

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.94-07

А. М. Карсанов^{1, 2}, О. В. Ремизов¹, С. С. Маскин³, А. А. Кульчиев¹, З. О. Карсанова¹

■ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия (ректор — д-р мед. наук О. В. Ремизов);
² Негосударственное учреждение здравоохранения «Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО „РЖД”»
(дир. — Т. К. Карсанова); ³ Волгоградский государственный медицинский университет
(ректор — академик РАН проф. В. И. Петров)

Ключевые слова: сепсис, септический шок, диагностика, биомаркеры

Сепсис остается глобальной проблемой общественного здравоохранения, не потерявшей своей актуальности в продолжение всего периода изучения этого патологического состояния [2, 6, 7, 9, 13, 22]. Частота распространенности сепсиса в мире ежегодно растет примерно на 1,5%, чему способствуют возрастающая устойчивость к противомикробным препаратам, широкое внедрение новых медицинских технологий, расширение показаний к цитостатической и иммуносупрессивной терапии, развитие трансплантологии и протезирования, а также пандемия ВИЧ-инфекции [22].

Достигнут значительный успех в понимании общебиологических механизмов реакции организма на бактериальную агрессию и связанную с ней альтерацию [8]. В основе сепсиса лежит формирование реакции генерализованного воспаления, инициированной инфекционным агентом, в ответ на который происходит неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления, формируется недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, что в итоге являются причинами органно-системных расстройств [22, 23]. Несмотря на существенные достижения в изучении биологической концепции системного воспаления, пока преждевременно говорить о существенных успехах в своевременной диагностике и лечении сепсиса [4, 5, 9, 13, 14, 16]. Ко всему прочему в мире не прекращаются дискус-

сии о дефиниции, диагностике и лечении сепсиса, тяжелого сепсиса (ТС) и септического шока (СШ).

В глобальном масштабе разработка протоколов и формуляров для учета и лечения больных с сепсисом была невозможной без унификации терминологии, классификации и принципов диагностики, что было осуществлено 25 лет назад в рамках Согласительной конференции Американских обществ пульмонологов и специалистов критической медицины [11]. В рамках этой и последующих за ней согласительных конференций до последнего времени предлагалось основывать диагностику генерализованного инфекционного процесса на универсальных критериях синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), сепсиса, ТС и СШ, а также факта наличия инфекционного агента [11, 13].

Дальнейшее развитие учения о сепсисе связано с внедрением принципов доказательной медицины в клиническую практику. Именно на этих основах базируются рекомендации по лечению сепсиса, созданные в рамках международной программы «Движение за эффективное лечение сепсиса - 2012 г.» (Surviving Sepsis Campaign «SSC-2012»), отражающие междисциплинарный опыт экспертов более чем 30 ассоциаций [13]. Для удобства восприятия положений «SSC-2012» были приняты единые принципы, согласно которым степени рекомендаций следует понимать как А — высокую, В — умеренную, С — низкую, D — очень низкую. Дополнительно определено весовое значение рекомендаций: как сильная, т. е.

Сведения об авторах:

Ремизов Олег Валерьевич (e-mail: oleg_remizov@mail.ru), Кульчиев Ахсарбек Азубеевич (e-mail: kulchiev.ahsarbek@yandex.ru), Карсанова Зарина Олеговна (e-mail: z.karsanova@mail.ru), Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 362019, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

Карсанов Алан Мухарбекович (e-mail: karsan@inbox.ru), Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО «РЖД», 362002, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Чкалова, 16;

Маскин Сергей Сергеевич (e-mail: maskins@bk.ru), Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

рекомендованная к применению (1), и слабая, т. е. возможная для использования рекомендация (2).

Для верификации сепсиса рекомендовано рутинное обследование пациентов с органичной недостаточностью на наличие инфекции с целью своевременного выявления ТС и реализации соответствующей ранней терапии (1С). Для повышения бактериологической верификации диагноза все пробы на микробиологические исследования должны быть взяты сразу при поступлении больного, если это не сопряжено со значительной задержкой начала антибактериальной терапии (АБТ) (более 45 мин) (1С). Предпочтительно осуществить 2–3-разовый забор крови с интервалом в 30–60 мин. На исследование должны быть взяты, как минимум, 2 пробы крови до начала АБТ, при этом 1 — чрескожным методом, а другая — из сосудистого катетера, установленного менее 48 ч назад (1С), при этом из каждой материал должен быть помещен в контейнер с аэробной и анаэробной средой.

