

**А.В. Коноваленко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ЭВОЛЮЦИЯ ДЕФИНИЦИЙ И ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА И РЕАКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Определение понятия «сепсис» постоянно варьируется и дополняется, находясь в неразрывной связи с совершенствованием диагностических возможностей оценки реакций системного воспалительного ответа. Происхождение термина «сепсис» (греч. sepsis -гниение) в большей мере связывают с именем Гиппократ, подробно описавшего клиническое течение «гнилокровия», как на протяжении многих столетий именовали это заболевание [1]. В отечественной медицине термины «сепсис», «септицемия», «пиемия», «септикопиемия» были внедрены ещё Н.И. Пироговым и получили всеобщее признание, положив начало многим классификациям сепсиса [2].

В середине XX столетия термин «пиемия» был заменен на более современный и приемлемый – «бактериемия». Термин «сепсис» стал обобщающим и объединил в себе понятия «септицемия» (сепсис без метастазов) и «септикопиемия» (сепсис с отдаленными метастазами). Выявленная бактериемия не всегда расценивалась как признак сепсиса, а могла иметь, например, преходящий характер при некоторых гнойных процессах (транзиторная бактериемия).

В классическом учебном определении под сепсисом понимают тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое разными возбудителями и их токсинами, проявляющееся своеобразной реакцией организма с однотипной, несмотря на различие возбудителей, клинической картиной [3].

Однако, несмотря на кажущуюся простоту определения понятия «сепсис», в медицинском сообществе постоянно дискутируют о терминологическом содержании и необходимости разграничения общих проявлений обычной воспалительной реакции и собственно сепсиса. Главная проблема заключалась в отсутствии четких, высокозначимых разграничительных патогномических критериев. Поиск этих критериев и споры об их значимости продолжаются до сих пор.

В 1991 г., после совместной конференции Американского Колледжа Пульмонологов и Общества Специалистов Критической Медицины (ACCP/SCCM), впервые было введено понятие SIRS (systemic inflammatory response syndrome), или синдром системного воспалительного ответа [4-6]. В определение SIRS был заложен комплексный ответ организма на инфекционный процесс, а также травму, ожоги или другой, так называемый «стерильный» (абактериальный) воспалительный процесс. Наиболее полное отображение, как и дальнейшее развитие и внедрение в медицинскую практику понятия SIRS, было получено в серии работ R.C. Bone начала 1990-х годов [6 – 9]. Были разработаны и внедрены в клиническую и исследовательскую работу критерии SIRS. Согласно этим критериям SIRS характеризуется наличием двух или более клинических признаков из следующего перечня реакций: 1) гипертермии –  $> 38^{\circ}\text{C}$  или гипотермии –  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; 2) тахикардии –  $> 100$  ударов в 1 мин.; 3) ЧДД –  $> 20$  дыханий в 1 мин. или  $\text{PaCO}_2$  –  $< 32$  мм рт. ст.; 4) содержание лейкоцитов крови –  $> 12$  Г/л или  $< 4$  Г/л; 5) содержание юных форм в лейкоцитарной формуле –  $> 10\%$ . При наличии 2 признаков синдром оценивают как умеренной (легкой) степени тяжести, 3 признаков – средней степени тяжести, при 3-4 признаках оценивают как тяжелый прогрессирующий SIRS. Место сепсиса, согласно рекомендациям R.C. Bone, было определено как сочетание двух и более признаков SIRS с верифицированным очагом инфекции. Но в абсолютном большинстве случаев при реакциях системного воспалительного ответа этот очаг инфекции присутствует, исключение составляют лишь варианты абактериального воспалительного ответа. Поэтому понятие SIRS в литературе и практической деятельности стало быстро ассоциироваться с сепсисом, то есть с инфекционным пуско-

вым фактором, и использоваться для простейшей его клинической диагностики. Таким образом, во многих работах нивелировались понятия грани между выраженным общим проявлением воспалительной реакции и сепсисом. Иммунологические маркеры также не позволяли четко разграничивать эти понятия. Сам R.C. Bone в одной из работ [9] назвал эту ситуацию хаотической из-за полисимптомной, неопределенной клинической картины и вариабельности иммунного ответа.

Историю философских и клинических противоречий дефиниций сепсиса ярко продемонстрировал в своей работе «Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики» профессор А.Б. Ларичев [10]. Автор акцентирует внимание на том, что у хирургов постоянно вызывает беспокойство факт как «дефицита единого представления о предмете обсуждения», так и «использования в специальной литературе до 400 вариантов терминологической трактовки заболевания».

