақсартатынын болжады.

Осылайша сепсистің және септикалық шоктың ерте және клиникалық диагностикасында қолданылатын әдістер мен биомаркерлардың түрлері көп және әлі де жаңа түрлері зерттеліп жатыр. Әлемдік практикада және Қазақстанда қолданылатын әдістер мен биомаркерлерді зерттей келе, айтарлықтай айырмашылықтар табылды. Нақтылай келсек, дамыған мемлекеттерде, яғни Батыс Еуропа, Америка және Жапония елдерінде ерте диагностикада пресепсин биомаркерін кеңінен қолданады, ал PTX3 зерттелу үстінде, Қазақстанда ерте диагностикада аталғандардан кеңінен PCT қолданылады, ал пресепсин әлі клиникалық зерттеулер сатысында, PTX3 тіптен аталмайды. Оның үстіне жаңа биомаркерлерге қажет құралдармен республиканың аздаған ауруханалары ғана жабдықталған [45].

Тағы бір маңызды назар аударарлық жайт, ол қоздырғышты идентификациялау мақсатында жүргізілетін микробиологиялық зерттеулер. Батыс Европа елдерінде, нақтырақ айтсақ Ұлыбритания, Германия, Франция, бұл процесс кем дегенде 3 сағаттан 24 сағат аралығында өз нәтижесін береді [46]. Ал Қазақстанда қоздырғышты анықтағанда гемокультураға егу арқылы жүргізіледі. Нәтижесін ең ерте дегеннің өзінде 3 – 7 күн аралығында алуға болады.

2.2. ЕМІ

Сепсистің емінде инфузиялық терапия маңызды орын алады. Қазақстандық және әлемдік протоколдарда инфузиялық терапияға қатысты айырмашылық жоқ, яғни алғашқы 6 сағаттың ішінде кристаллоидтарды 30 мл/кг мөлшерінде қолданады. Вазопрессорлық терапияда да біздің елмен салыстырғанда айырмашылық жоқ. Айта кететін жайт Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі дайындаған протокол бойынша және Sepsis Survive Campaign кеңестері бойынша да норадреналинді қолдануға кеңес береді. Бірақ, Қазақстанда норадреналин мемлекеттік тіркеуде жоқ.

Инотропты препараттар мен кортикостероидтар терапиясында да өзгеріс жоқ.

2017 жылдың маусым айында жарық көрген «Ghest journal» 6-шы басылымында ауыр сепсистің және септикалық шоктың емінде гидрокортизон, С витамин және тиаминнің қолданылуы жөнінде мақалаға шолу жасайық. Зерттеу ретроспективті жүргізілен. 7-ай көлемінде емдеу тобы тамыр ішілік С витаминін, гидрокортизонды және тиаминды қабылдады. Екінші бақылау тобы ОИТ бөлімшесінде сол уақыт аралығында ем қабылдады. Екі топта да 47 пациент болды. Нәтижесінде ауруханалық өлім емделу тобында 8,5% (4/47) құраса, бақылау тобында 40,4% (19/47) тең болды. Емделу тобындағы науқастарға вазопрессорларды ем басталған соң 18,3±9,8 сағаттан кейін, бақылау тобында 54,9±28,4 сағаттан соң тоқтатылды. Авторлар ерте тамыр ішілік С витаминін кортикостероидтармен бірге, және тиаминді қолдану ағзалардың дисфункциясын, сонымен қатар ауыр сепсис және септикалық шоктан өлім көрсеткішін азайтатынына шешімге келді. Алайда бұл әдіс кең қолданыста жоқ, қосымша зерттеулерді талап етеді.

Қан компоненттеріне де қатысты өзгеріс байқалмады.