Классические лабораторные маркёры воспалительного процесса обладают низкой специфичностью и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики сепсиса. Современные микробиологические исследования отличаются высокой специфичностью, но их общая чувствительность не превышает 25–45% [8]. Учитывая, что летальность при сепсисе во многом обусловлена его поздней диагностикой и неэффективным мониторингом проводимого лечения, особый интерес представляет поиск надежных маркёров инфекционной ССВР.

В большинстве клинических ситуаций не удается убедительно ответить на вопрос: какова природа ССВР — отражение физиологических процессов асептического характера или проявление инфекции? Вместе с тем, от решения этого вопроса зависит выбор эффективной лечебной тактики. В первую очередь, это касается скрытого (не явного) течения сепсиса. Так, по результатам многоцентрового исследования V.Liu и соавт. из Окленда (США) [19], на многомиллионной выборке больных было установлено, что большинство летальных исходов приходилось на клинически скрытое течение сепсиса, когда показатели своевременности и адекватности лечебной программы значительно уступали таковым в когорте исходно тяжелых пациентов. Тем самым, напрашивается вывод об усилении внимания к пациентам с изначально нетяжелым течением сепсиса, что является дополнительным резервом для снижения летальности.

В рекомендациях «SSC-2012» [13] в более акцентированной форме предпринята попытка расширения дефиниции сепсиса применительно ко всем возрастным группам. Указания на диагностическую значимость отклонений в частоте сердечных сокращений и систолическом артериальном давлении (в два квадратичных отклонения от возрастной нормы), конкретизация понятия тахипноэ и уменьшения времени капиллярного наполнения дают возможность точнее диагностировать ССВР и у детей [5]. Вот почему в процессе диагностики, в особенности при неустановленном инфекционном очаге, эксперты «SSC-2012» рекомендуют

ориентироваться на расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса (РКС) [13] (таблица).

В качестве иллюстрации к обоснованности внедрения и апробации РКС могут быть результаты исследования A.Whipru и соавт. [26], согласно которым авторам удалось повысить эффективность целенаправленного скрининга сепсиса с 35,7 до 119,4 на 1000 госпитализаций, используя у высокорисковой группы пациентов в качестве дополнительного теста повышенный уровень лактата в крови. Частота диагностики сепсиса при таком подходе возросла с 27 до 97%, а реализация принципа ранней целенаправленной терапии позволила в течение 6-часового периода лечения добиться увеличения доли пациентов с прогностически благоприятным сниженным уровнем лактата с 52 до 92%.

В результате длительного опыта использования критериев ACCP/SCCM стало появляться все больше оснований для критического взгляда на их клиническую целесообразность, при этом начинало доминировать мнение, что первичная диагностика сепсиса остается одной из труднейших задач современной сепсисологии. Росло число сторонников мнения, что термин «сепсис» следует применять только в ситуациях, когда системный воспалительный ответ клинически выражен [3, 6, 7, 9, 10, 16]. Это означает, что сепсис должен проявляться только в следующих формах:

а) ТС, понимаемый как сепсис в сочетании с органичными повреждениями, гипоперфузией (включая лактат-ацидоз, олигоурию и острые нарушения сознания) и гипотензией; б) СШ, понимаемый как сепсис в сочетании с гипоперфузионными повреждениями и стойкой гипотензией, не купируемой адекватным объемным возмещением; в) синдром полиорганной недостаточности (СПОН), который представляется финальной стадией острой системной воспалительной реакции.

По мнению А.Б.Ларичева [3], основанному на опыте лечения пациентов с гнойной хирургической инфекцией мягких тканей, наличие ССВР и доказанного очага инфекции является слишком благоприятной клинической ситуацией, чтобы рассматривать ее в качестве сепсиса, поскольку на современном уровне хирургии вполне достижим максимально оптимистический результат — 100% выздоровление, что невозможно себе представить, если следовать логике стратификации критериев генерализованной инфекции ACCP/SCCM. Таким образом, возведение ССВР в ранг классификационного критерия сепсиса, по его мнению, не требуется, а сам этот термин не должен включаться в диагноз.

