

## СЕПСИС В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

Якубцевич Р. Э. (*jackruslan@tut.by*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Целью проведенного обзора литературы было обобщить результаты современных взглядов на вопросы диагностики сепсиса. Проанализированы 53 русскоязычных и англоязычных источника. Внимание уделено новым маркерам ранней диагностики сепсиса, а также тяжелого сепсиса и его осложнений. Указано на целесообразность клинического определения прокальцитонина и пресепсина как наиболее изученных маркеров сепсиса.*

**Ключевые слова:** сепсис, синдром полиорганной дисфункции, острый респираторный дистресс-синдром, прокальцитонин, пресепсин, индол, интерлейкин.

Тяжелый сепсис является наиболее распространенной причиной смерти среди пациентов в критическом состоянии в некоронарных отделениях интенсивной терапии [8]. Летальность от тяжелого сепсиса в разные годы распределялась следующим образом: 2006 – 34%, 2007 – 24%, 2008 – 23%, 2009 – 14% [34]. Уменьшение летальности от сепсиса на 5,2% отмечено в конце 2012 г. [22]. Однако японскими исследователями показаны более высокие цифры летальности более чем у тысячи пациентов с сепсисом из 39 отделений интенсивной терапии: 29,3% – у пациентов с тяжелым сепсисом и 40,7% – с септическим шоком [2]. При анализе летальности в 65 шведских клиниках практической у 50 000 пациентов было выяснено, что преобладал показатель 30-дневной летальности (17%) в сравнении с госпитальной (14%) [25]. Исследование DISPARITY не выявило различий в летальности при тяжелом сепсисе между мужчинами и женщинами [48]. Наблюдение за 338 пациентами с сепсисом показало, что выжившие имели более низкий индекс коморбидности Charlson, меньше баллов по шкале хронических болезней (Chronic Health Score (CHS)), а также по шкалам APACHE II и SOFA, чем у умерших пациентов. На госпитальную летальность повлияли возраст, пневмония, гипертоническая болезнь и застойная сердечная недостаточность [9]. Еще более огорчают результаты лечения хирургического сепсиса с летальностью более 30% в случае с сепсисом, более 50% при тяжелом его проявлении и около 80% при развитии септического шока [44]. Изучение микробиологического пейзажа более чем у тысячи пациентов с сепсисом показало, что в 21% случаев имели место положительные посевы, выделенные у 337 пациентов (33,1%). Среди микроорганизмов лидировал коагулазо-негативный стафилококк (15,9%), *E. coli* (13,0%), *Staphylococcus aureus* (11,7%), *Klebsiella pneumoniae* (9,8%), *Enterobacter* sp (9,5%), *Acinetobacter baumannii* (9,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%) и *Candida* (5,1%). Исследование устойчивости к противомикробным препаратам установило, что 51% *Staphylococcus aureus* был метициллин-устойчив (MRSA) [31]. Анализ результатов лечения сепсиса в Польше с 2003 по 2009 годы практически у пяти тысяч пациентов показал, что большинство из патогенных микроорганизмов были грамотрицательными (58%). Грамположительные бактерии выявлены в 34% случаев и в 16% – грибы. Положительная культура крови имела место у 41% пациентов [39]. При наличии грамположительных бактерий летальность пациентов была самой высокой при доминирующей роли метициллин-чувствительного золотистого стафилококка. Наличие *Pseudomonas* было ассоциировано с самой большой

летальностью (30,9%) в группе с грамотрицательным сепсисом [53]. Ведущая роль в иммунном ответе организма на микробные агенты и их токсины, безусловно, принадлежит системе врожденного (неспецифического) иммунитета. Ответ врожденной иммунной системы необходим не только для уничтожения патогена, но и для запуска специфического адаптивного иммунного ответа с участием Т- и В-лимфоцитов [5]. Паттерн-распознающие рецепторы для липополисахарида относятся к I классу трансмембранных белков и известны как Toll-подобные рецепторы – TLR (toll-like receptors) [12, 50]. Таким рецептором, специфичным к липополисахариду, у млекопитающих является TLR4 [21]. При функциональной дезактивации TLR4 рецептора при сепсисе, когда они «ослепляются» гигантским количеством бактериальных эндотоксинов, сепсис будет развиваться благодаря активации TLR9 и выработанным ранее медиаторам воспаления, таким как ФНО- $\alpha$ . [10]. Имеет место и активация транскрипционных факторов, в частности ядерного фактора  $\kappa$ B – NF $\kappa$ B, отвечающего за экспрессию большинства провоспалительных цитокинов [46].