Гипергликемияның коррекциясы:

- Глюкозаның 2 кезекті мөлшері >10 ммоль/л жоғары болғанда инсулиннің дозалық енгізілуіне кеңес беріледі, мақсаты осы мөлшерден асырмау керек;

Антибиотикотерапия шет елдеріне сай. Алайда біздің елімізде ерте диагностикалау мүмкіншіліктері кем болғандықтан, спецификалық антибиотик тағайындап емді ерте бастау мүмкін емес.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қорытындылай келе, сепсис және септикалық шок туралы жаңартылған анықтамалар және клиникалық критерийлер осы аурудың ерте диагностикасында және тиімді терапияда қолданылуда, бірақ әлі де зерттеулерді және талқылауларды қажет етеді. Біздің шолуымыздың соңында біз мынандай тұжырымдарға келдік:

1) Қазақстанда сепсиске және септикалық шоктың ерте диагностикасы және қарсы жүргізіліп жатырған терапияның тиімділігін бағалау мақсатында Ұлттық сепсисті басынан өткізген пациенттер реестрі (patients who survive their episode of sepsis) қажет.

2) Қазақстанда инфекциялық процесстің этиологиясы болып табылатын қоздырғышты анықтау бірнеше тәулікке, ал Батыс Еуропа және басқа дамыған елдерде ол бірнеше сағатқа қана созылады. Микроорганизмді және оның антибиотиктерге сезімталдығын анықтау сепсис сияқты қаһарлы ауруларда тиімді терапияның негізі болып табылады.

3) Сепсистің арнайы маркерларын зерттеу және анықтау лаборторлы диагностикада ең басты рөлді ойнайды. Өкінішке орай, Қазақстанның барлық аймақтарында және стационарлардың барлық деңгейінде лабораториялар қолжетімді емес.

4) Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрлігі дайындаған протокол бойынша да, Sepsis Survive Campaign дайындаған протокол бойынша да сепсистің вазопрессорлы емінде негізгі препарат норадреналин екені айтылған. Бірақ, норадреналин Қазақстанның мемлекеттік тіркеуінде жоқ.

Зерттеу мөлдірлігі

Зерттеуге демеушілік қолдау көрсетілген жоқ. Авторлар баспаға ұсынылған қолжазбаның түпкілікті версиясы үшін толық жауап береді.

Қаржылық және басқа да қарым-қатынастар туралы декларация

Бүкіл авторлар мақаланың концепциясын дайындауға және қолжазбаны жазуға қатысты. Қолжазбаның түпкілікті версиясын бүкіл авторлар мақұлдады. Авторлар мақала үшін қаламақы алған жоқ.

Мүдделер қайшылығы

Авторлар мүдделер қайшылығының жоқ екендігін мәлімдеуде.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

1 Catenacci M.H., King K. Severe sepsis and septic shock: improving outcomes in the emergency department // Emerg. Med. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 26. – P. 603-612. doi: 10.1016/j.emc.2008.05.004

2 Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623

3 Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 774-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7

4 Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Available from: http://www.survivingsepsis.org

5 Ахмадьяр Н.С. Сепсис: время перемен, новые перспективы // Медицина (Алматы). – 2017. - №4(178). – P. 272-274

6 Carolin Fleischmann, Daniel O Thomas-Rueddel, Michael Hartmann, Christiane S Hartog, Tobias Welte, Steffen Heublein, Ulf Dennler, Konrad Reinhart. Hospital Incidence and Mortality Rates of SepsisAn Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics

REFERENCES

1 Catenacci MH, King K. Severe sepsis and septic shock: improving outcomes in the emergency department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2008;26:603-12. DOI: 10.1016/j.emc.2008.05.004

2 Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:840-51. DOI: 10.1056/NEJMra1208623

3 Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381:774-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7

4 Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Available from: http://www.survivingsepsis.org

5 Akhmadyar NS. Sepsis: a time of change, new perspectives. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2017;4(178):272-4 (In Russ.)