К аналогичному выводу, но на основании иной аргументации, пришел И.В.Нехаев из РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН [6], который на модели пациентов, перенесших торакоабдоминальные онкологические операции, апробировал алгоритм диагностики сепсиса, включающий: наличие очага инфекции, присутствие 3 или 4 критериев ССВР, подтвержденный СПОН (для формулировки диагноза «тяжелый сепсис») или шок (для формулировки диагноза «септический шок»). Для исключения диагноза «сепсис» был использован

Расширенные клиничко-лабораторные критерии сепсиса

Инфекция, предполагаемая или подтвержденная, в сочетании с несколькими из следующих критериев	
Общие критерии	Гипертермия (температура выше 38,3 °С) Гипотермия (температура ниже 36 °С) ЧСС более 90 в 1 мин или более 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона Тахипноэ, нарушение сознания Необходимость инфузионной поддержки (более 20 мл/кг за 24 ч) Гипергликемия (более 7,7 ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
Критерии воспаления	Лейкоцитоз более 12×10^9 /л, лейкопения менее 4×10^9 /л Сдвиг в сторону незрелых форм (более 10%) при нормальном содержании лейкоцитов Содержание С-реактивного белка в плазме крови более 2 стандартных отклонений от нормы Содержание прокальцитонина в плазме крови более 2 стандартных отклонений от нормы
Гемодинамические критерии	Артериальная гипотензия: АД сист. менее 90 мм рт. ст., САД менее 70 мм рт. ст. или снижение АД сист. более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АД сист., как минимум, на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы Сатурация SvO ₂ менее 70% Сердечный индекс менее 3,5 л/(мин·м ²)
Критерии органной дисфункции	Артериальная гипоксемия PaO ₂ /FiO ₂ менее 300 Острая олигурия менее 0,5 мл/(кг·ч) Повышение креатинина в плазме крови более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%) Нарушения коагуляции: АЧТВ более 60 с или МНО более 1,5 Тромбоцитопения менее 100×10^9 /л Гипербилирубинемия более 70 ммоль/л Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
Показатели тканевой гипоперфузии	Гиперлактатемия более 1 ммоль/л Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность кожи конечностей

Примечание. АД сист. — систолическое артериальное давление; САД — среднее артериальное давление; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

прокальцитониновый тест. Таким образом, сепсис у этой категории пациентов, по мнению И.В.Нехаева, должен быть констатирован либо в виде ТС, либо в виде СШ, а самостоятельная категория «сепсис» потеряла клиническое значение, для подтверждения генерализации инфекционного процесса более важным и обязательным условием, чем ССВР, является наличие органной недостаточности, проявляющейся в виде СПОН или шока. В иных клинических ситуациях, по мнению автора, развитие болезни следует трактовать как менее тяжелую инфекцию, такую как пневмония, пиелонефрит или перитонит, вызывающих нарушение функции только того органа, в котором локализуется инфекционный процесс.

Близкий по концепции подход к дефиниции сепсиса был апробирован при распространенном гнойном перитоните (РГП) С.С.Маскиным и соавт. [4]. Согласно ему, за отсутствие сепсиса при РГП признавалась ситуация, когда имел место внутрибрюшной источник инфекции+1–2 критерия ССВР+отсутствовали признаки синдрома кишечной недостаточности (СКН) II–III стадии, из проявлений указанного синдрома может присутствовать лишь нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, также нет каких-либо проявлений органной недостаточности (SOFA=0). Диагно-

стика абдоминального сепсиса была основана на следующем алгоритме: подтвержденный очаг инфекции+наличие 3 или 4 критериев ССВР+СКН II–III стадий+присутствие критериев недостаточности одного органа (системы), соответствующее оценке по шкале SOFA 3 балла и менее. Критериям абдоминального ТС соответствует ситуация, когда констатировано наличие СПОН, оцененное по шкале SOFA 4 балла и более.