Консенсус по пересмотру подходов к диагностике и лечению сепсиса пересмотрен и принят в 2013 г. [45]. Однако новые и не до конца изученные диагностические факторы, маркеры сепсиса, несомненно, представляют большой интерес. Традиционные критерии тяжелого сепсиса могут быть недооценены у возрастных пациентов. Важно учитывать, что у пожилых людей не всегда может проявляться типичный синдром системного воспалительного ответа [43]. Прогнозирование течения и исходов сепсиса оценивается по шкале MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) [32]. Для пациентов с тяжелым сепсисом шкала MEDS превосходит APACHE II, SOFA, SAPSII и SAPSIII в прогностическом плане. MEDS  $\geq 11$  баллов может указывать на более высокий уровень смертности [11]. Для диагностики воспалительной реакции у пациентов с сепсисом уже не одно десятилетие используют определение С-реактивного белка в плазме. Являясь не идеальным маркером, он не всегда дает полноценную информацию о степени тяжести состояния пациента и прогноза исхода сепсиса [29]. При грамотрицательном сепсисе возможно и определение эндотоксина бактерий (липополисахарида) в сыворотке крови с помощью высокоспецифичного LAL-теста. Тест демонстрирует внутрисосудистую коагуляцию у американского мечехвоста (*Limulus polyphemus*) в присутствии бактерий. При этом агент, ответственный за свертывание – апироген (бактериальный эндотоксин) – энзиматически вызывает помутнение и гелеобразование. Эндотоксин представляет собой полимер, биологическая актив-

ность которого во многом зависит от его липидного компонента (липид А) и концентрации одного из белков сыворотки – липополисахарид-связывающего белка. Только в виде комплекса с этим белком эндотоксин способен взаимодействовать со специфическим рецептором макрофагов. Это взаимодействие сопровождается активацией макрофагов и синтезом провоспалительных цитокинов [49]. Исследования указывают на важную прогностическую роль определения уровня эндотоксина в сыворотке крови пациентов до начала антибактериальной терапии. Они выявили прямую корреляционную зависимость между уровнем эндотоксина, тяжестью полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом у пациентов с генерализованными инфекциями [30]. Прокальцитонин (РСТ) был впервые описан как сепсис-ассоциированный белок, концентрация которого увеличивается в крови на фоне тяжелой инфекции [28]. По данным публикаций последних лет, прокальцитонин все же является полезным маркером для диагностики ССВО и сепсиса в сравнении с уровнем лейкоцитов и СРБ. Оптимальное значение прокальцитонина для диагностики инфекционного ССВО – 4,7 нг/мл [36]. На 262 диагностических эпизодах были показаны значительно более высокие значения РСТ при инфекциях, вызванных Грам «-» бактериями (26,7 нг/мл), чем при инфекциях, вызванных Грам «+» бактериями (0,84 нг/мл) или *Candida* [37]. Кроме того, концентрация РСТ быстро снижается под воздействием антибиотиков, в этой связи некоторые авторы предлагают проводить мониторинг РСТ для принятия решения об эффективности того или иного антибиотика, необходимости его замены и т. п. [28]. При сравнении диагностической значимости РСТ и СРБ пришли к заключению, что большая надежность в диагностике сепсиса все же принадлежит РСТ-тесту [19]. Проведенный анализ диагностической значимости СРБ и прокальцитонина у 493 пациентов показал: несмотря на более высокую стоимость исследования уровня прокальцитонина, он не превосходит СРБ в качестве маркера сепсиса [7]. В противоположность предыдущим результатам, анализ большого числа пациентов из 73 отделений интенсивной терапии показал, что прокальцитонин – более точный маркер в сравнении с СРБ, с точки зрения точности в идентификации и оценки тяжести сепсиса [38]. Его диагностические значения при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) составляют 0,5–2 нг/мл. В этом случае результат является спорным и его измерение рекомендуется повторить в течение 6–24 ч. Уровень >2 нг/мл говорит о тяжелом ССВО, высоком риске тяжелого сепсиса или септического шока. При уровне прокальцитонина 10 нг/мл и выше – практически всегда означает наличие тяжелого бактериального сепсиса или септического шока [38]. Недавние клинические исследования нового биомаркера пресепсина показали, что он является ранним и наиболее эффективным на сегодняшний день маркером сепсиса [51]. Пресепсин – это белок, являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. Последний является белком, который существует в связанной с мембраной (mCD14) и растворимой (sCD14) формах. mCD14 – это рецептор, ответственный за трансдукцию эндотоксинового сигнала внутрь клеток. Выход его в кровоток связан с инфекцией и с некоторыми другими патологическими состояниями. При активации бактериального фагоцитоза sCD14 и mCD14 расщепляются лизосомаль-