6 Carolin Fleischmann, Daniel O Thomas-Rueddel, Michael Hartmann, Christiane S Hartog, Tobias Welte, Steffen Heublein, Ulf Dennler, Konrad Reinhart. Hospital Incidence and Mortality Rates of SepsisAn Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(10):159-66. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159

in Germany From 2007 to 2013 // Dtsch Arztebl Int. – 2016. – Vol. 113(10). – P. 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159

7 Knoop S.T., Skrede S., Langeland N., Flaatten H.K. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(11). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187990.s001

8 Álvaro-Meca A., Jiménez-Sousa M.A., Micheloud D., Sánchez-Lopez A., Heredia-Rodríguez M., Tamayo E., Resino S. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain // Popul Health Metr. – 2018. – Vol. 16. – P. 4. DOI: 10.1186/s12963-018-0160-x

9 Ugo Fedeli, Pasquale Piccinni, Elena Schievano, Mario Saugo. Growing burden of sepsis-related mortality in northeastern Italy: a multiple causes of death analysis // BMC Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 16. – P. 330. DOI: 10.1186/s12879-016-1664-2

10 Zhou J., Tian H., Du X., Xi X., An Y., Duan M., Weng L., Du B. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing // Crit Care Med. – 2017. – Vol. 45(7). – P. 1168-1176. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002414.

11 Chun-Ta Huang, Yi-Ju Tsai, Pi-Ru Tsai, Chong-Jen Yu, Wen-Je Ko. Monitoring Editor: Mohan Gurjar Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94 (47). DOI: [10.1097/MD.0000000000002136]

12 Dae Won Park, Byung Chul Chun, June Myung Kim, Jang Wook Sohn, Kyong Ran Peck, Yang Soo Kim, Young Hwa Choi, Jun Yong Choi, Sang Il Kim, Joong Sik Eom, Hyo Youl Kim, Joon Young Song, Young Goo Song, Hee Jung Choi, Min Ja Kim Epidemiological and Clinical Characteristics of Community-Acquired Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Study in 12 University Hospitals in Korea // J Korean Med Sci. – 2012. – Vol. 27(11). – P. 1308–1314. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.11.1308

13 Sharmila Chatterjee, Mahuya Bhattacharya, Subhash Kumar Todi. Epidemiology of Adult-population Sepsis in India: A Single Center 5 Year Experience // Indian J Crit Care Med. – 2017. – Vol. 21(9). – P. 573-577. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_240_17

14 Mineji Hayakawa, Shinjiro Saito, Yusuke Iizuka, Takahashi, Shuhei Takauji, Kensuke Umakoshi, Takafumi Todaka, Hiroshi Kodaira, Kohkichi Andoh, Takehiko Kasai, Yoshiaki Iwashita, Hideaki Arai, Masato Murata, Masahiro Yamane, Kazuhiro Shiga and Naoto Hori Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011–2013 // Journal of Intensive Care. – 2016. – Vol. 4. – P. 44. DOI: 10.1186/s40560-016-0169-9

15 Mervyn Singer, Clifford S., Deutschman, Christopher Warren Seymour. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315(8). – P. 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

16 Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПВХ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития от «30» сентября 2015 года. Протокол №10. http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/ekspertnyj-sovet

17 Marshall J.C., Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2290-2298. [PubMed]

18 Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 15. DOI: 10.1186/cc8872. Epub 2010 Feb 9.

19 Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care // Shock. – 2013. – Vol. 40. – P. 358-365. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6.

20 Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin // Crit. Care Clin. – 2011. – Vol. 27. – P. 253-263. DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002.

21 Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein // Crit. Care Clin. – 2011. – Vol. 27. – P. 241-251. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.12.010.

7 Knoop ST, Skrede S, Langeland N, Flaatten HK. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PLoS One.* 2017;12(11). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187990.s001

8 Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, Resino S. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr.* 2018;16:4. DOI: 10.1186/s12963-018-0160-x

9 Ugo Fedeli, Pasquale Piccinni, Elena Schievano, Mario Saugo. Growing burden of sepsis-related mortality in northeastern Italy: a multiple causes of death analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:330. DOI: 10.1186/s12879-016-1664-2

10 Zhou J, Tian H, Du X, Xi X, An Y, Duan M, Weng L, Du B. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1168-76. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002414.