Попытки обновления терминологических понятий постоянно упираются в главный «камень преткновения» – проблемы объективизации полученных клинических и диагностических данных. Как справедливо отмечено В.А. Рудновым и В.В. Калабуховым при анализе обновленных положений критериев сепсиса, условно названных программой «Сепсис-3», «главными объективными причинами служат сложности распознавания перехода локального инфекционного процесса в генерализованный в силу полиморфизма его клинических проявлений» [5]. Программа «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» была принята совместным решением экспертов Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) в 2016 году для упорядочения результатов исследований и терминологии с позиций новых данных и диагностических возможностей [11]. Один из решающих выводов экспертов этой группы не обнадеживает, а снова констатирует факт, что «золотой стандарт для валидации сепсиса по прежним и новым критериям отсутствует» и проблема диагностики лежит в плоскости комплексного учета клинической картины и результатов дополнительных исследований [5].

Для оценки системной воспалительной реакции на основе простейших общеклинических исследований было разработано достаточно большое количество так называемых интоксикационных расчетных индексов. Особенно широкое распространение они получили в отечественной медицинской практике: лейкоцитар-

ный индекс интоксикации (ЛИИ), лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс ядерного сдвига (ИЯС), индекс иммунореактивности (ИИР) и др. В общепринятом представлении эти индексы отображают тяжесть течения воспалительного процесса и иммунные клеточные реакции организма на этот процесс. Их ещё называют индексами клеточной реактивности организма. Лейкоцитарный индекс интоксикации был предложен Я.Я. Кальф-Калифом еще в 1941 году и приобрел необычайную популярность в отечественной практике благодаря простоте расчета и эффективности в стандартных ситуациях. Для расчета необходимы данные развернутого анализа крови с лейкоцитарной формулой:

$$\text{ЛИИ} = (\text{СЯ} + 2\text{ПЯ} + 3\text{Ю} + 4\text{МЦ})(\text{ПЛ} - 1) / ((\text{Мо} + \text{Л})(\text{Э} + 1)).$$

Были разработаны многочисленные модификации формулы Я.Я. Кальф-Калифа, в том числе адаптированные для оценки септической реакции [12]. Эти же авторы предложили рассчитывать ИИР по формуле  $\text{ИИР} = (\text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}) / \text{моноциты}$ . Для разработки индекса авторы исходили из гипотезы, что относительное содержание клеток – продуцентов цитокинов отражает смещение баланса в сторону лимфокинов или монокинов. Известно также, что под влиянием интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемых Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа, эозинофилы способны начать продукцию цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов, тромбоцитарного фактора роста, молекул адгезии, что вносит свой вклад в общий цитокиновый профиль и, следовательно, в спектр вторичных медиаторов воспаления. Данные были сопоставлены со всем комплексом клинических и лабораторных данных. Таким образом, авторы сделали вывод, что на основе анализа баланса лимфокинов и монокинов можно судить о выраженности воспалительной реакции, без детального исследования уровня цитокинового профиля. Такой подход значительно облегчает интерпретацию иммунореактивного статуса, при этом используются данные только развернутого клинического анализа крови.

Индекс ядерного сдвига рассчитывается по формуле

$$\text{ИЯС} = (\text{метамиелоциты} + \text{миелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы}) / (\text{сегментоядерные нейтрофилы}).$$

Лимфоцитарный индекс рассчитывают по методике Г.И. Козинца и соавт. [13], где  $\text{ЛИ} = \text{лимфоциты} / \text{нейтрофилы}$ .

После расчета индексов некоторые авторы выделяют гипер- или гипоергический типы септической реакции у больных. Так, повышенный

ЛИИ с низким уровнем ЛИ и ИИР может отражать низкую иммунологическую реактивность, на фоне которой развился сепсис. По мнению Шабаловой Н.Н. и соавт. [12], повышение индексов ЛИ и ИИР при благоприятной динамике клинического статуса является хорошим знаком и указывает на повышение относительного содержания лимфоцитов. Однако ЛИ отражает лишь пропорциональное их содержание по отношению к нейтрофилам. ИИР же отражает дисбаланс основных клеток продуцентов цитокинов и дисбаланс в цитокиновом профиле при наличии лимфопении. Дефицит эозинофилов в свою очередь означает недостаток антимедиаторов воспаления, а следовательно, недостаток дезинтоксикационного компонента в спектре медиаторов.