ными протеиназами с образованием фрагмента, исходно названного sCD14-subtype, а позже переименованного в пресепсин [17, 51]. Пресепсин повышается в связи с инфекцией и специфически продуцируется при сепсисе, вызванном грамотрицательными и грамположительными бактериями, грибами. При вирусных инфекциях пресепсин не продуцируется [18, 42]. Проспективное исследование у большого числа пациентов (859) с синдромом системного воспалительного ответа, которые лечились в отделениях интенсивной терапии, показало, что пресепсин – высоко специфичен, эффективен и действительно пригоден для ранней диагностики сепсиса [20]. Однако в исследовании последних лет было замечено повышение пресепсина у пациентов, получающих гемодиализ, и его значения были примерно такими же, как и у пациентов с тяжелым сепсисом. У пациентов, не получавших гемодиализ, повышенные уровни пресепсина снижались вместе с СКФ [3]. Были установлены и референтные значения пресепсина, который в норме составляет до 100–200 пг/мл, при ССВО – 200–400, локальной инфекции – 400–800, сепсисе – 800–1300 и тяжелом сепсисе 1300 пг/мл и более [20]. Известно, что бактериальные инфекции вызывают активацию моноцитов с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов. Поэтому косвенными признаками развития сепсиса может быть депрессия моноцитов в периферической крови, что указывает на иммунопаралич у такой категории пациентов [13]. Ранним маркером диагностики сепсиса может быть и уровень IL-6 в сыворотке крови [26]. В одном из исследований определен уровень IL-6 и прокальцитонина при поступлении, в момент гипертермии и через 24 и 48 ч после ее начала. Установлено, что уровень IL-6 увеличился гораздо раньше увеличения прокальцитонина [26]. На это же указывают и публикации других авторов, которые сравнивали диагностическую значимость IL-6, прокальцитонина и СРБ при хирургическом сепсисе у детей. Анализ показал, что IL-6 повышался максимально рано. IL-6 и СРБ показали себя наиболее надежными маркерами для диагностики ССВО и сепсиса в послеоперационном периоде у детей [40]. Мета-анализ, проведенный с 1998 по 2014 гг. и включавший 548 новорожденных, выявил важную роль IL-8 для ранней диагностики неонатального сепсиса [27]. Определение маркера IL-17 может быть начальным маркером развития тяжелого панкреатита [41]. Изучение IL-27 позволило сделать вывод, что он – не показательный биомаркер сепсиса у взрослых, однако надежный маркер сепсиса у детей. Сочетание IL-27 и прокальцитонина может разумно оценить риск развития сепсиса, не связанного с легкими [52]. Обсуждается и диагностическая значимость субстанции P, представляющей собой пептид из семейства такикининов, участвующих в воспалительной реакции. При анализе связи между уровнем субстанции P и исходами тяжелых септических пациентов Lorente L. et al. (2015) выяснили, что сывороточные уровни субстанции P были связаны с их повышенной смертностью [4]. Мета-анализ, включавший около 2000 пациентов, показал, что нейтрофильный CD64 (nCD64) также является ранним маркером диагностики сепсиса у критических пациентов [33]. Еще один маркер сепсиса – про-адренomedуллин (MP-proADM) – был исследован в комбинации с прокальцитонином. Авторы пришли к заключению о целесообразности использования прокальцитонина и MP-proADM совместно для уве-