Другим примером попытки усовершенствования диагностических критериев сепсиса является развитие предложенной ранее концепции PIRO [12, 20]. Низкая специфичность критериев ССВР послужила причиной разработки дополнительных подходов к дифференциальной диагностике синдромов инфекционного и неинфекционного генеза. В зависимости от их эффективности при решении конкретных клинических задач любые биологические маркеры могут быть классифицированы как диагностические, прогностические и мониторинговые [21]. Потенциальная роль биомаркеров для диагностики инфекции у пациентов с ТС остается неопределенной. В рамках «SSC-2012» международная группа ученых, ввиду недостаточной доказательной базы, не нашла оснований рекомендовать какой-либо из биомаркеров в качестве «диагностического» при сепсисе.

Более конкретно это сформулировано в отношении прокальцитонина (ПКТ) — международным консенсусом не рекомендуется использовать уровень ПКТ в качестве диагностического инструмента для верификации ТС.

Рекомендуется ориентироваться на низкий уровень ПКТ или других биомаркёров для прекращения эмпирической антибиотикотерапии, при отсутствии очагов инфекции (2С), но не в качестве доказательства наличия инфекции, поскольку следует иметь в виду возможность повышения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях и после травматичных операций. Из пояснений к рекомендациям «SSC-2012» следует, что основная диагностическая роль определения ПКТ заключается в исключении сепсиса при его уровне ниже 0,5 нг/мл. При диагностическом уровне ПКТ более 1,1 нг/мл чувствительность теста составляет 97%, а специфичность — 78%, а при его уровне более 2 нг/мл существует повышенная вероятность наличия бактериального сепсиса [9]. В сравнении с другими маркёрами ССВР ПКТ отличается быстрой индукцией под влиянием преимущественно инфекционных стимулов, высокой стабильностью *in vitro* и *in vivo*, широким концентрационным диапазоном, высокой специфичностью. Период индукции ПКТ (около 6–12 ч) более короткий, чем для С-реактивного белка (СРБ), и более длительный, чем для провоспалительных цитокинов [8].

В течение последних нескольких лет возрос интерес к изучению конкурента ПКТ в диагностике сепсиса — пресепсина (ПС) [1, 14, 24, 27]. Для понимания механизма повышения концентрации ПС при бактериальной инфекции необходимо выделить роль нескольких участников процесса бактериального воспаления, а именно: бактериальных эндотоксинов — липополисахарида (ЛПС), рецептора макрофагов CD14 и его свободной растворимой формы sCD14, а также липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ). После того как в 2005 г. Y. Yaegashi и соавт. [27] в крови септических пациентов была обнаружена ранее неизвестная форма sCD14, последующими исследованиями было установлено, что при бактериальной инфекции в составе комплекса sCD14–ЛПС–ЛСБ под действием циркулирующей протеазы от sCD14 отщепляется пептидный фрагмент. В результате образуется укороченная форма sCD14 из 64 аминокислотных остатков, первоначально названная субтипом sCD14 (subtype sCD14-ST) и затем переименованная в ПС [1]. ПС — это белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии бактериального сепсиса, т. е. при максимальной активности фагоцитоза. По данным Y. Okamura и соавт. [24], ПС продемонстрировал у больных с сепсисом дискриминирующую способность, превышающую таковую для ПКТ и коррелировавшую со шкалой APACHE II. По результатам мультицентрового исследования S. Endo и соавт. [14] клиническая специфичность ПС превзошла таковую для ПКТ. В частности, чувствительность к бактериальной инфекции составила: для ПС — 91,9%, для ПКТ — 88,9%, для интерлейкина-6 — 88,9%, для гемокультур — 35,4%. Частота ложноположительных диагнозов

составила: для ПС — 12,5%, для ПКТ — 25%. Средний показатель концентрации ПС при грамположительном сепсисе составлял (2881±437) пг/мл при чувствительности 95,5%, а при грамотрицательном — (2641±379) пг/мл и 77,7%. ПС может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным маркёром сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркёры, отражает его динамику [1]. Определение уровня ПС весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов. Использование ПС перспективно и для научных исследований, направленных на выяснение факторов, влияющих на фагоцитоз и поиск соответствующих препаратов [1].

