

Эволюция лабораторных маркеров системных бактериальных инфекций

Н.А. РЯБКОВА, Н.Н. ВЕЗИКОВА

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Представлен обзор литературы по существующим лабораторным маркерам системной бактериальной инфекции, среди которых основное внимание уделяется С-реактивному белку, провоспалительным цитокинам, прокальцитонину и пресепсину.

Ключевые слова: маркер бактериальной инфекции, сепсис, С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин.

Evolution of laboratory markers for systemic bacterial infections

N.L. RYABKOVA, N.N. VEZIKOVA

Medical Institute, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

The paper reviews the data available in the literature on existing laboratory markers for systemic bacterial infection, among which C-reactive protein, proinflammatory cytokines, procalcitonin test, and presepsin receive primary emphasis.

Keywords: marker for bacterial infection; sepsis; C-reactive protein; procalcitonin; presepsin.

БИ — бактериальная инфекция
ГКС — глюкокортикостероиды
ИЛ — интерлейкин
МБИ — маркер БИ
ПК — прокальцитонин
ПКТ — прокальцитониновый тест

ПСП — пресепсин
РА — ревматоидного артрита
СРБ — С-реактивный белок
ХБП — хроническая болезнь почек
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

До сих пор сложным представляется дифференциальный диагноз лихорадки инфекционной и неинфекционной природы. С одной стороны, избыточное назначение антибиотиков не по показаниям приводит к росту резистентности микрофлоры к существующим антибиотикам, появлению осложнений (диарея, ассоциированная с антибиотиками, лекарственный гепатит, интерстициальный нефрит и т.д.). С другой стороны, задержка в назначении антимикробных препаратов при инфекции может существенно ухудшить прогноз, с чем связана, например, рекомендация назначения антибиотика не позднее 1 ч от диагностики сепсиса [1].

К сожалению, инфекция не всегда очевидна. Нередко требуется много времени для уточнения первичного очага инфекции. В ряде случаев диагностируется сепсис неуточненной этиологии.

Таким образом, всегда существовал вопрос, можно ли каким-то образом ускорить обследование пациента, своевременно обнаружить очаг инфекции и по возможности верифицировать возбудителя, подтвердив инфекционную природу лихорадки. В настоящее время появляются новые методики, имеющие несомненные преимущества по сравнению с культуральным методом. Так, для диагностики с применением полимеразной цепной реакции характерны высокие чувствительность, специфичность, возможность быстрого получения результата даже на фоне антибактериальной терапии [2]. Еще более современная масс-спектрометрия с огромной базой данных для идентификации бактерий, грибов и микобактерий, помимо быстрой и точной верификации возбудителя позволяет выявить его антибиотикорезистентность [3]. Однако необходимо признать, что, несмотря на имеющиеся методики достаточно быстрой верификации возбу-

дителя, поиск первичного очага инфекции продолжает оставаться актуальным.

Наиболее перспективным до настоящего времени представляется поиск лабораторного маркера, указывающего на наличие инфекции в организме. Уже достигнуты некоторые успехи в поиске маркеров именно бактериальной инфекции (БИ). В случае грибковой инфекции необходимо отметить, что, несмотря на сложность диагностики и высокую летальность, обусловленную инвазивным микозом, частота развития данной патологии серьезно уступает тяжелым БИ [4]. Кроме того, существует тактика ведения пациентов с высоким риском инвазивного микоза, регламентированная современными рекомендациями [5].

Мы осуществляли поиск информации о существующих маркерах БИ (МБИ) с использованием электронных баз данных MedLine и The Cochrane Library, в качестве формулировки поискового запроса использовали следующие термины: «маркер бактериальной инфекции», «сепсис». Учитывали все публикации с 2000 по 2016 г., исключали статьи, опубликованные не на английском языке. После просмотра наименований работ и оценки резюме исключали исследования, не соответствующие тематике обзора.

На основании проведенного поиска информации выделен ряд лабораторных тестов: С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные цитокины, CD-64, TREM-1, проадреномедуллин, прокальцитониновый тест и т.д.), которые рассматриваются в качестве МБИ. Каждый из них имеет преимущества и недостатки. Некоторые представляются более перспективными в настоящее время.