личения вероятности ранней диагностики бактериальных инфекций и оценки эффективности антибактериальной терапии по сравнению с прокальцитонином, используемым изолированно [15]. Показана и важная роль в диагностике сепсиса и тканевого фактора (TF). Он играет ключевую роль в регуляции проницаемости эндотелия и его дисфункции, на чем основано развитие сепсиса и сепсис-индуцированного ОРДС. Кроме того, тканевый фактор был значимым прогностическим маркером для оценки летальности пациентов при тяжелом сепсисе и ОРДС [16]. В литературе существуют исследования по изучению еще одного маркера сепсиса Receptors for Advanced Glycation End products (RAGE) – рецепторы усиленного гликирования конечных продуктов, которые являются рецепторами распознавания продуктов, участвующих в патогенезе воспаления. Установлено, что сывороточный уровень sRAGE увеличивается с прогрессированием ДВС и тяжести сепсиса. Авторы предположили, что циркулирующий RAGE вызывает чрезмерную воспалительную реакцию, проявляющуюся в повреждении эндотелия и коагулопатии и его измерение может быть показательным в качестве биомаркера сепсиса [47]. Обсуждается и роль васпина (vaspin visceral adipose tissue-derived serpin) (висцеральный жировой серпин) – гормона, с недавно выявленными противовоспалительными свойствами. Продемонстрирована слабая положительная корреляция между васпином и концентрацией СРБ и указано на необходимость дальнейшего изучения этого маркера [24]. Отечественные исследования выявили важную роль индола в диагно-

стике сепсиса, связанного с кишечной транслокацией [1]. У 127 пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и у 97 с сепсисом были определены следующие биомаркеры сепсиса: прокальцитонин, СРБ, СОЭ, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, в том числе молодых форм, IL 1-β, IL-2, IL-4, IL5, IL-6, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL17, IL22, ФНО и интерферона-γ (IFN). Выявлено, что уровень прокальцитонина, IL-6 и СРБ могут реально помочь в диагностике сепсиса. Остальные исследуемые маркеры не показали никакой реальной связи с установлением диагноза сепсиса [14]. В последние годы появился интерес к новому маркеру раннего почечного повреждения, возникающему при сепсисе или полиорганной дисфункции – NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) [6]. Главным преимуществом NGAL является повышение его уровня в моче и крови уже через 2 часа после события, с достижением пика через 4 часа и сохранением этого уровня в течение 48 часов [35]. Установлено, что высокая концентрация NGAL в плазме является предиктором летальности при тяжелом сепсисе и септическом шоке [23].

### Выводы

1. В клинической практике целесообразно определение прокальцитонина и пресепсина, – как наиболее изученных маркеров сепсиса.
2. После проведения серии проспективных исследований высокой степени доказательности высока вероятность клинического применения новых маркеров сепсиса и определения роли каждого из них.

### Литература

1. Методы экстракорпоральной гемокоррекции и их влияние на продукты микробного метаболизма у пациентов с сепсисом / Р. Э. Якубевич [и др.] // Анестезиология и реаниматология, N 5.- 2015, С. 67-70.
2. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines / S. Fujishima [et al] // J. Infect. Chemother.- 2014.- Vol. 20, N 2.- P. 115-120.
3. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports / A. Kotera [et al] // J. Intens. Care - 2014.- Vol. 2, N 1.- P. 63.
4. Association between serum substance P levels and mortality in patients with severe sepsis / L. Lorente [et al] // J. Crit. Care.- 2015.- Vol. 23.- P.12-15.
5. Beutler, B. A. TLRs and innate immunity / B. F. Beutler // Blood.- 2009.- Vol. 113.- P. 1399-1407.
6. Clinical impact of kidney function on presepsin levels / T. Nagata [et al] // PLoS One.- 2015.- Vol. 10.- N 6.- P.92.
7. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study / J. H. Park [et al] // Crit. Care - 2014.- Vol. 18, N 6.- P. 640.
8. Clinical year in review 2014: critical care medicine / J. M. Lee [et al] // Tuberc. Respir. Dis.- 2014.- Vol. 77. P- 6-12.
9. Comparison of Charlson's weighted index of comorbidities with the chronic health score for the prediction of mortality in septic patients / Y. Cui [et al] // Chin. Med. J. Engl.- 2014. - Vol. 127, N 14.- P. 2623-2627.
10. Comparison of human B cell activation by TLR7 and TLR9 agonists / J. A. Hanten [et al] // BMC Immunol.- 2008.- Vol. 9.- P. 39.
11. Comparison of simplified acute physiology score III and other scoring systems in prediction of 28-day prognosis in