Для дифференциальной диагностики и мониторинга системных воспалений и сепсиса наиболее целесообразным видится сочетанное измерение уровней СРБ, ПКТ, ПС, что, конечно, невыполнимо в большинстве отечественных клиник в силу материальных причин. При этом наибольшее клиническое значение имеет динамика указанных маркёров, а не их абсолютные значения. М.Г.Вершинина и Н.Б.Кухтина [2] являются сторонниками использования для диагностики сепсиса сочетания следующих биомаркёров: ПКТ, СРБ, интерлейкина-6, ЛСБ.

С учетом совершенствования методов микробиологической диагностики сепсиса не прекращаются попытки повысить доступность определения различных цитокинов и эндотоксина. Помимо этого, сохраняются надежды на то, что методы некультуральной диагностики, такие как полимеразная цепная реакция и масс-спектрокопия, будут полезными в диагностике сепсиса в будущем [18]. К наиболее перспективным биомаркёрам бактериального сепсиса у взрослых следует также отнести sTREM-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1) — растворимую форму триггерного рецептора, экспрессируемого на моноцитах [15], suPAR (soluble urokinase-type Plasminogen Receptor) — растворимый, урокиназного типа рецептор плазминогена и проаденомедуллин (ProADM) [17].

Важнейшим результатом двухлетней работы рабочей группы под руководством M.Singer и C.S.Deutschman [25], позиционирующей себя как «Сепсис-3», стала публикация итоговой статьи под названием «Третий международный консенсус дефиниции сепсиса и септического шока». Постулаты, изложенные в итоговых рекомендациях рабочей группы из 19 ученых, содержат «революционный» характер изменений в понимании определений и категорий генерализованной инфекции. Не ставя целью проведение детального анализа этого документа, отметим лишь ключевые положения рекомендаций «Сепсис-3».

Вместо таких категорий и понятий, принятых ранее для понимания сепсиса, как ССВР, сепсис, тяжёлый сепсис и септический шок, в рекомендациях «Сепсис-3» рекомендовано использовать термины: «сепсис» (состояние, ранее определяемое как тяжёлый сепсис) и «септический шок». Сепсис определён рабочей группой как опасная для жизни органная

дисфункция в результате нарушения регуляции ответа организма на инфекцию. Кардинальное отличие от определения сепсиса, доминировавшего в мире на протяжении последних 25 лет, состоит в том, что признан безусловный приоритет обязательно присутствия органной дисфункции при сепсисе, а критерии ССВР (2 и более) признаны бесполезными для дефиниции сепсиса и отражающими лишь особенности реакции организма на инфекцию.

Органная дисфункция может быть определена как острое изменение в общем количестве баллов по шкале SOFA 2 и более вследствие инфекции, что на практике отражает повышение на 10% риска госпитальной летальности в общей популяции пациентов с подозрением на инфекцию. Для скрининга пациентов с подозрением на сепсис, не находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), предложена «экономная» модель шкалы SOFA, или qSOFA (quick/быстрая SOFA), включающая в себя следующие критерии: а) изменённое сознание (по шкале Глазго 13 баллов и менее); б) снижение систолического АД до 100 мм рт. ст. и ниже; в) повышение частоты дыхательных движений (ЧДД) до 22 в 1 мин и более.

Для скрининга сепсиса у пациентов, находящихся в ОРИТ, рекомендована полноценная шкала SOFA.

Идентификацию пациентов с СШ, согласно «Сепсис-3», предложено осуществлять на основании клинической картины сепсиса на фоне адекватной инфузионной терапии, роста уровня лактата в крови более 2 ммоль/л, сохраняющейся гипотензии, требующей введения вазопрессоров для поддержания САД 65 мм рт. ст. и более.

Таким образом, сепсис, как общебиологическая и клиническая проблема, — это особая область медицинских знаний и практики. Ранняя диагностика сепсиса в значительной части случаев затруднена вследствие гетерогенности природы септического процесса и того, что многие из его клинических проявлений недостаточно специфичны. Не добавляет большого оптимизма врачам-практикам то обстоятельство, что сохраняется дискорреляция между клинической, патолого-морфологической и юридической констатацией диагноза «сепсис».