Контактная информация:

Рябкова Надежда Леонидовна — к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии; 185019 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; e-mail: nadl-ryabkova@yandex.ru

Сведения об авторах:

Везикова Наталья Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии

Наиболее давний и изученный из известных — СРБ, который долго считался наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения. СРБ синтезируется в гепатоцитах, регуляция осуществляется провоспалительными цитокинами — интерлейкином (ИЛ) 6, ИЛ-1, α -фактором некроза опухоли (α -ФНО). Уровень СРБ существенно возрастает (в 100 раз и более) на фоне воспаления, инфекции или повреждения вследствие травмы. Наиболее значительное повышение концентрации СРБ выявляют при БИ, системных грибковых и вирусных инфекциях, а также туберкулезе, ревматических болезнях (в том числе ревматоидном артрите), некрозах (при остром инфаркте миокарда, метастазах опухолей, остром панкреатите), травмах (ожоги, переломы, хирургические манипуляции) и злокачественных новообразованиях. В отсутствие явных причин незначительное увеличение СРБ отражает субклиническое воспаление сосудистой стенки, обусловленное атеросклерозом [6]. Таким образом, назвать СРБ специфическим маркером инфекции не представляется возможным. Изменение уровня СРБ отражает динамику активности воспалительного процесса, но дает мало информации о его причинах [7, 8]. Несмотря на низкую специфичность СРБ, его продолжают исследовать и использовать, особенно в сочетании с другими показателями (например, лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы) в качестве предиктора БИ у пациентов отделений неотложной терапии по причине доступности данного теста по сравнению с новыми и более специфичными [9].

В качестве маркеров инфекции также неоднократно исследовались провоспалительные цитокины. ИЛ-6 — один из цитокинов, образуемых при воспалении, когда поочередно секретируются α -ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, после чего ИЛ-6 подавляет образование α -ФНО и ИЛ-1, активизирует синтез острофазовых белков печенью и стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, регулируя таким образом процесс воспаления. ИЛ-6 вырабатывается клетками иммунной системы, а также некоторыми другими клетками (синовиоцитами, хондроцитами, остеобластами и т.д.). Усиление продукции ИЛ-6 обычно обусловлено повреждением тканей как при инфекциях, так и при травмах, хирургических вмешательствах, ожогах, ишемии, иммунных реакциях гиперчувствительности, злокачественных опухолях, аутоиммунных заболеваниях, воздействии ядов и асептических раздражителей. Клинико-лабораторными проявлениями высвобождения ИЛ-6 при повреждении тканей являются лихорадка, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение в крови концентрации белков острой фазы воспаления. Относительно участия ИЛ-6 в аутоиммунных заболеваниях следует отметить, что в основе многих клинических проявлений ревматоидного артрита (РА) лежит влияние ИЛ-6 (увеличение СОЭ, тромбоцитоз, повышение уровня СРБ, гипергаммаглобулинемия); эти показатели четко коррелируют с концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Стойкое повышение уровня СРБ при РА — один из критериев неблагоприятного прогноза. Кроме того, степень выраженности генерализованного или околосуставного остеопороза, наблюдаемого при тяжелом течении РА, статистически значимо коррелирует с уровнем ИЛ-6 в костном мозге [10].

Сравнительные исследования ИЛ-6 как маркера инфекции при синдроме системной воспалительной реакции проводились неоднократно, результаты сравнивались с таковыми для СРБ, прокальцитонинового теста (ПКТ). Отмечено, что с учетом повышения концентрации ИЛ-6 через 2 ч после запуска каскада воспаления он может служить ранним маркером сепсиса в отделениях неотложной помощи [11, 12]. Кроме того, многоцентровое исследование показало, что ИЛ-6 может быть предиктором выживаемости на 28-й день от начала сепсиса [13], и его экспрессия коррелирует со степенью тяжести сепсиса [14]. Тем не менее использование ИЛ-6 (как и других провоспалительных цитокинов) в качестве маркера инфекции весьма проблематично ввиду широкого спектра причин для повышения его концентрации [15].