### Literatura

1. Metody extracorporalnoi haemocorrekcii i ih vliyaniye na produkty mikrobnogo metabolizma u patsientov s sepsisom / R. E. Yakubtsevich [i dr.] // Anaesth. I reanimatol, N 5.- 2015, S. 67-70.
2. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines / S. Fujishima [et al] // J. Infect. Chemother.- 2014.- Vol. 20, N 2.- P. 115-120.
3. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports / A. Kotera [et al] // J. Intens. Care - 2014.- Vol. 2, N 1.- P. 63.
4. Association between serum substance P levels and mortality in patients with severe sepsis / L. Lorente [et al] // J. Crit. Care.- 2015.- Vol. 23, P.12-15.
5. Beutler, B. A. TLRs and innate immunity / B. F. Beutler // Blood.- 2009.- Vol. 113.- P. 1399-1407.
6. Clinical impact of kidney function on presepsin levels / T. Nagata [et al] // PLoS One.- 2015.- Vol. 10.- N 6.- P. 92.
7. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study / J. H. Park [et al] // Crit. Care - 2014.- Vol. 18, N 6.- P. 640.
8. Clinical year in review 2014: critical care medicine / J. M. Lee [et al] // Tuberc. Respir. Dis.- 2014.- Vol. 77. P- 6-12.
9. Comparison of Charlson's weighted index of comorbidities with the chronic health score for the prediction of mortality in septic patients / Y. Cui [et al] // Chin. Med. J. Engl. - 2014. - Vol. 127, N 14.- P. 2623-2627.
10. Comparison of human B cell activation by TLR7 and TLR9 agonists / J. A. Hanten [et al] // BMC Immunol.- 2008.- Vol. 9.- P. 39.
11. Comparison of simplified acute physiology score III and other scoring systems in prediction of 28-day prognosis in

patients with severe sepsis / Y. Li Y. [et al] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.*- 2015.- Vol. 27, N 6.- P. 454-459.

12. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran / H. M. Kim [et al] // *Cell.*- 2007.- Vol. 130.- P. 906-917.

13. Depressed monocytic activity may be a predictor for sepsis / N. Bhardwaj [et al] // *J. Lab. Physicians.*- 2015.- Vol. 7, N 1.- P. 26-31.

14. Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis / D. W. Jekarl [et al] // *Clin. Chem. Lab. Med.*- 2015.- Vol. 53, N 4.- P. 575-581.

15. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections / S. Angeletti [et al] // *APMIS.*- 2015.- Vol. 6.- P. 8.

16. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury / M. Xue [et al] // *J. Transl. Med.*- 2015.- Vol. 30, N 13.- P. 172.

17. Diagnostic and prognostic value of presepsin in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin / E. Spanuth [et al] // *Euro Med. Lab.*- 2011.- N 5.- P.112-116.

18. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the emergency department / T. O. Popa [et al] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*- 2015.- Vol. 119, N 1.- P. 69-76.

19. Diagnostic and prognostic values of serum procalcitonin and C-reactive protein in patients of bacterial sepsis / X. Huang [et al] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*- 2014.- Vol. 94, N 27.- P. 2106-2109.

20. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department / B. Liu [et al] // *Crit. Care.*- 2013.- Vol. 17, N 5.- P. 244.

21. Discovery and development of Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists: a new paradigm for treating sepsis and other disease / C.G. Leon [et al] // *Pharm. Res.*- 2008.- Vol. 25, N 8.- P. 1751-1761.

22. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock / A. R. Van Zanten [et al] // *Crit. Care Med.*- 2014.- Vol. 42, N 8.- P. 1890-1898.