Каждый из индексов отображает лишь часть процесса клеточной реактивности. Наиболее полно судить о картине течения воспалительного процесса можно на основе комбинации этих индексов. В совокупной оценке SIRS указанные индексы имеют достаточно высокий уровень информативности, базируются на основных лабораторных показателях общего анализа крови и не требуют проведения специальных дорогостоящих исследований. Но четкого разграничения между SIRS и сепсисом индексы клеточной реактивности не позволяют получить.

Именно лабораторные, в том числе бактериологические, критерии сегодня являются объективизирующими данными, разграничивающими эти понятия (сепсис и SIRS). Предпринималось немало попыток выбрать наиболее значимые диагностические критерии, но каждый из них в отдельности не давал желаемого результата. Так, P.-O. Nyström, в своей работе «The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology» (1998) [14], описывая трудности диагностики сепсиса, проводит достаточно четкое разграничение на основе результатов бактериологического исследования крови. По мнению P.-O. Nyström, к подтвержденному сепсису относятся только состояния с наличием инвазивной инфекции (выявленная бактериемия при бактериологическом исследовании крови больного) с признаками SIRS, причем автор выделял диагностические ситуации, когда при положительной бактериемии отсутствуют признаки SIRS, не относя их к сепсису или считая основной причиной такого диагностического варианта «извращенную реакцию организма» при иммунодефицитных состояниях. Такие формулировки ещё более запутывали клиническую интерпретацию сепсиса. До настоящего времени эта работа P.-O. Nyström является одной из самых ци-

тируемых в мировой литературе, посвященной диагностике сепсиса.

Результаты бактериологического исследования крови как главный разграничительный критерий сепсиса были предложены задолго до P.-O. Nyström и широко внедрены, в том числе в отечественную медицинскую практику. Множество исследований, проведенных в середине XX столетия, показали значимость бактериологического исследования крови для диагностики сепсиса. Однако все авторы подчеркивали необходимость проведения многократных исследований крови при первичном отрицательном результате, особенно эффективных при заборе материала на высоте лихорадки, до начала антибактериальной терапии. Но даже при самом тщательном подходе к проведению исследования положительные результаты посевов крови были получены в среднем у 80,3% обследованных при наличии явной клинической картины сепсиса [2]. С течением времени эта диагностическая особенность бактериологического исследования крови не изменилась, а скорее, ещё более утратила свою ценность, особенно в условиях иммунодефицитных состояний и широкого бесконтрольного использования антибактериальных препаратов [15]. По данным некоторых авторов, «даже у самых тяжелых пациентов частота выявления бактериемии не превышает 45%» [16]. Таким образом, один из самых значимых объективных критериев сепсиса, с одной стороны, может совсем не иметь диагностической значимости (транзиторная бактериемия), а с другой – далеко не обладает 100% 100-процентной значимостью для верификации диагноза, даже у самых тяжелых больных. По мнению М.И. Кузина и Б.М. Костюченко, высказанному ещё в 1991 году в фундаментальной монографии «Раны и раневая инфекция» [2], «...необходимо напомнить давно известное, но мало практически учитываемое положение. Микроб «опасен» в первичном и вторичном очагах; именно здесь он гнездится, воздействует на ткани, и отсюда происходит всасывание бактериальных токсинов и продуктов распада тканей. В крови при сепсисе возбудители, как правило, не размножаются, кровь является только путем метастазирования возбудителей инфекции. Это обстоятельство с «микробиологической» точки зрения еще раз подчеркивает необходимость как можно раньше и как можно радикальнее воздействовать на гнойный очаг».

Кроме микробиологических методов, другие варианты лабораторной диагностики для объективизации клинических данных инфекционного процесса получили широкое распространение за последние десятилетия. Основан-

ные на молекулярно-биологических методиках маркеры воспалительного процесса, такие как С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и около сотни других, все шире используются для верификации сепсиса. Наибольшее распространение получили первые три маркера. Самую давнюю, почти столетнюю историю имеет С-реактивный белок, с самого начала определенный как медиатор воспаления. В настоящее время его место и роль определены как мультифункциональный белок острой фазы при любом типе воспалительной реакции [17]. Этот белок среди всех медиаторов воспаления наиболее изучен и широко практически используется. Существующие сегодня высокочувствительные тест-системы позволяют качественно определять его значения при сепсисе с высокой положительной корреляцией [18]. Но широкая распространенность белка при различных патологических процессах, в том числе и не воспалительного генеза (в клетках миокарда при инфаркте, в адипоцитах при ожирении, в атеросклеротических бляшках, при травмах, опухолях и др.), ограничивает его роль в диагностике сепсиса только фактом наличия острого воспаления. В упрощенном представлении роль С-реактивного белка можно сопоставить со значением скорости оседания эритроцитов (СОЭ, erythrocyte sedimentation) в клинической практике, что отображено в многочисленных отечественных и зарубежных работах [19, 20].