Авторы одного из исследований изучали одномоментно концентрации 17 провоспалительных цитокинов в образцах крови 30 больных сепсисом, при этом анализировались развитие септического шока и выживаемость пациентов. В данном исследовании

сохраняющиеся повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, интерферона- γ , гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и α -ФНО выявлены в группе умерших пациентов, при этом подчеркивается, что наиболее надежным предиктором летальных исходов явился начальный уровень ИЛ-8. В заключении делается вывод о необходимости дальнейших хорошо спланированных исследований в связи с небольшим объемом выборки [16].

Необходимо уделить особое внимание ПКТ, который первоначально считался МБИ у различных категорий пациентов [17–22], затем рассматривался в качестве лабораторного критерия сепсиса в сочетании с положительной гемокультурой [23]. К настоящему времени проведено большое количество исследований, существуют метаанализы, посвященные данному лабораторному тесту, на основании которых можно сделать заключение о невысокой специфичности ПКТ как маркера инфекции.

Итак, прокальцитонин (ПК) известен с 1984 г. в качестве предшественника кальцитонина — гормона, дающего гипокальциемический эффект и синтезируемого преимущественно клетками щитовидной железы. Первоначально из преПК образуется ПК, а из него — кальцитонин. ПК имеет структуру гликопротеина, расщепляясь в норме до кальцитонина, катакальцина и N-концевого пептида. Наиболее важные для практикующего клинициста особенности ПК выявлены случайно. Военные медики во Франции изучали у больных с обширными ожогами содержание различных биомаркеров, характеризующих острые повреждения легких, и выявили в крови значительно повышенное содержание ПК. У больных с наиболее высокой концентрацией ПК впоследствии констатированы инфекции, в том числе тяжелый сепсис и его осложнения. Обнаружение данной взаимосвязи в дальнейшем послужило причиной для изучения ПК как маркера воспалительного процесса. Выявлено, что при воспалительном процессе, обусловленном бактериями, грибами или простейшими, содержание ПК в крови увеличивалось в сроки от 6 до 12 ч. Синтез ПК индуцируют эндотоксины, но предшествует этому увеличению содержания в крови ИЛ-6 и α -ФНО, а нарастание уровня ПК выявляют через некоторое время после достижения пиковых концентраций данных провоспалительных цитокинов [24]. Кроме того, при инфекциях ПК образуется в адипоцитах, мышцах, печени, почках и разными группами клеток (в частности, паренхимальными) [15, 25, 26]. Важно отметить, что при развитии инфекции ПК выделяется в системный кровоток, и содержание его в крови возрастает без увеличения уровня кальцитонина. Таким образом, при инфекциях ПК нельзя считать предшественником кальцитонина. Показано, что наиболее сильными активаторами выброса ПК в системный кровоток являются бактерии, однако синтез провоцируется не только живым инфектом, но и его неживыми компонентами. Так, доказано, что внутривенное введение стерильного эндотоксина здоровым добровольцам приводит к быстрому увеличению содержания в крови ПК. Введение индукторов острой фазы воспаления (α -ФНО, ИЛ-6) приводит к таким же результатам [27].

«Неинфекционными» причинами повышения выработки ПК, при которых пусковым моментом служит высвобождение провоспалительных цитокинов, являются тяжелые травмы, ожоги, острый панкреатит, трансплантация органов, массивные хирургические вмешательства, тепловой удар, ишемический инсульт и т.д. [8, 25, 28–31]. Кроме того, ПК синтезируется по «не-септическому пути» и у некоторых гематологических пациентов [32]. Все перечисленные данные свидетельствуют о невысокой специфичности ПКТ как маркера инфекции, однако некоторые авторы подчеркивают, что ПКТ по сравнению с СРБ более информативен [33].

Ряд авторов указывают на различия в концентрации ПК при грамотрицательном (Гр–) и грамположительном (Гр+) сепсисе [34, 35].

Найден метаанализ, посвященный исследованию целесообразности использования ПКТ и СРБ в качестве МБИ у пациентов с системными заболеваниями. В качестве заключения указывается, что ПКТ более специфичный, а СРБ — более чувствительный МБИ. ПКТ имеет большую диагностическую ценность, чем СРБ, но изолированно использоваться не должен. Недостат-

ком метаанализа авторы считают включение в обзор разных заболеваний, которые имеют значительные различия. Так, указывается, что при ряде болезней (гранулематоз Вегенера, болезнь Кавасаки, синдром Гудпасчера и болезнь Стилла взрослых) ПКТ может быть повышен и в отсутствие инфекций. Возможно, при исключении этих болезней чувствительность ПКТ выше [25, 36].

