

Роль биомаркеров в диагностике, определении прогноза и выборе лечебной тактики у пациентов с сепсисом (обзор литературы и собственные данные)

В.А. Руднов, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии УГМА доктор медицинских наук, профессор
А.С. Зубарев, врач – анестезиолог ГКБ №40, Екатеринбург
И.Ю. Носков, заведующий отделением реанимации Окружного военного госпиталя №354, Екатеринбург

Biomarkers in diagnostic, prognostic accuracy and choice treatment for patients with sepsis (literature review and own data)

V.A. Rudnov, A.S. Zubarev, I.U. Noskov

Резюме

На основании проведённого анализа литературы определена роль некоторых биомаркеров в повышении надёжности диагноза и точности прогноза при сепсисе. В этом отношении различной степенью дискриминирующей способности обладает гормокины, белки острой фазы и некоторые пептиды, образующиеся в результате тканевого повреждения. Согласно накопленным данным наибольшей информационной ценностью в плане определения бактериальной природы сепсиса обладает прокальцитонин. СРВ вполне адекватно отражает динамику воспаления и должен использоваться с целью оценки ответа на проводимую терапию.

Динамика содержания ПКТ в крови может быть основанием для принятия решения о прекращении антибиотикотерапии.

Ключевые слова: гормокины, прокальцитонин, белки острой фазы, сепсис

Resume

In this literature review we determined the significance of some biologic markers for verification the diagnosis of sepsis and making the evaluation of prognosis in patients with sepsis more accurate. Hormokines, acute phase proteins and some peptides, released by tissue injury, have different predictive values for these purposes. According to existing literature data procalcitonin presents the most informative values for determining the bacterial origin of systemic inflammation. CRP quite adequately reflects inflammation course and must be used for evaluation the treatment rates. The time courses of plasma PCT levels could be used as a point for decision of antibacterial therapy cessation.

Key words: hormokines, procalcitonin, acute phase proteins, sepsis

В последнее время в клинической практике для ранней диагностики некоторых патологических процессов стали использовать определение специфических белков - биомаркеров. Под биомаркерами, как правило, понимают молекулярные субстанции или физиологические параметры, уровень которых отличается от нормального состояния, указывающих на развитие определённого патологического процесса и его тяжесть.

Трудности диагностики сепсиса, прежде всего, связаны с неспецифичностью критериев синдрома системного воспаления (СВ). В этой связи крайне важным, в том числе, определяющим лечебную тактику является проведение дифференциального диагноза природы СВ: инфекционная или неинфекционная.

Используемая с этой целью стандартная микробиологическая диагностика требует времени – не менее 48 часов, а в большинстве случаев и более длительного сро-

ка. Кроме того, на её результаты может влиять предшествующая антибактериальная терапия, трудности или дефекты забора биологического материала. Нередко у пациентов требующих длительного пребывания в ОРИТ и использования инвазивных методов органно-системной поддержки возникают проблемы, связанные с клинической интерпретацией выделенного микроорганизма - разделением процессов инфекции и колонизации.

Между тем, известно, что изменения, возникающие в организме при сепсисе, носят практически глобальный характер и сопровождаются отклонением от нормальных значений многих функциональных характеристик, регуляторных белков и клеток крови. Гомеостатические параметры, имеющие наибольшее значение при данном патологическом процессе представлены в табл. 1

С позиций максимальной клинической пользы были сформулированы следующие требования к «идеальному» биомаркеру сепсиса [1]:

- Высокая чувствительность и специфичность. Концентрация в биологических средах должна отличаться от СВ неинфекционного генеза;
- Доступность;
- Быстрое получение результата;
- Высокая воспроизводимость;

Ответственный за ведение переписки -
Руднов Владимир Александрович.
620109, г. Екатеринбург, Заводская, 29,
МО «Новая Больница», тел. 231-58-06
rudnov@newhospital.ru

Таблица 1. Биомаркеры сепсиса

Группа	Биомаркёр
Микробные продукты	Эндотоксин, бактериальные ДНК, <i>Candida</i> антиген
Физиологические параметры	Температура, ЧСС, Частота дыхания, артериальное давление, диурез
Растворимые рецепторы	SCD25(IL-2R), sE-selectin, sELAM, sTNF-R1, sCD14
Цитокины	IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TGF, MIP-1, HMG-1, Leptin
Белки острой фазы	СРП, ЛПСБ, фибриноген, I-антитрипсин
CD-рецепторы моноцитов	CD11b, CD40, CD63, CD64, HLA-DR
Медиаторы коагуляции	ПДФ, антитромбин-III, активированный протеин С, Д-димеры, тромбомодулин, комплекс тромбин/антитромбин
Смешанная	Прокальцитонин, неоптерин, TREM, оксид азота

- Корреляция с тяжестью состояния и исходом;
- Совпадение динамики содержания с клинической реакцией на проводимую терапию.