11 Chun-Ta Huang, Yi-Ju Tsai, Pi-Ru Tsai, Chong-Jen Yu, Wen-Je Ko. Monitoring Editor: Mohan Gurjar Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47). DOI: [10.1097/MD.0000000000002136]

12 Dae Won Park, Byung Chul Chun, June Myung Kim, Jang Wook Sohn, Kyong Ran Peck, Yang Soo Kim, Young Hwa Choi, Jun Yong Choi, Sang Il Kim, Joong Sik Eom, Hyo Youl Kim, Joon Young Song, Young Goo Song, Hee Jung Choi, Min Ja Kim Epidemiological and Clinical Characteristics of Community-Acquired Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Study in 12 University Hospitals in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1308–14. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.11.1308

13 Sharmila Chatterjee, Mahuya Bhattacharya, Subhash Kumar Todi. Epidemiology of Adult-population Sepsis in India: A Single Center 5 Year Experience. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(9):573-7. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_240_17

14 Mineji Hayakawa, Shinjiro Saito, Yusuke Iizuka, Takahashi, Shuhei Takauji, Kensuke Umakoshi, Takafumi Todaka, Hiroshi Kodaira, Kohkichi Andoh, Takehiko Kasai, Yoshiaki Iwashita, Hideaki Arai, Masato Murata, Masahiro Yamane, Kazuhiro Shiga and Naoto Hori Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011–2013. *Journal of Intensive Care.* 2016;4:44. DOI: 10.1186/s40560-016-0169-9

15 Mervyn Singer, Clifford S, Deutschman, Christopher Warren Seymour. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

16 Recommended by the Expert Council of the RSE at the Republican Center for Health Development, Ministry of Health and Social Development, September 30, 2015 Protocol No. 10. Available from: http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/ekspertnyj-sovet

17 Marshall JC, Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care Med.* 2009;37:2290-8. [PubMed]

18 Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010;14:15. DOI: 10.1186/cc8872. Epub 2010 Feb 9.

19 Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013;40:358-65. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6.

20 Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011;27:253-63. DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002.

21 Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit. Care Clin.* 2011;27:241-51. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.12.010.

22 Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med. Wkly.* 2005;135:451-60. DOI: 2005/31/smw-11169

23 Velkov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part 2. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical laboratory consultation.* 2009;1(26):34-48 (In Russ.)

22 Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? // Swiss Med. Wkly. – 2005. – Vol. 135. – P. 451-460. DOI: 2005/31/smw-11169

23 Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2 // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. - №1(26). – С. 34-48

24 Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? // JICS. – 2013. – Vol. 14(3). – P. 226-230. DOI: https://doi.org/10.1177/175114371301400310

25 Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? // Surg. Infect. (Larchmt.). – 2013. – Vol. 14(6). – P. 489-511. DOI: https://doi.org/10.1089/sur.2012.028

26 Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis // J. Infect. Chemother. – 2005. – Vol. 11(5). – P. 234-238. DOI: 10.1007/s10156-005-0400-4

27 Endo S., Takahashi G., Shozushima T. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // JAMM. – 2012. – Vol. 23. – P. 27-38

28 Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. - №2(42). – С. 56-62

29 Agilli M., Sener I., Yesildal F. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin // J. Investig Biochem. – 2012. – Vol. 1(1). – P. 55-57. DOI: 10.5455/jib.20120521073837

30 Faix J.D. Presepsin – The new kid on the sepsis block // Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 47(7–8). – P. 503-504

31 Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department // Clin. Chem. Lab. Med. – 2014. - Vol. 4 [Epub ahead of print]

32 Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker // World J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 5. – P. 16-19. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002

33 Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. – 2014. - №1. – С. 9-10

34 Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 30. – P. 167-179

35 Savedra R., Delude R.L., Ingalls R.R. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system // J. Immunol. – 1996. – Vol. 157. – P. 2549-2554

36 Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14 // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 179. – P. 269-277

37 Grunwald U., Krüger C., Westermann J. et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids // J. Immunol. Methods. – 1992. – Vol. 155(2). – P. 225-232. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-1759(92)90289-6

38 Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models // Critical. Care. – 2010. – Vol. 14 (Suppl. 2). – P. 19. DOI: 10.1186/cc9122

39 Dandona P., Nix D., Wilson M.F. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 79(6). – P. 1605-1608

40 Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // J. Infect. Chemother. – 2013. – Vol. 18(6). – P. 891-897. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2