Прокальцитонин был известен ещё с 1984 года [21]. Прокальцитонин представляет собой прогормон кальцитонина, пептидного гормона, синтезируемого парафолликулярными С-клетками щитовидной железы с гипокальциемическим эффектом. Долгое время повышение концентрации прогормона связывали только с медуллярными опухолями щитовидной железы. К началу 2000-х годов в результате ряда исследований сформировалась концепция о связи повышения уровня прокальцитонина с воспалительным процессом и возможностью выработки его в различных экстратиреоидных источниках [22, 23]. При тяжелой системной инфекции прокальцитонин может продуцироваться тканями вне щитовидной железы (в печени, почках, адипоцитах, мышцах и различными типами клеток, в том числе клетками крови). Считается, что прокальцитонин может превосходить С-реактивный белок в определении и оценке тяжести инфекции [24]. Но функции, которые прокальцитонин выполняет при сепсисе, остаются в целом неясными. Если первоначально предполагалось, что выработка прокальцитонина направлена на нормализацию функций

организма, то в последующем оказалось, что подъем уровня прокальцитонина четко положительно коррелировал с возрастанием летальности. Известно, что синтез воспалительного (вне щитовидной железы или не эндокринного происхождения) прокальцитонина индуцируется грам-положительными бактериями, грибами, простейшими. Выделяемые эндотоксины, цитокины, ИЛ-6, ФНО-альфа быстро индуцируют выработку прокальцитонина тканями. Прокальцитонин появляется в циркулирующей крови через 3-12 часов от начала воспаления, пиковая концентрация в крови достигается в течение 6-22 часов. Эта особенность показывает прямую связь между выработкой целого ряда медиаторов воспаления и уровнем самого прокальцитонина, что позволяет представить его как некий диагностический концентрат инфекционного воспаления. С другой стороны, быстрое появление в циркулирующей крови может служить достаточно четким критерием прогрессирующего воспаления, в том числе септического состояния при критических концентрациях прогормона. Высокий первоначальный максимальный уровень прокальцитонина или рост его концентрации в течение первого дня являются независимыми прогностическими факторами летального исхода по любой причине в 90-дневный период после поступления больного в блок интенсивной терапии [25].

Следует учитывать дополнительные факторы повышения уровня прокальцитонина, не связанные с септической реакцией: 1) физиологическое повышение у новорожденных в течение первых 48 часов жизни; 2) первые дни после обширной травмы, хирургического вмешательства, тяжелых ожогов; 3) пациенты с грибковыми инфекциями, малярией; 4) пациенты с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительными тяжелыми аномалиями перфузии органов, мелкоклеточным раком легких, медуллярной С-клеточной карциномой щитовидной железы [26]. Эти состояния могут стать причиной так называемого ложного положительного повышения уровня прокальцитонина. Однако в течение 3-5 суток при отсутствии септической реакции в перечисленных случаях происходит снижение уровня прокальцитонина к нормальным показателям [27, 28]. С учетом этого факта большую значимость приобретает динамический контроль уровня прокальцитонина, особенно после выполненных хирургических вмешательств, например санации первичного гнойного очага.

Сравнение значимости С-реактивного белка и прокальцитонина было детально изучено в серии работ японских исследователей [24,

29]. В очередной раз было показано, что уровень С-реактивного белка повышается как при воспалительных заболеваниях, так и при инфекции, и поэтому не является адекватным показателем инфекции у пациентов с тяжелой SIRS. С другой стороны, прокальцитонин оказался хорошим показателем тяжести сепсиса и недостаточности органов у пациентов с тяжелой SIRS, поскольку уровни его коррелировали с другими показателями сепсиса и тяжести органной недостаточности (по SOFA) у пациентов с SIRS. Сочетанное использование этих методов позволяет дифференцировать септическое состояние (высокий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина) и неинфекционную SIRS или локальное воспаление (высокий уровень С-реактивного белка и низкий уровень прокальцитонина) [30].