Своеобразным «золотым стандартом» оценки информационной значимости любых диагностических тестов является метод ROC – анализа (Receiver Operating Characteristic analysis), требующий построения характеристических кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под ними. Выбор оптимальной «точки разделения» на кривой позволяет найти компромисс между чувствительностью и специфичностью, и наилучшим образом определить информационную ценность диагностического подхода (Рис.1).

Анализ ситуации с биомаркерами сепсиса с позиций представленных требований и использования методологии ROC-анализа показывает, что на настоящее время наиболее значимыми для клинической практики являются гормонины - прокальцитонин (ПКТ), адренормедуллин, пептиды, связанные с экспрессией генов кальцитонина(CGRP-I, CGRP-II), нейропептиды, а также некоторые острофазовые белки - С – реактивный протеин (СРП), липополисахарид - связывающий белок (ЛПСБ).

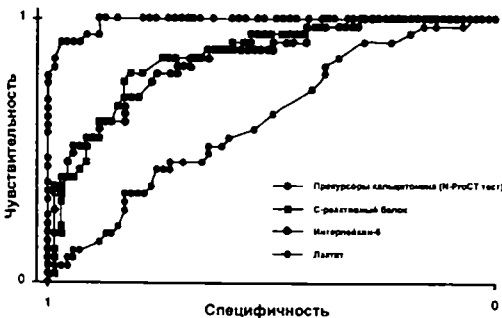


Рисунок 1. Сравнительная оценка информационной ценности методом ROC-анализа

Гормонины

Гормониновая концепция была сформулирована в результате серии исследований выполненных В.Muller и К. Becker с сотрудниками [2-4]. Термин «гормонин» означает способность некоторых гормонов и их предшественников оказывать цитокиноподобные эффекты в реализации процесса воспаления бактериальной природы. Доказано, что развитие инфекционного процесса сопровождается экспрессией генов семейства кальцитонина (КТ), в результате чего наблюдается существенное увеличение экстра нейроэндокринного синтеза (в лейкоцитах, клетках паренхиматозных органов, адипоцитах и др.) ПКТ, адренормедулина, пептидов CGRP-I, CGRP-II с последующим их появлением в сверхвысоких концентрациях в системном кровотоке. На настоящий момент известны четыре гена с нуклеотидной последовательностью гомологичной для КТ.

Пептиды КТ являются облигатной составляющей синдрома системного воспаления и в силу биологической активности вносят свой вклад в его течение, взаимодействуя с соответствующим рецепторным пулом.

Прокальцитонин

ПКТ – полипептид, предшественник кальцитонина, включающий в себя 116 аминокислотных остатков, с молекулярной массой (Мм) около 12,6 КД.

У здоровых людей гормон кальцитонин (КТ) секретируется С-клетками щитовидной железы после внутриклеточного расщепления прогормона. Концентрация же ПКТ в плазме крови в норме ничтожна - (менее 0,1 нг/мл).

Однако, при СВ, индуцированном бактериями наблюдается повышение его содержание в крови в диапазоне от 1нг/мл до 1000 нг/мл и выше без изменения концентрации КТ[5]. В этом случае в синтез и секрецию ПКТ помимо С-клеток щитовидной железы включаются клетки надпочечников, ЖКТ, селезёнки, головного и спинного мозга, печени, поджелудочной железы лёгких и жировой ткани [3]. Полагают, что вовлечение в процесс синтеза предшественников КТ других органов и их преобладающая секреция связаны с депрессией соответствующих генов (CALC-1) и изменениями в сортировке в аппа-

рате Гольджи под действием провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1- β , IL-6 [7]. Отмечается, что регуляция транскрипции ПКТ, отличается от таковой для КТ, напоминая транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и индуцибельной NO-синтетазы [6].

Системные эффекты высоких концентраций ПКТ не вполне ясны. В ряде исследований показана возможность изменения продукции внутриклеточного цАМФ, модуляции хемотаксиса и повышения либерации монооксида азота [4].