41 Spanuth E., Ebelt H., Ivandic B. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011. Poster 0333

42 Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency

24 Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *JICS*. 2013;14(3):226-230. DOI: https://doi.org/10.1177/175114371301400310

25 Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg. Infect. (Larchmt.).* 2013;14(6):489-511. DOI: https://doi.org/10.1089/sur.2012.028

26 Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11(5):234-8. DOI: 10.1007/s10156-005-0400-4

27 Endo S, Takahashi G, Shozushima T. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JAMM.* 2012;23:27-38

28 Velkov VV. Presepsin - a new highly effective biomarker of sepsis. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical laboratory consultation.* 2012;2(42):56-62 (In Russ.)

29 Agilli M, Sener I, Yesildal F. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. *J. Investig Biochem.* 2012;1(1):55-7. DOI: 10.5455/jib.20120521073837

30 Faix JD. Presepsin – The new kid on the sepsis block. Clin. *Biochem.* 2014;47(7–8):503-4

31 Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014;4 [Epub ahead of print]

32 Zou Q, Wen W, Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014;5:16-9. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002

33 33 Okamura I, Tome R. Presepsin: a new biomarker for predicting and diagnosing sepsis. *Laboratoriya = Laboratory.* 2014;1:9-10 (In Russ.)

34 Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000;30:167-79

35 Savedra R, Delude RL, Ingalls RR. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. *J. Immunol.* 1996;157:2549-54

36 Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J. Exp. Med.* 1994;179:269-77.

37 Grunwald U, Krüger C, Westermann J, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J. Immunol. Methods.* 1992;155(2):225-32. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-1759(92)90289-6

38 Shirakawa K, Naitou K, Hirose J. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical. Care.* 2010;14(2):19. DOI: 10.1186/cc9122

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

40 Endo S, Suzuki Y, Takahashi G. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2013;18(6):891-7. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2

41 Spanuth E, Ebelt H, Ivandic B. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011. Poster 0333

42 Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. *Crit. Care.* 2013;17(4):168. DOI: 10.1186/cc12847.

43 Velkov V.V. Presepsin is an effective biological marker for the diagnosis of sepsis and monitoring of systemic infections. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical ecology. The science.* 2016;1(64)

44 Dosov MA, Karabaeva RZh, Mustafin AKh, Bapanov ZhN, Zhanabekova LZh. The results of the use of presepsin as a biolog-

department: a multicentre prospective study // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17(4). – P. 168. DOI: 10.1186/cc12847.

43 Вельков В.В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторингасистемных инфекций // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2016. – No. 1(64)

44 Досов М.А., Карабаева Р.Ж., Мустафин А.Х., Бапанов Ж.Н., Жанабекова Л.Ж. Результаты применения биологического маркера сепсиса пресепсина // Медицина (Алматы). – 2017. - №4(178). – С. 259-263

45 Chenggong Hu, Yongfang Zhou, Chang Liu, Yan Kang. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9(4). – P. 5125–5136. DOI: 10.18632/oncotarget.23701

46 Suberviola B., Márquez-López A., Castellanos-Ortega A., Fernández-Mazarrasa C., Santibáñez M., Martínez L.M. Microbiological Diagnosis of Sepsis: Polymerase Chain Reaction System Versus Blood Cultures // Am J Crit Care. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 68-75. DOI: 10.4037/ajcc2016728

ical marker of sepsis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2017;4(178):259-63 (In Russ.)

45 Chenggong Hu, Yongfang Zhou, Chang Liu, Yan Kang. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock. *Oncotarget.* 2018; 9(4). 5125–36. DOI: 10.18632/oncotarget.23701

46 Suberviola B, Márquez-López A, Castellanos-Ortega A, Fernández-Mazarrasa C, Santibáñez M, Martínez LM. Microbiological Diagnosis of Sepsis: Polymerase Chain Reaction System Versus Blood Cultures. *Am J Crit Care.* 2016; 25 (1).68-75. DOI: 10.4037/ajcc2016728