Авторы одного из обзоров указывают, что нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды (ГКС) не влияют на уровень ПК при наличии инфекции [25].

При выполнении систематических обзоров или метаанализов, касающихся ценности ПКТ как маркера инфекции или сепсиса, в отдельных клинических ситуациях (неонатальный сепсис, сепсис на фоне иммуносупрессии, при аутоиммунных заболеваниях) большинство авторов считают целесообразным проведение дальнейших исследований, обладающих высоким методологическим качеством с точки зрения доказательной медицины [7, 20, 36–44].

Согласно ряду исследований ПКТ имеет смысл использовать для мониторинга эффективности антибактериальной терапии и решения вопроса о сроках ее прекращения [25, 40] либо учитывать как МБИ не изолированно, а в комплексе с клиническими данными [45, 46].

Таким образом, ни ПКТ, ни СРБ нельзя считать достоверными маркерами воспаления, обусловленного инфекцией.

По поводу остальных лабораторных тестов, исследования которых встречаются в литературе, необходимо отметить, что пентраксин-3, наиболее вероятно, более пригоден для мониторинга тяжести заболевания, растворимый рецептор для конечных продуктов гликирования (sRAGE) и suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor) — в качестве прогностического маркера, требующего дальнейших исследований, роль TREM-1 (soluble triggering receptor expresses on myeloid cells-1) в качестве биомаркера инфекции пока вызывает большие сомнения по причине повышения его при многих других состояниях. Экспрессия mHLA-DR представляется действенным индикатором функции моноцитов и целесообразны дальнейшие исследования, которые ответят на вопрос, может ли данный показатель служить реальным маркером иммуносупрессии [15, 47].

В ряде исследований изучалась экспрессия CD64 нейтрофилами [48, 49]. Найден один метаанализ, выполненный в 2015 г. и посвященный экспрессии CD64 нейтрофилами как диагностическому маркеру сепсиса у взрослых пациентов. По результатам этого метаанализа делается заключение о перспективности данного теста, но подчеркивается, что результаты должны оцениваться в сочетании с историей болезни, данными физического исследования, статусом и другими тестами [50]. Более ранний метаанализ (2010 г.), посвященный тому же вопросу, свидетельствовал о перспективности описываемого маркера, но подчеркивал низкое методологическое качество проведенных исследований [51].

В 2012 г. опубликована статья, авторы которой одновременно оценивали концентрации нескольких предполагаемых МБИ (TREM-1, ПКТ, экспрессию CD64 нейтрофилами) у 379 пациентов отделений реанимации. В заключении делается вывод, что сочетание определение концентраций данных биомаркеров имеет большее практическое значение с точки зрения диагностики сепсиса у тяжелых пациентов, чем определение каждого в отдельности, но подчеркивается необходимость дальнейших многоцентровых исследований высокого методологического качества, которые подтвердили бы целесообразность определения указанной комбинации биомаркеров для своевременной диагностики сепсиса [52]. Метаанализы исследований, ставящие своей целью оценку эффективности комплексной диагностики маркеров инфекции, включая провоспалительные цитокины, в литературе не найдены, что, наиболее вероятно, объясняется необходимостью больших финансовых затрат для проведения подобных исследований.

Следующий маркер инфекции, один из последних и наиболее перспективный, согласно многим исследованиям, — пресепсин (ПСП) — белок, содержание которого повышается в крови при системных инфекциях, сепсисе различной степени тяжести. Впервые ПСП описала группа ученых из Японии в 2005 г. При

исследовании ПСП выявлено, что повышение его концентрации опосредуется принципиально другими механизмами, в отличие от традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6, α -ФНО). Кроме того, при инициации системного воспаления повышение ПСП происходит до увеличения выработки перечисленных маркеров. Концентрация ПСП прямо пропорциональна степени тяжести сепсиса, что доказано наличием корреляции с оценками по шкалам APACHE II, SOFA, MEDS [15, 53, 54]. При определении в процессе лечения сепсиса уровень ПСП динамично меняется в зависимости от эффективности терапии и может служить предиктором неблагоприятного исхода [8, 15, 29, 53, 54].