На потенциальные токсические эффекты ПКТ указывают следующие факты: введение прогормона экспериментальным животным с сепсисом увеличивала летальность, а инъекция моноклональных антител к нему, наоборот, повышала их выживаемость [9-10]. Доказано, что ПКТ обладает высокой стабильностью и в плазме крови до КТ не расщепляется, его период полу- выведения составляет около 25-30 часов.

Механизмы элиминации ПКТ до конца не расшифрованы. По-видимому, частично, как и другие плазменные белки, он подвергается протеолизу и выведению почками, поскольку у больных с ОПН его время циркуляции в кровотоке возрастает.

Методы определения прокальцитонина

Контроль содержания ПКТ в клинической практике стало возможным благодаря созданию нескольких поколений аппаратуры для его определения методом иммунолюминиметрии.

На сегодняшний день коммерчески доступными являются тесты фирмы Brahms AG (Германия) к которым относятся полуколичественный тест Brahms PCT-Q, а также иммунолюминиметрические тесты – системы: Brahms PCT LIA, Brahms PCT sensitive LIA и Brahms PCT sensitive KRYPTOR-050.

Brahms PCT-Q - это иммунохроматографический тест для полуколичественного определения PCT (прокальцитонина), который используется для диагностики и контроля проводимой терапии острых бактериальных инфекций и сепсиса. Brahms PCT-Q - это тестовая система с периодом инкубации в 30 минут, которая не нуждается в калибровке и в дополнительной аппаратуре. Тест основан на использовании моноклональных мышиных анти-катакальциновых антител, конъюгированных с коллоидным золотом (метка) и поликлональных антикальцитониновых антител (плотная фаза).

Brahms PCT LIA и Brahms PCT sensitive LIA - иммунолюминиметрические тесты, которые используют для количественного определения концентрации ПКТ в человеческой сыворотке и плазме в диапазоне концентраций соответственно 0,1 – 500 нг/мл и 0,01 – 20 нг/мл. Два антиген - специфичных моноклональных антитела, которые связывают ПКТ (антиген) на двух различных участках (катакальциновый и кальцитониновый сегменты) используются в этом тесте в избыточных количествах. Одно из этих антител - люминисцентно маркировано (метка), а другое фиксировано к внутренней поверхности пробирки. В течение инкубации, оба антите-

ла реагируют с молекулами ПКТ в исследуемой пробе, и формируют "сэндвичный комплекс", в результате чего люминисцентно-маркированные антитела, связываются с внутренней поверхностью пробирки. Как только реакция заканчивается, избыток маркированных антител полностью удаляется из пробирки. После этого, остаточное количество метки на тестовой поверхности пробирки определяется количественно при помощи измерения сигнала люминисценции, используя для этого люминометр и реактивы BRAHMS Basiskit LIA. Интенсивность сигнала люминисценции (RLU) прямо пропорциональна концентрации ПКТ в образце.

Тест Brahms PCT sensitive KRYPTOR-050 предназначен для определения ПКТ на автоматическом анализаторе KRYPTOR Compact.

KRYPTOR® использует технологию TRACE, основанную на нерадиоактивной передаче энергии. Эта передача имеет место между двумя флуоресцентными метками: криптат европия (донор) и XL665 (акцептор). Сигнал, измеренный во время формирования комплекса антиген-антитело подвергается усилению. Тест KRYPTOR® гомотогенен, без процедур разделения или отмывания. Таким образом, возможно получить данные без прерывания иммунологической реакции. За счет этого обеспечивается быстрота получения результата – тест готов через 19 минут. Высокая концентрация ПКТ в исследуемом образце обнаруживается в течение первых нескольких секунд инкубации. Такие пробы могут разводиться соответствующим раствором, после этого автоматически анализироваться повторно, что позволяет измерять ПКТ в сыворотке или плазме в диапазоне 0,02 – 1000 нг/мл.

Содержание прокальцитонина при инфекциях у иммунокомпетентных пациентов

Оказалось, что ПКТ является приемлемым индикатором СВ бактериальной природы. При вирусных инфекциях, неопластических и аутоиммунных процессах синтез ПКТ обычно не индуцируется. Хронические воспалительные процессы, «медленные инфекции» (туберкулез) и аллергические реакции также не сопровождаются увеличением его содержания в крови. В норме концентрация ПКТ в плазме, как правило, не превышала значения в 0,5 нг/мл.