Пресепсин – это белок, происходящий из рецептора CD 14 макрофагов в результате фагоцитоза при воспалительной реакции. Выделен и детально изучен японскими учеными в начале 2000-х годов, ими же была впервые сформулирована концепция использования пресепсина как маркера сепсиса и разработаны методы диагностики [27, 31, 32]. Физиологическая роль пресепсина, как и прокальцитонина, остается неясной, достоверно изучена лишь его четкая связь с интенсивностью фагоцитоза [33]. Образование пресепсина и его концентрация отражают лишь факт активации фагоцитоза макрофагами жизнеспособных бактерий. Время полужизни белка – 30-60 минут, и это один из главных недостатков, требующий многократного исследования для уточнения уровня концентрации в режиме мониторинга. В условиях иммунодефицитных состояний, при низком уровне фагоцитоза макрофагами или не на пике самого фагоцитоза уровень пресепсина может не отражать реальное состояние клинического течения септического состояния. Главное преимущество пре-

сепсина – отсутствие повышения его при асептических формах SIRS.

Проведенное М.А. Досовым и соавторами (2017) [34] исследование показало отсутствие достоверной связи между концентрацией пресепсина и результатами оценки тяжести состояния септических пациентов, что, по мнению авторов, не позволяет применять пресепсин в качестве окончательного изолированного теста для диагностики сепсиса. Ранее аналогичные выводы по данным метаанализа, включившего девять исследований с 10 испытаниями и 2159 клиническими случаями, были сделаны J. Wu и соавт. [35].

Большинство исследователей, на основе собственных данных и метаанализа, склоняются к мнению, что уровни содержания С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина в равной мере отображают течение явного клинического сепсиса при сопоставлении с контрольной группой [36 – 38]. Сопоставление уровня содержания С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина показало равную значимость динамики показателей этих биомаркеров в группах выживших и умерших [39].

Важно учитывать экономические факторы использования данных биомаркеров сепсиса. Так, стоимость анализа концентрации пресепсина в 3 раза дороже, чем прокальцитонина, и в 10 раз дороже, чем С-реактивного белка, с преимуществом только по продолжительности проведения исследования [40].

Таким образом, на сегодняшний день существуют сложности как в определении самого понятия, так и диагностического характера, обусловленные отсутствием эффективных критериев и маркеров сепсиса. Существующая концепция диагностики базируется на комплексном подходе с учетом индивидуальных особенностей и диагностических возможностей.

**А.В. Коноваленко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ЭВОЛЮЦИЯ ДЕФИНИЦИЙ И ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА И РЕАКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

Прогресс диагностических возможностей приводит к динамичности понятия «сепсис». Но по сей день не утратила своей актуальности необходимость разграничения проявлений обычной воспалительной реакции и собственно сепсиса. Особую остроту проблема приобретает в хирургии, т.к. нет единого понимания процесса, но есть широчайший плюрализм его определения. «Золотой стандарт» определения сепсиса до сих пор отсутствует. В статье приведена хроно-

логия и основные подходы к определению сепсиса и его разграничения с синдромом системного воспалительного ответа. Рассмотрены базовые зарубежные и отечественные системы признаков и их эволюция в контексте практического применения. Показана роль бактериологического исследования, а также реальные возможности оценки системной воспалительной реакции с использованием лейкоцитарных индексов. Представлены возможности использования уровня и

динамики прокальцитонина и пресепсина крови как фактора объективизации сепсиса и его течения. Обоснован комплексный подход к диагностике сепсиса с учетом индивидуальных особенностей, диагностиче-

ских возможностей и экономических факторов.

**Ключевые слова:** сепсис, прокальцитонин, интоксикационный расчетный индекс, системная воспалительная реакция.

*A.V. Konovalenko*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

## EVOLUTION OF DEFINITIONS AND SEPSIS DIAGNOSTICS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE REACTION

The progress of diagnostic capabilities leads to the dynamism of the concept of «sepsis». But, to this day, the need to distinguish between the manifestations of a common inflammatory reaction and sepsis actually has not lost its relevance. The problem is particularly acute in surgery, because there is no single understanding of the process, but there is the broadest pluralism of its definition. The «gold standard» for the definition of sepsis is still missing. The article presents the chronology and basic approaches to the determination of sepsis and its differentiation with the syndrome of a systemic inflammatory response. The basic foreign and native systems of

signs and their evolution in the context of practical application are considered. The role of bacteriological research is shown, as well as the real possibilities of assessing a systemic inflammatory response using leukocyte indices. The possibilities of using the level and dynamics of blood procalcitonin and presepsin as a factor in the objectification of sepsis and its course are presented. An integrated approach to the diagnosis of sepsis is justified taking into account the individual characteristics, diagnostic capabilities and economic factors.