Главную роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, имеющих на поверхности рецепторный белок mCD14. В норме mCD14 содержится на поверхности макрофагов/моноцитов, В-клеток, нейтрофилов, хондроцитов и других зрелых клеток, активируется при появлении инфицирующих бактерий, запуская неспецифический иммунитет, а также обусловленный им воспалительный процесс [7, 38]. mCD14 образует связь со структурными компонентами бактерий: липополисахаридами и эндотоксинами Gr(–) бактерий, элементами Gr(+) бактерий и грибов [30, 54]. Связанный с компонентами бактерий mCD14 активируется сам и транслирует сигнал рецептору TLR4, активирующему неспецифический иммунитет. Макрофаги активируются, затем mCD14 отделяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14, роль которого заключается в индукции воспаления в клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины. В дальнейшем происходит активация фагоцитоза при помощи лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), которые расщепляют sCD14 с образованием его специфического фрагмента sCD14-ST, названного пресепсином [29, 54]. Таким образом, образование sCD14-ST, его концентрация отражают активацию и интенсивность фагоцитоза [55].

Исследования показали, что концентрация ПСП повышается при Gr(+), Gr(–) грибковых и не изменяется при вирусных инфекциях [54].

На ранних стадиях развития системной инфекции ПСП — это наиболее чувствительный и специфичный маркер сепсиса, отражающий его динамику, тяжесть состояния пациентов и прогнозирующий исходы [15, 30, 38, 56]. Определение степени тяжести пациентов, находящихся в критическом состоянии, с помощью соответствующих шкал с одновременным измерением уровня ПСП позволяет значительно улучшать стратификацию риска у таких пациентов и более точно выявляет наиболее тяжелых больных, нуждающихся в неотложном проведении более агрессивной терапии [29].

Помимо исследований концентрации ПСП при сепсисе проводилось изучение данного биомаркера инфекции при отдельных клинических ситуациях. Так, определение ПСП у больных с лейкопенией показало, что уровни ПСП в плазме крови могут применяться для оценки тяжести септического шока и дисфункции органов [57].

Представляют интерес результаты исследования по выяснению диагностической роли ПСП при РА. В данное исследование включили 25 больных РА, осложненным БИ, 34 пациентов с тяжелым РА без инфекции и 34 здоровых индивида (контроль). Уровни ПСП составляли при РА с инфекцией $2088,4 \pm 4243,7$ пг/мл; РА тяжелого течения, но без инфекции — $319,3 \pm 321,8$ пг/мл; в контроле — $136,0 \pm 57,0$ пг/мл. При сочетании РА с БИ уровень ПСП коррелировал с уровнями СРБ, при РА без инфекции не коррелировал. Существенно, что при лечении больных РА с инфекцией уровни ПСП и СРБ снижались, а при лечении РА без инфекции уменьшалась концентрация СРБ в отличие от ПСП. Диагностическая значимость ПСП для диагностики РА с инфекцией согласно площади под характеристической кривой составляла 0,817, в связи с чем авторы делают вывод об эффективности измерения уровней ПСП для диагностики «инфекционного» РА [58].

Ограничение в использовании ПСП — нарушение функции почек. Так, недавнее исследование показало, что у пациентов с почечной недостаточностью средний уровень ПСП при сепсисе ($n=27$) и без сепсиса ($n=14$) составил соответственно 1523 (от 293 до 16764) пг/мл и 1607 (от 454 до 8516) пг/мл. Таким образом, раз-

личий между двумя группами не получено [54]. При этом авторы другой публикации на основании проведенного исследования указывают, что пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) и сепсисом имеют концентрацию ПСП выше, чем такие же больные без сепсиса (всего в исследовании участвовали 20 больных), но в данном случае теряются различия между пациентами с разным прогнозом (не получено различий по концентрации показателя у выживших и умерших больных). В качестве заключения дается рекомендация мониторировать концентрацию ПСП у больных с терминальной стадией ХБП и инфекцией [59]. Такое несоответствие информации объясняется небольшим количеством исследований по данному вопросу и малыми размерами выборки.

Результаты проведенных исследований позволяют считать, что ПСП — наиболее перспективный маркер инфекционных осложнений при различных заболеваниях, который имеет преимущества перед другими лабораторными тестами (СРБ, ПКТ, ИЛ, ТРЕМ-1), однако метаанализы указывают, что необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования для формирования клинических рекомендаций по его использованию [60].