Первые клинические сопоставления содержания ПКТ в плазме крови у пациентов с установленной бактериальной инфекцией различной тяжести согласно классификации ACCP/SCCM и проведение ROC-анализа показали, что именно в точке разделения 0,5 нг/мл достигается наиболее сбалансированное взаимоотношение между чувствительностью и специфичностью при диагностике сепсиса [12]. Снижение диагностического значения ПКТ сопровождалось повышением чувствительности и снижением специфичности и наоборот. Однако, последующие исследования показали целесообразность ориентации на более высокие значения ПКТ при постановке диагноза «сепсис» [13].

Как следует из данных представленных в таблице 2

Таблица 2. Информационная ценность прокальцитонина в зависимости от диагностического уровня содержания в плазме крови

Диагностический уровень ПКТ, нг/мл	Автор	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,6	[29]	68	61
1,0	[17]	85	95
2,0	[21]	87	78
3,0	[26]	82	100
3,3	[16]	86	54
4,0	[14]	86	98

при увеличении порогового значения до 1 нг/мл, повышалась и чувствительность, и специфичность теста. Важно отметить, что дальнейшее повышение его диагностической границы не приносило ощутимой пользы. Наоборот, очевиден риск роста ложноотрицательных результатов.

Кроме того, обращает на себя внимание значительная вариабельность специфичности при практически равных - 3,0 и 3,3 пороговых значениях ПКТ.

Вероятно, это обстоятельство связано с индивидуальностью эндогенного ответа на инициирующий стимул.

Обобщая результаты 25 работ, включённых в мета-анализ, можно утверждать, что оптимальное диагностическое значение лежит в диапазоне 1,0 – 1,2 нг/мл

При превышении значения ПКТ в 1 нг/мл вероятность развития сепсиса повышается в 4 раза, при относительном риске - 4,0(1,9 – 8,4).

Установлено также заметное различие в содержании ПКТ в зависимости от стадии инфекционного процесса - (локальная инфекция \ сепсис\ тяжёлый сепсис\ септический шок) [11]. Сравнительный анализ групп больных с СВР и сепсисом показал, что в течение первых двух дней ПКТ в группе «сепсис» примерно в 10 раз превышал уровни у лиц с СВР неинфекционного генеза. Так у пациентов с СВР неинфекционного генеза уровень ПКТ составлял $0,12 \pm 0,04$; при сепсисе - $2,36 \pm 0,59$; при сепсисе с органной дисфункцией - $37,1 \pm 16,4$; септическом шоке - $44,8 \pm 22,0$.

Нейтропеническая лихорадка и прокальцитонин

Повышение содержания ПКТ в крови наблюдалось как у иммунокомпетентных пациентов, так и у лиц выраженной нейтропенией, получавших иммуносупрессивную терапию [2-4]. Данный факт объясняется индукцией секреции ПКТ не только лейкоцитами, но клетками паренхиматозных органов. В то же время у пациентов с нейтропенией снижение содержания ПКТ до исходных значений отмечалось в более короткие сроки, чем у иммунокомпетентных больных - через 2-е суток. Однако, в некоторых наблюдениях, в частности у лиц с аллогенной трансплантацией костного мозга, его диагности-

ческая ценность ставилась под сомнения [27-28].

Fleischack et al. обратили внимание на присмлемую диагностическую ценность порогового значения ПКТ в 0,5 нг/мл только в случае грамотрицательной бактериальной инфекции [30].

По этой причине появились предложения использовать комбинации биомаркеров. Так ориентация на ПКТ (> 0,5 нг/мл) и ИЛ-8 (>20 нг/л) при диагностике бактериальной инфекции у детей с фебрильной нейтропенией повышала чувствительность до 94%, а специфичность до 90% [29].

Прокальцитонин как диагностический тест сепсиса после операций и механической травмы

Тяжёлая механическая травма, включая операционную, сопровождающаяся увеличением содержания в системной циркуляции провоспалительных цитокинов и формированием синдрома СВР служит фактором индукции синтеза ПКТ и причиной его умеренного повышения в плазме крови. Отмечено, что в данной ситуации в качестве индукторов помимо ИЛ-1 и ФНО выступают ИЛ-2 и фитогемагглютинин, а продуцируют ПКТ моноциты адгезированные на эндотелии, в свою очередь он действует, как хемоаттрактант вызывая экспрессию молекул адгезии. Этот эффект длится после травмы лишь в течение нескольких часов. В дальнейшем в его синтез и либерацию могут включаться клетки других органов и тканей провзаимодействовавшие с активированными моноцитами. Увеличение содержания ПКТ в крови после травмы может колебаться от 1 до 10 нг/мл, однако снижение его уровня до 1 нг/мл происходит в течение 48 часов. Уровень содержания ПКТ определялся и тяжестью повреждения: при ISS (Injury Severity Score) < 20 баллов - 0,52 (0,20 – 1,1) и 2,43 (0,79 – 5,16) нг/мл при ISS > 20 баллов. Выраженность выброса ПКТ в первые двое суток после травмы имела определённое предсказывающее значение в плане развития сепсиса на дальнейших стадиях травматической болезни. В случае СВР без инфекции значения ПКТ составляли 0,77 (0,2 – 2,53), сепсиса - 2,21 (1,03 – 5,15), тяжёлого сепсиса - 5,7 (1,82 – 9,56), септического шока - 6,06 (2,7 – 13,4) [42]. Разброс же диагностических значений ПКТ для детекции инфекционных ослож-