23. Increased NGAL is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock / B. Wang [et al] // *Shock.*- 2015.- Vol. 22.- P. 17.

24. Increased plasma vaspin concentration in patients with sepsis: an exploratory examination / M. C. Motal [et al] // *Biochem. Med (Zagreb).*- 2015.- Vol. 25, N 1.- P. 90-96.

25. In-hospital vs. 30-day mortality in the critically ill - a 2-year Swedish intensive care cohort analysis / K. Rydenfelt [et al] // *Acta Anaesthesiol. Scand.*- 2015.- N 4.- P. 10.

26. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis / S. Lin [et al] // *J. Crit. Care.*- 2015.- Vol. 30, N 4.- P. 732-738.

27. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis / M. Zhou [et al] // *PLoS One.*- 2015.- Vol. 21, N 10.- P. 5.

28. Investigation of the procalcitonin and microbiology test and antibiotics situation from our hospital / K. Fujii [et al] // *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi.*- 2014.- Vol. 25, N 1.- P.7-15.

29. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? / J. Silvestre [et al] // *Intensive Care Med.*- 2009.- Vol. 24.- P. 1158-1168.

30. Limulus amoebocyte lysate testing: adapting it for determination of bacterial endotoxin in <sup>99m</sup>Tc-labeled radiopharmaceuticals at a hospital radiopharmacy / A. Mitra [et al] // *J. Nucl. Med. Technol.*- 2014.- Vol. 42, N 4.- P. 278-282.

31. Microbiological characteristics of sepsis in a University

patients with severe sepsis / Y. Li Y. [et al] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.*- 2015.- Vol. 27, N 6.- P. 454-459.

12. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran / H.M. Kim [et al] // *Cell.*- 2007.- Vol. 130.- P. 906-917.

13. Depressed monocytic activity may be a predictor for sepsis / N. Bhardwaj [et al] // *J. Lab. Physicians.*- 2015.- Vol. 7, N 1.- P. 26-31.

14. Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis / D. W. Jekarl [et al] // *Clin. Chem. Lab. Med.*- 2015.- Vol. 53, N 4.- P. 575-581.

15. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections / S. Angeletti [et al] // *APMIS.*- 2015.- Vol. 6, P. 8.

16. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury / M. Xue [et al] // *J. Transl. Med.*- 2015.- Vol. 30.- N 13.- P. 172.

17. Diagnostic and prognostic value of presepsin in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin / E. Spanuth [et al] // *Euro Med. Lab.*- 2011.- N 5.- P.112-116.

18. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the emergency department / T. O. Popa [et al] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*- 2015.- Vol. 119, N 1.- P. 69-76.

19. Diagnostic and prognostic values of serum procalcitonin and C-reactive protein in patients of bacterial sepsis / X. Huang [et al] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*- 2014.- Vol. 94, N 27.- P. 2106-2109.

20. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department / B. Liu [et al] // *Crit. Care.*- 2013.- Vol. 17, N 5.- P. 244.

21. Discovery and development of Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists: a new paradigm for treating sepsis and other disease / C.G. Leon [et al] // *Pharm. Res.*- 2008.- Vol. 25, N 8.- P. 1751-1761.

22. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock / A. R. Van Zanten [et al] // *Crit. Care Med.*- 2014.- Vol. 42, N 8.- P. 1890-1898.

23. Increased NGAL is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock / B. Wang [et al] // *Shock.*- 2015.- Vol. 22.- P. 17.

24. Increased plasma vaspin concentration in patients with sepsis: an exploratory examination / M. C. Motal [et al] // *Biochem. Med (Zagreb).*- 2015.- Vol. 25, N 1.- P. 90-96.

25. In-hospital vs. 30-day mortality in the critically ill - a 2-year Swedish intensive care cohort analysis / K. Rydenfelt [et al] // *Acta Anaesthesiol. Scand.*- 2015.- N 4.- P. 10.

26. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis / S. Lin [et al] // *J. Crit. Care.*- 2015.- Vol. 30, N 4.- P. 732-738.

27. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis / M. Zhou [et al] // *PLoS One.*- 2015.- Vol. 21, N 10.- P. 5.