Скептики также подчеркивают, что нужны дальнейшие исследования ПСП. Авторы указывают, что в настоящее время есть ряд вопросов относительно данного лабораторного теста, в частности неясна связь между повышением концентрации ПСП и нарушением функции внутренних органов. Кроме того, несмотря на повышение концентрации ПСП при Гр(+)–инфекции, при Гр(–)–инфекции это повышение более значимо, что может влиять на выбор тактики (эскалация или деэскалация). Не исключена возможность лекарственных средств влиять на уровень ПСП: в частности, показана способность снижать экспрессию CD14 (предшественник ПСП) на моноцитах у ГКС [61].

Можно добавить, что при всех предпосылках большей перспективности ПСП он появился не так давно, мало проведено исследований (чтобы его рекомендовать в качестве обязательно, в протоколе ведения больного с инфекцией); кроме того, зависимость концентрации ПСП от функции почек [61] наводит на размышления о том, насколько целесообразно обсуждать его влияние на прогноз при сепсисе (так, известно, что почки страдают в этом случае одними из первых, и более высокие уровни ПСП могут объясняться именно нарушением элиминации данного «маркера инфекции»).

Исследования, касающиеся специфичности и чувствительности ПСП, ПКТ в отдельных областях медицины, например при ревматических заболеваниях, немногочисленны, в ряде случаев противоречивы, что обусловлено малыми размерами выборки, включением пациентов с разными нозологическими формами заболеваний. Высокого методологического качества исследования с участием пациентов с одной аутоиммунной нозологией (например, РА) позволят уточнить применимость данных тестов в целях ранней диагностики сочетанной БИ, в том числе у больных с высокой степенью активности, имеющимся иммунодефицитом, а также оценить влияние различной противовоспалительной терапии на результаты. Учитывая различные пути активации гиперпродукции перечисленных биомаркеров инфекции, целесообразно одновременно определять у пациентов ПКТ, ПСП, а также СРБ для контроля, что позволит исключить вероятность лабораторной ошибки, изучить корреляцию между данными показателями, а также оценить взаимосвязь со степенью активности заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A, Cenci E, Montecarlo I, Pirro M, Filippo F, Cistaro E, Schillaci G, Bistoni F, Mannarino E. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1285–1288. <https://doi.org/10.1128/JCM.06793-11>
- French K, Evans J, Tanner H, Gossain S, Hussain A. The clinical impact of rapid, direct MALDI-ToF identification of bacteria from positive blood cultures. *PLoS One.* 2016;11(12):e0169332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169332>
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ; 2007. [Strachunskii LS, Belousov YuB, Kozlov SN. *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii*. Smolensk: MAKMAKh; 2007. (In Russ.)].
- Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Москва, 2010. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011;8(3):55–63. [The diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian national guidelines. Moscow, 2010. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011;8(3):55–63. (In Russ.)].
- Ревматология: национальное руководство*. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Revma-
- tologiya: natsional'noe rukovodstvo. In: EL Nasonov, VA Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)].
- Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, Claessens YE, Quenot JP, Guen CG, Ruiz S, Luyt CE, Roche N, Stahl JP, Bedos JP, Pugin J, Gauzit R, Misset B, Brun-Buisson C. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I — currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):22. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-22>
- Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, Mengozzi G, Battista S. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(10):1395–1400. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0199>
- Kaya Z, Küçükongar A, Vuralı D, Emeksiz HC, Gürsel T. Leukocyte populations and C-reactive protein as predictors of bacterial infections in febrile outpatient children. *Turk J Haematol.* 2014;31(1):49–55. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2013.0057>
- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127–137. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009>
- Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):154–160. <https://doi.org/10.4161/viru.27393>
- Uusitalo-Seppälä R, Koskinen P, Leino A, Peuravuori H, Vahlberg T, Rintala EM. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:883–890. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.600325>
- Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S,