**Key words:** sepsis, procalcitonin, toxicity index calculation, systemic inflammatory response.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лыткин М.И. и соавт. Сепсис. В кн.: Петровский Б.В. (ред.) Большая медицинская энциклопедия: в 30-ти томах. [3-е изд.] М.: «Сов. энциклопедия»; 1974. 23: 114-132.
2. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина; 1990. 592.
3. Петров С.В. Общая хирургия: учебник.- 4-е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 832.
4. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. М.: «Медпресс-информ»; 2005. 176.
5. Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13 (5): 88-94.
6. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA. 1992; 268: 3452-3455.
7. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. 1996; 245: 1125-1128.
8. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med. 1996; 24: 163-172.
9. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. Crit. Care Med. 1996; 125(8): 680-687.
10. Ларичев А.Б. Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 10: 84-87.
11. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-810.
12. Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности при двух вариантах сепсиса. 2005. -URL: <http://www.medicina-online.ru/articles/40841/> (дата обращения: 07.04.2020)
13. Козинец Г.И., Арустамян Ю.С., Ашуров Г.Д. и др. Ис-

## REFERENCES

1. Lytkin M.I. i soavt. Sepsis. In: Petrovskii B.V. (eds.) Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya: v 30-ti tomakh. [3-e izd.] [Big Medical Encyclopedia: in 30 volumes. [3rd ed.] Moscow: «Sov. entsiklopediya»; 1974. 23: 114-132 (in Russian).
2. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. Rany i ranevaya infektsiya. [Wounds and wound infection]. Moscow: Meditsina; 1990. 592 (in Russian).
3. Petrov S.V. Obshchaya khirurgiya: uchebnik.- 4-e izdanie, pererab. i dop. [General Surgery: Textbook. – 4th Edition, revised. and add.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 832 (in Russian).
4. Mal'tseva L.A., Usenko L.V., Mosentsev N.F. Sepsis: etiologiya, epidemiologiya, patogenez, diagnostika, intensivnaya terapiya. [Sepsis: etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, intensive care]. Moscow: «Medpress-inform»; 2005. 176 (in Russian).
5. Rudnov V.A. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka v lechenno-profilakticheskikh organizatsiyakh Sankt-Peterburga. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical institutions of St. Petersburg]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016; 13 (5): 88-94 (in Russian).
6. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA. 1992; 268: 3452-3455.
7. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. 1996; 245: 1125-1128.
8. Bone R.S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med. 1996; 24: 163-172.
9. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. Crit. Care Med. 1996; 125(8): 680-687.
10. Larichev A.B. Snova o sepsise: filosofiya dialekticheskogo edinstva defnitsii i klinicheskoi. [Again about sepsis: a philosophy of dialectical unity of definition and clinical]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2015; 10: 84-