Результаты и предложения новейших международных рекомендаций консенсуса «Сепсис-3» подлежат тщательному анализу, обсуждению и клинической апробации на национальном уровне. Наиважнейшее значение имеет выявление пациентов, изначально имеющих наиболее высокий риск генерализации инфекции, поскольку только ранняя целенаправленная терапия тяжелого сепсиса и шока имеет доказанный клинический эффект, ввиду чего сегодня значительные усилия всего медицинского сообщества сосредоточены на поиске наиболее эффективных диагностических маркеров сепсиса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вельков В. В. Пресепсин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // *Клин.-лабор. консилиум*. 2012. № 2. С. 56–62.
2. Вершинина М. Г., Кухтина Н. Б. Лабораторная диагностика сепсиса в условиях многопрофильного стационара // *Хирургия*. 2014. № 6. С. 74–76.
3. Ларичев А. Б. Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики // *Хирургия*. 2015. № 10. С. 84–87.
4. Маскин С. С., Карсанов А. М., Дербенцева Т. В. и др. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции // *Московск. хир. журн*. 2015. № 1. С. 36–41.
5. Миронов П. И., Лекманов А. У. Диагностические и лечебные аспекты сепсиса в педиатрии с позиций Surviving Sepsis Campaign // *Росс. вестн. детской хир., анестезиол. и реаниматол.* 2013. № 2. С. 38–47.
6. Нехаев И. В. Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии. М.: АБВ-пресс, 2011. 207 с.
7. Руднов В. А., Калабухов В. В. Сепсис и терагностика. На пути к персонализированной медицине // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2015. № 6. С. 60–67.
8. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: МИА, 2010. 352 с.
9. Шляпников С. А., Стожаров В. В., Зуева Л. П. и др. Основные принципы применения клинико-статистических групп по лечению тяжелого сепсиса // *Инфекции в хирургии*. 2015. № 1. С. 3–10.
10. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 9. P. 840–851.
11. Bone R. C., Sibbald W. J., Sprung C. L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure // *Chest*. 1992. Vol. 101, № 6. P. 1481–1483.
12. Chen Y. X., Li C. S. Evaluation of community-acquired sepsis by PIRO system in the emergency department // *Int. Emerg. Med.* 2013. Vol. 8, № 6. P. 521–527.
13. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39, № 2. P. 165–228.
14. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18, № 6. P. 891–897.
15. Gamez-Diaz L. Y., Enriquez L. E., Matute J. D. et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department // *Acad. Emerg. Med.* 2011. Vol. 18, № 8. P. 807–815.
16. Hecker A., Uhle F., Schwandner T. et al. Diagnostics, therapy and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives // *Langenbecks Arch. Surg.* 2014. Bd. 399, № 1. S. 11–22.
17. Huttunen R., Syrjanen J., Vuento R. et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study // *J. Intern. Med.* 2011. Vol. 270, № 1. P. 32–40.

18. Liesenfeld O., Lehman L., Hunfeld K.P., Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments // *Eur. J. Microbiol. Immunol.* 2014. Vol. 4, № 1. P. 1–25.
19. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts // *JAMA.* 2014. Vol. 312, № 1. P. 90–92.
20. Marshall J.C. The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness // *Virulence.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 27–35.
21. Marshall J.C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37, № 7. P. 2290–2298.
22. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012. Vol. 10, № 6. P. 701–706.
23. Moore L.J., McRinley B.A., Turner K.L. et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients // *J. Trauma.* 2011. Vol. 70, № 3. P. 672–680.
24. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) // *Clin. Chim. Acta.* 2011. Vol. 412, № 23–24. P. 2157–2161.
25. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810.
26. Whippy A., Skeath M., Crawford B. et al. Kaiser Permanente's performance improvement system, part 3: multisite improvements in care for patients with sepsis // *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 2011. Vol. 37, № 11. P. 483–493.
27. Zou Qi., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker // *World J. Emerg. Med.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 16–19.

Поступила в редакцию 15.04.2016 г.