- Kaul M, Teoh L, Van Meter L, Daum L, Lemeshow S, Hicklin G, Doig C. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004;32:2173-2182. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000145229.59014.6C>
14. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:328-336. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283522038>
 15. Kojic D, Siegler BH, Uhle F, Lichtenstern C, Nawroth PP, Weigand MA, Hofer S, Brenner T. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis? *World J Exp Med*. 2015;5(2):50-63. <https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.50>
 16. Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, Bondor C, Slavcovici A, Zanc V, Carstina D, Oltean M. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*. 2011;119(2):155-163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02705.x>
 17. Gatsleria L, Sharvadze L, Karchava M, Babridze N, Tsevadze T, Dvali N, Dzigua L, Chxartishvili N. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in immunocompromised patients. *Retrovirology*. 2012;9(suppl.1):P90. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-S1-P9>
 18. Gómez-Cerquera JM, Daroca-Pérez R, Baeza-Trinidad R, Casasñas-Martínez M, Mosquera-Lozano JD, Ramalle-Gómara E. Validity of procalcitonin for the diagnosis of bacterial infection in elderly patients. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33(8):521-524. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.019>
 19. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Critical Care*. 2007;11(2):R38. <https://doi.org/10.1186/cc5723>
 20. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, Gurgoze MK, Bressan S, Smolkin V, Tuerlinckx D, Stefanidis CJ, Vaos G, Leblond P, Gungor F, Gendrel D, Chalumeau M. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric urinary tract infections. *Pediatrics*. 2013;131:870-879. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2408>
 21. Sato H, Tanabe N, Murasawa A, Otaki Y, Sakai T, Sugaya T, Ito S, Otani H, Abe A, Ishikawa H, Nakazono K, Kuroda T, Nakano M, Narita I. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:1517-1523. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111601>
 22. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-217. <https://doi.org/10.1086/421997>
 23. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996-2003. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36>
 24. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, Khairkhan H, Ashtiani MH, Abedini M, Afsharpaiman S, Rad SS. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(3):252-255.
 25. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013;28:285-291. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.3.285>
 26. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. 2015. Ссылка активна на 06.01.2017. Доступно по: <http://www.diakonlab.ru/files/ComplexLabDiagVVV2014.pdf> [Vel'kov VV. Kompleksnaya laboratornaya diagnostika sistemnykh infektsii i sepsisa: S-reaktivnyi belok, prokal'tsitonin, presepsin. 2015. Accessed January 6, 2017. Available at: <http://www.diakonlab.ru/files/ComplexLabDiagVVV2014.pdf> (In Russ.)].
 27. Mohkam M, Kompani F, Ghafari A. Diagnostic values of serum procalcitonin in kidney diseases. *J Ped Nephrology*. 2015;3(1):7-12.
 28. Aggarwal S, Schauer M. Not every rise in procalcitonin is infection. *J Case Rep Stud*. 2013;1(2):203. <https://doi.org/10.15744/2348-9820.1.203>
 29. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*. 2013;17(5):R244. <https://doi.org/10.1186/cc13070>
 30. Ramana KV, Pinnelli VBK, Kandi S, Asha G, Jayashankar CA, Bhanuprakash, Raghavendra DS, Sanjeev D. Presepsin: a novel and potential diagnostic biomarker for sepsis. *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014;2(4):97-100. <https://doi.org/10.12691/ajmbr-2-4-3>
 31. Robins HI, Kutz M, Wiedemann GJ, Katschinski DM, Paul D, Grosen E, Tiggelaar CL, Spriggs D, Gillis W, d'Oleire F. Cytokine induction in human by 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett*. 1995;97:195-201.
 32. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, Urban C. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1035-1040. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0381-1>
 33. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, Gurgoze MK, Bressan S, Smolkin V, Tuerlinckx D, Stefanidis CJ, Vaos G, Leblond P, Gungor F, Gendrel D, Chalumeau M. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric urinary tract infections. *Pediatrics*. 2013;131:870-879. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2408>
 34. Gartzonika C, Priavali E, Zotos N, Kallinteri A, Katsoula I, Sakkas H, Papapetrou E, Kapsali E, Vrioni G, Mavridis A, Nakos G, Levadiotou S. Serum procalcitonin as a diagnostic tool of bacteraemia. *Crit Care*. 2010;14(suppl.2):P14. <https://doi.org/10.1186/cc9117>
 35. Mohan A., Hari Krishna J. Biomarkers for the diagnosis of bacterial infections: in pursuit of the «Holy Grail» (Commentary). *Indian J Med Res*. 2015;141(3):271-273.
 36. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, Hsieh YC, Yo PH, Cheng HY, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034-3042. <https://doi.org/10.1002/art.34512>
 37. Boysen AK, Jensen BR, Poulsen LØ, Jensen P. Procalcitonin as a marker of infection in febrile neutropenia: a systematic review. *Modern Chemotherapy*. 2013;2:8-14. <https://doi.org/10.4236/mc.2013.21002>
 38. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818. <https://doi.org/10.1155/2014/547818>
 39. Kogata, Yoshinori, Sugiyama, Daisuke, Onishi, Akira, Naka, Ikuko, Tsuda, Kosaku, Nishimura, Keisuke, Misaki, Kenta. A meta-analysis: diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(suppl.10):1057.
 40. Li H, Luo YF, Blackwell TS, Xie CM. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5900-5906. <https://doi.org/10.1128/AAC.00335-11>

41. Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J. Tumor necrosis factor-as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:471463. <https://doi.org/10.1155/2014/471463>
42. Qu J, Lü X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res*. 2015;141(3):315-321.
43. Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, Lee CL, Wu JY, Lee CC. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis — a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2014;34(4):268-274. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.186>
44. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
45. Anevlavis S, Kaltsas K, Bouros D. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in elderly patients. *Pneumon*. 2014;27(1):13-15.
46. Lee SH, Chan RC, Wu JY, Chen HW, Chang SS, Lee CC. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients — a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1350-1357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12278>
47. Summah H, Tao LL, Zhu YG., Jiang HN, Qu JM. Pleural fluid soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of bacterial infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:280. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-280>
48. Abednazari H, Brudin L, Almroth G, Nilsson I, Nayeri F. Hepatocyte growth factor is a reliable marker for efficient anti-bacterial therapy within the first day of treatment. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2014;5(5):823-830. <https://doi.org/10.4236/abb.2014.510096>
49. Fjaertoft G, Håkansson LD, Pauksens K, Sisask G, Venge P. Neutrophil CD64 (FcγRI) expression is a specific marker of bacterial infection: a study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39:525-535.
50. Wang X, Li ZY, Zeng L, Zhang AQ, Pan W, Gu W, Jiang JX. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:245. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0972-z>
51. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, Llorente A. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2010;60(5):313-319. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.02.013>
52. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, Bittencourt M, Queno J, Bollaert P, Faure G, Charles P. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):65-71. doi.org/10.1164/rccm.201201-0037OC
53. AbdAllah TH, El-Reweny EM, El-Sawy MM, Aboudeif MM. Prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *Life Sci J*. 2015;12(1):134-141.
54. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5(1):16-19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2014.01.002>
55. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A, Yamashita K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother*. 2015;21(8):564-569. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.04.011>
56. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, Mauri T, Isgrò S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014;18(1):R6. <https://doi.org/10.1186/cc13183>
57. Makarova P, Galstyan G, Krechetova A et al. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts). Abstracts from the 27th Annual Congress, ESICM LIVES 2014, 27 September-1 October, 2014, Barcelona, Spain. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3451-5> Accessed January 06, 2017. Available at: http://react-profile.org/Download/ES-ICM2014_Abstract_Book_final_version.pdf
58. Tsuji S, Ohshima S, Yura A, Katayama M, Watanabe A, Teshigawara S, Yoshimura M, Tanaka E, Harada Y, Katada Y, Matsushita M, Taura A, Kitatoube A, Takahashi G, Endo S, Hashimoto J, Saeki Y. Serum presepsin (soluble CD14-subtype) as a novel useful biomarker for infection in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(suppl.3):A314. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.970>
59. Maravic-Stojkovic V, Lausevic-Vuk Lj, Jovic M, Filipovic M, Bojic Milinovic T, Stojkovic B, Isenovic RE, Djukanovic B. Levels of presepsin and midregion-proadrenomedullin in septic patients with end-stage renal disease after cardiovascular surgery: 1-year follow up study. *J Clin Exp Cardiol*. 2014;5:4. <https://doi.org/10.4172/2155-9880.1000307>
60. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133057>
61. Ackland GL, Prowle JR. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med*. 2015;41(2):351-353. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3642-8>

Поступила 19.01.17