- следование системы крови в клинической практике. Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. М.: «Триада-Х»; 1997. 480.
14. Nyström P.-O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (A): 1-7.
  15. Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю. и др. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 248-253.
  16. Кондратенко П.Г., Соболев В.В. Хирургическая инфекция: Практическое руководство. Донецк; 2007. 512.
  17. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость. *Лабораторная медицина.* 2006; 8: 1-7.
  18. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса. *Политравма.* 2018; 1: 52-59.
  19. Первушин Ю.В., Вельков В.В., Путренок Л.С. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? *Лаборатория.* 2007; 1-9. URL: [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/ROE-or-CRP\\_Lab\\_2007.pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/ROE-or-CRP_Lab_2007.pdf) (дата обращения: 07.04.2020)
  20. Bray C., Bell L.N., Liang H., Naykal R., Kaiksova F., Mazza J.J., Yale S.H. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wisconsin Medical Journal.* 2017; 115 (6): 317-321.
  21. Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guilana J.M., Mihaud G., Mukhtar M.S. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS.* 1984; 167 (1): 93-97.
  22. Вельков В.В. Прокальцитонин в диагностике критических состояний. *Лабораторная медицина.* 2009; 10: 49-55.
  23. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010; 6 (2): 261-267.
  24. Yamamoto Y., Kushimoto S., Yukioka H. [et al.] Multi-center prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *Journal of infection and Chemotherapy.* 2005; 11: 152-159.
  25. Jensen U., Heslet L., Jensen T.H. [et al.] Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (10): 2596-2602.
  26. Biller K., Fae P., Germann R., Walli A.K., Fraunberger P. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *Journal of Laboratory Medicine.* 2012; 35 (6): 1439-1477. URL: <https://www.degruyter.com/view/j/labm.2011.35.issue-6/jlm.2011.058et/jlm.2011.058et.xml> (дата обращения: 07.04.2020)
  27. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.: ЗАО «ДИАКОН»; 2015. 117.
  28. Резникова О.И. Прокальцитонин и пресепсин как диагностические маркеры септических состояний. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2014; 1 (48): 60-62.
  29. Yukioka H., Yoshida G., Kurita S., Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Annals of the Academy of Medicine.* 2001; 30 (5): 528-531.
  30. Rothenburger M., Markewitz A., Lenz T. [et al.] Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clinical chemistry and Lab. Med.* 1999; 37: 275-279.
  31. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. *Лаборатория. Журнал для врачей.* 2014. URL: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/OkamuraP-SEPArticleRUS.pdf> (дата обращения: 07.04.2020).
  32. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. [et al.] Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as A marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11: 234-238.
  33. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. [et al.] Use- 87 (in Russian).
  11. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810.
  12. Shabalova N.N., Ivanov D.O., Kurzina E.A. Leikotsitarnye indeksy kletochnoi reaktivnosti pri dvukh variantakh sepsisa [Leukocyte cell reactivity indices in two cases of sepsis]. 2005. Available at: <http://www.medicina-online.ru/articles/40841/> (accessed: 07.04.2020) (in Russian).
  13. Kozinets G.I., Arustamyan Yu.S., Ashurov G.D. i dr. Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoi praktike. Pod red. G.I. Kozintsa, V.A. Makarova. [The study of the blood system in clinical practice. Eds. G.I. Kozintsa, V.A. Makarova]. Moscow: «Triada-X»; 1997. 480 (in Russian).
  14. Nyström P.-O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (A): 1-7.
  15. Solov'eva N.S., Otten T.F., Zhuravlev V.Yu. i dr. Bakteriologicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya verifikatsiya bakteriemii u VICH-infitsirovannykh bol'nykh. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. [Bacteriological and molecular genetic verification of bacteremia in HIV-infected patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*] 2014; 16 (4): 248-253 (in Russian).
  16. Kondratenko P.G., Sobolev V.V. Khirurgicheskaya infektsiya: Prakticheskoe rukovodstvo. [Surgical infection: A practical guide]. Donetsk; 2007. 512 (in Russian).
  17. Vel'kov V.V. C-reaktivnyi belok – struktura, funktsiya, metody opredeleniya, klinicheskaya znachimost'. [C-reactive protein – structure, function, determination methods, clinical significance]. *Laboratornaya meditsina.* 2006; 8: 1-7 (in Russian).
  18. Ust'yantseva I.M., Khokhlova O.I., Goloshumov N.P., Agadzhanian V.V. Innovatsionnye laboratornye tekhnologii v diagnostike sepsisa. [Innovative laboratory technologies in the diagnosis of sepsis]. *Politravma.* 2018; 1: 52-59 (in Russian).
  19. Pervushin Yu.V., Vel'kov V.V., Putrenok L.S. SOE i SRB: chto predpochtitel'nei? [ESR and CRP: which is preferable?] *Laboratoriya.* 2007; 1-9. Available at: [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/ROE-or-CRP\\_Lab\\_2007.pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/ROE-or-CRP_Lab_2007.pdf) (accessed: 07.04.2020) (in Russian).
  20. Bray C., Bell L.N., Liang H., Naykal R., Kaiksova F., Mazza J.J., Yale S.H. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wisconsin Medical Journal.* 2017; 115 (6): 317-321.
  21. Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guilana J.M., Mihaud G., Mukhtar M.S. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS.* 1984; 167 (1): 93-97.
  22. Vel'kov V.V. Prokal'tsitonin v diagnostike kriticheskikh sostoyanii. [Procalcitonin in the diagnosis of critical conditions]. *Laboratornaya meditsina.* 2009; 10: 49-55 (in Russian).
  23. Morrison V.V., Bozhedomov A.Yu. Znachenie opredeleniya kontsentratsii prokal'tsitonina plazmy krovi v diagnostike septicheskikh sostoyanii. [The value of determining the concentration of procalcitonin in blood plasma in the diagnosis of septic conditions]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal.* 2010; 6 (2): 261-267 (in Russian).
  24. Yamamoto Y., Kushimoto S., Yukioka H. [et al.] Multi-center prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *Journal of infection and Chemotherapy.* 2005; 11: 152-159.
  25. Jensen U., Heslet L., Jensen T.H. [et al.] Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (10): 2596-2602.
  26. Biller K., Fae P., Germann R., Walli A.K., Fraunberger P. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *Journal of Laboratory Medicine.* 2012; 35 (6): 1439-1477. Available at: <https://www.degruyter.com/view/j/labm.2011.35.issue-6/jlm.2011.058et/jlm.2011.058et.xml> (accessed: 07.04.2020).
  27. Vel'kov V.V. Kompleksnaya laboratornaya diagnostika

- fulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17 (6): 764-769.
34. Досов М.А., Карабаева Р.Ж., Мустафин А.Х. [и др.] Результаты применения биологического маркера сепсиса пресеписина. *MEDICINE (Almaty)*. 2017; 4 (178): 259-263.
  35. 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; URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133057> (дата обращения: 07.04.2020).
  36. Трунова К.А. Пресеписин как маркер сепсиса. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018; 11 (1): 64-70.
  37. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412: 2157-2161.
  38. Yu H., Qi Z., Hang C. [et al.] Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35 (6): 835-841.
  39. Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 2: 53-57.
  40. Вельков В.В. Пресеписин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2016; 1 (64): 4-21.
  - ka sistemnykh infektsii i sepsisa: S-reaktivnyi belok, prokal'tsitonin, presepsin. [Comprehensive laboratory diagnosis of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin]. Moscow: ZAO «DIAKON»; 2015. 117 (in Russian).
  28. Reznikova O.I. Prokal'tsitonin i presepsin kak diagnosticheskie markery septicheskikh sostoyanii. [Procalcitonin and presepsin as diagnostic markers of septic conditions]. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2014; 1 (48): 60-62 (in Russian).
  29. Yukioka H., Yoshida G., Kurita S., Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Annals of the Academy of Medicine*. 2001; 30 (5): 528-531.
  30. Rothenburger M., Markewitz A., Lenz T. [et al.] Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clinical chemistry and Lab. Med.* 1999; 37: 275-279.
  31. Okamura I., Tome R. Presepsin: novyi biomarker dlya prognozirovaniya i diagnostiki sepsisa. [Presepsin: a new biomarker for predicting and diagnosing sepsis]. *Laboratoriya. Zhurnal dlya vrachei*. 2014. Available at: <http://www.diaconlab.ru/files/Docs/SciArticles/OkamuraP-SEP-articleRUS.pdf> (accessed: 07.04.2020) (in Russian).
  32. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. [et al.] Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11: 234-238.
  33. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. [et al.] 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. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17 (6): 764-769.
  34. Dosov M.A., Karabaeva R.Zh., Mustafin A.Kh. [i dr.] Rezul'taty primeneniya biologicheskogo markera sepsisa presepsina. [The results of the use of presepsin as a biological marker for sepsis]. *MEDICINE (Almaty)*. 2017; 4 (178): 259-263 (in Russian).
  35. 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; Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133057> (accessed: 07.04.2020)
  36. Trunova K.A. Presepsin kak marker sepsisa. [Presepsin as a marker of sepsis]. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018; 11 (1): 64-70 (in Russian).
  37. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412: 2157-2161.
  38. Yu H., Qi Z., Hang C. [et al.] Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35 (6): 835-841.
  39. Zvyagin A.A., Demidova V.S., Smirnov G.V. Dinamika biomarkerov sepsisa kak pokazatel' effektivnosti intensivnoi terapii. [The dynamics of sepsis biomarkers as an indicator of the effectiveness of intensive care]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 2: 53-57 (in Russian).
  40. Vel'kov V.V. Presepsin – effektivnyi biologicheskii marker dlya diagnostiki sepsisa i monitoringa sistemnykh infektsii. [Presepsin is an effective biological marker for diagnosing sepsis and monitoring systemic infections]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2016; 1 (64): 4-21 (in Russian).