28. Investigation of the procalcitonin and microbiology test and antibiotics situation from our hospital / K. Fujii [et al] // *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi.*- 2014.- Vol. 25, N 1.- P.7-15.

29. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? / J. Silvestre [et al] // *Intensive Care Med.*- 2009.- Vol. 24.- P. 1158-1168.

30. Limulus amoebocyte lysate testing: adapting it for determination of bacterial endotoxin in <sup>99m</sup>Tc-labeled radiopharmaceuticals at a hospital radiopharmacy / A. Mitra [et al] // *J. Nucl. Med. Technol.*- 2014.- Vol. 42, N 4.- P. 278-282.

31. Microbiological characteristics of sepsis in a University

hospital / A.V. Vendemiato [et al] // BMC Infect. Dis.-2015.- Vol. 14, N 15.- P. 58.

32. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule / N. I. Shapiro [et al] // Crit. Care Med.- 2003.- Vol. 31, N3.- P. 670-675.

33. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis / X. Wang [et al] // Crit. Care.- 2015.- Vol. 19, N 1.- P. 245.

34. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. Gentile [et al] // J. Trauma Acute Care Surg.- 2012.- Vol. 72, N 6.- P. 1491-1501.

35. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention / X. L. Liu [et al] // Chin. Med. J. Engl.- 2012.- Vol. 125, N 6.- P. 1051-1056.

36. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation / Z. Dong [et al] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.- 2014.- Vol. 26, N 7.- P. 478-479.

37. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis / S.Y. Guo [et al] // Am. J. Med. Sci.- 2015.- Vol. 349, N 6.- P. 499-504.

38. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient / W. Nargis [et al] // Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.- 2014.- Vol. 4, N 3.- P. 195-199.

39. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009 / A. Kubler [et al] // Anaesthesiol. Intensive Ther.- 2015.- Vol. 47, N 1.- P. 7-13.

40. Serum Concentrations of Interleukin-6, Procalcitonin, and C-Reactive Protein: Discrimination of Septical Complications and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Pediatric Surgery / F. Neunhoeffler [et al] // Eur J. Pediatr. Surg.- 2015.- Vol. 2, P.- 134-138.

41. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification / S.R. Dai [et al] // Int. J. Artif. Organs.- 2015.- Vol. 38, N 4.- P.192-198.

42. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scor / M. Kojika [et al] // Medical Postgraduates.- 2010.- Vol. 48, N 1.- P. 46-50.

43. Severe sepsis in older adults / R. Umberger [et al] // Crit. Care Nurs Q.- 2015.- Vol. 38, N 3.- P. 259-270.

44. Sganga, G. Surgical sepsis / G. Sganga // Urologia.- 2015.- N3.- P. 9.

45. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. / R. P. Dellinger [et al] // Crit. Care Med.- 2013.- Vol. 41, N 2.- P. 580-637.

46. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy / N. Matsuda [et al] // J. Pharmacol. Sci.- 2006.- Vol. 101.- P. 189-198.

47. The clinical significance of circulating soluble RAGE in patients with severe sepsis / H. Matsumoto [et al] // Trauma Acute Care Surg.- 2015.- Vol. 21.- P. 123-127.

48. The DISPARITY Study: do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality? / T. E. Madsen [et al] // J. Crit. Care- 2014.- Vol. 29, N 3.- P. 473.

49. The Limulus Amebocyte Lysate assay may be unsuitable for detecting endotoxin in blood of healthy female subjects / A. Gnauck [et al] // J. Immunol. Methods.- 2015.- Vol. 416.- P. 146-156.

50. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex / B. S. Park [et al] // Nature.-

hospital / A. V. Vendemiato [et al] // BMC Infect. Dis.-2015.- Vol. 14, N 15.- P. 58.

32. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule / N. I. Shapiro [et al] // Crit. Care Med.- 2003.- Vol. 31, N3.- P. 670-675.

33. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis / X. Wang [et al] // Crit. Care.- 2015.- Vol. 19, N 1.- P. 245.

34. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L.F. Gentile [et al] // J. Trauma Acute Care Surg.- 2012.- Vol. 72, N 6.- P. 1491-1501.

35. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention / X.L. Liu [et al] // Chin. Med. J. Engl.- 2012.- Vol. 125, N 6.- P. 1051-1056.

36. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation / Z. Dong [et al] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.- 2014.- Vol. 26, N 7.- P. 478-479.

37. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis / S.Y. Guo [et al] // Am. J. Med. Sci.- 2015.- Vol. 349, N 6.- P. 499-504.

38. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient / W. Nargis [et al] // Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.- 2014.- Vol. 4, N 3.- P. 195-199.

39. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009 / A. Kubler [et al] // Anaesthesiol. Intensive Ther.- 2015.- Vol. 47, N 1.- P. 7-13.

40. Serum Concentrations of Interleukin-6, Procalcitonin, and C-Reactive Protein: Discrimination of Septical Complications and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Pediatric Surgery / F. Neunhoeffler [et al] // Eur J. Pediatr. Surg.- 2015.- Vol. 2, P.- 134-138.

41. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification / S. R. Dai [et al] // Int. J. Artif. Organs.- 2015.- Vol. 38, N 4.- P.192-198.

42. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scor / M. Kojika [et al] // Medical Postgraduates.- 2010.- Vol. 48, N 1.- P. 46-50.

43. Severe sepsis in older adults / R. Umberger [et al] // Crit. Care Nurs Q.- 2015.- Vol. 38, N 3.- P. 259-270.

44. Sganga, G. Surgical sepsis / G. Sganga // Urologia.- 2015.- N3.- P. 9.

45. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. / R. P. Dellinger [et al] // Crit. Care Med.- 2013.- Vol. 41, N 2.- P. 580-637.

46. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy / N. Matsuda [et al] // J. Pharmacol. Sci.- 2006.- Vol. 101.- P. 189-198.

47. The clinical significance of circulating soluble RAGE in patients with severe sepsis / H. Matsumoto [et al] // Trauma Acute Care Surg.- 2015.- Vol. 21.- P. 123-127.

48. The DISPARITY Study: do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality? / T. E. Madsen [et al] // J. Crit. Care- 2014.- Vol. 29, N 3.- P. 473.

49. The Limulus Amebocyte Lysate assay may be unsuitable for detecting endotoxin in blood of healthy female subjects / A. Gnauck [et al] // J. Immunol. Methods.- 2015.- Vol. 416.- P. 146-156.

50. The structural basis of lipopolysaccharide recognition

2009.- Vol. 458.- P. 1191–1195.

51. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome / T. Shozushima [et al] // J. Infect. Chemother.- 2011.- Vol. 17, N 6.- P. 764-769.

52. Value of interleukin-27 as a diagnostic biomarker of sepsis in critically ill adults / J. Fu [et al] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.- 2015.- Vol. 27, N 6.- P. 460-464.

53. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008 / C. Ani [et al] // Crit. Care Med.- 2015.- Vol. 43, N 1.- P. 65-77.

by the TLR4-MD-2 complex / B. S. Park [et al] // Nature.- 2009.- Vol. 458.- P. 1191–1195.

51. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome / T. Shozushima [et al] // J. Infect. Chemother.- 2011.- Vol. 17, N 6.- P. 764-769.

52. Value of interleukin-27 as a diagnostic biomarker of sepsis in critically ill adults / J. Fu [et al] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.- 2015.- Vol. 27, N 6.- P. 460-464.

53. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008 / C. Ani [et al] // Crit. Care Med.- 2015.- Vol. 43, N 1.- P. 65-77.

## SEPSIS IN THE INTENSIVE CARE UNIT: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS

*Yakubtsevich R. E.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

---

*The current state of the problem of sepsis diagnosis is described in this literature survey of foreign scientific publications. Fifty-three Russian and English language sources have been analyzed. Great attention has been paid to the new markers for an early sepsis diagnosis, as well as for severe sepsis and its complications. The need for clinical detection of procalcitonin and presepsin as the most well-known sepsis markers has been pointed out.*

**Keywords:** *sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, acute lung injury syndrome, procalcitonin, presepsin, indole, interleukin.*

---

*Поступила: 10.09.2015*

*Отрецензирована: 13.11.2015*