Таблица 3. Информационная ценность прокальцитонина в зависимости от диагностического уровня содержания в плазме крови

Диагностический уровень ПКТ, нг\мл	Автор	Чувствительность, %	Специфичность, %
1,0	[51]	85	64
1,5	[19]	42	73
1,5	[48]	75	77
5,0	[56]	100	100
5,0	[44]	63	62

Таблица 4. Концентрация ПКТ в плазме крови (нг\мл) после различных типов плановых оперативных вмешательств

Тип хирургии	Медиана	75% перцентиль	90% перцентиль	Максимальное значение
Ортопедические операции	0,38	0,55	1,06	2,5
Холецистэктомия	0,49	0,60	0,62	0,62
Операции на толстом кишечнике	1,50	2,49	3,00	5,13
Гастрэктомия, экстирпация пищевода	0,54	1,57	5,53	5,76
Кардиоторакальная хирургия	0,61	1,24	1,96	4,96

Таблица 5. Динамика содержания прокальцитонина и риск смерти

Сутки после 1-го измерения ПКТ	Летальность		Относительный риск смерти, 95%ДИ	P
	Снижение ПКТ	Повышение ПКТ		
1-е сутки	30,7%	56,1%	1,8 (1,4 – 2,4)	< 0,001
2-е сутки	28,7%	62,2%	2,2 (1,6 – 3,0)	< 0,001
3-и сутки	26,0%	72,4%	2,8 (2,0 – 3,8)	< 0,001

нений на фоне травмы при сравнимом уровне информационной ценности не был постоянным и находился в диапазоне 1-5 нг\мл (табл.3) [13].

После операционной травмы содержание ПКТ также повышалось, но определялось зоной и характером хирургического вмешательства (табл.4) [43].

Таким образом, клиническая интерпретация уровня ПКТ после политравмы и тяжёлых травматичных операций более трудна. В этих условиях необходим динамический анализ его содержания биомаркера. Важное диагностическое значение имеет персистенция содержания ПКТ более 1 нг\мл после трёх суток от момента травмы или операции.

Прогностическое значение уровня прокальцитонина

Уровень ПКТ в плазме крови при поступлении до начала проведения интенсивной терапии не позволяет предсказать ответ на лечение и прогнозировать исход. Более весомое прогностическое значение имеет динамика его содержания в ходе проводимого лечения (табл.5)[31].

У лиц с исходным уровнем ПКТ более 1 нг\мл риск смерти прогрессивно повышается с каждым днём при увеличении содержания данного гормона по отношению к базовому значению.

Неинфекционные причины повышения содержания прокальцитонина

К повышению уровня ПКТ могут приводить клинические ситуации, сопровождающиеся повреждением слизистой ЖКТ вследствие гипоперфузии (артериальная гипотония, парез, механическая непроходимость). Иницирующим либерацию ПКТ моментом в данном случае является транслокация липополисахарида в системный кровоток. Однако, в этой ситуации всё-таки отмечается его быстрое снижение до значений близким к нормальным в течение 24 часов.

Проадреномедуллин

Адреномедуллин (АМ) – другой гормон (полипептид включающий 52 аминокислоты) синтез, которого также опосредован через экспрессию семейства генов

Таблица 6. Сравнение прогностической ценности шкал оценки тяжести состояния и проадреномедуллина у пациентов с сепсисом

Параметр	Диагностическое значение	Чувствительность	Специфичность
Проадреномедуллин	3,9 нмоль/л	83,3%	87,8%
APACHE-II	27 баллов	75,0%	80,5%
APACHE-II	25 баллов	75,0%	70,7%
SAPS-II	70 баллов	58,3%	92,7%

КТ. Подобно ПКТ экспрессия генов контролирующих его синтез в различных органах и тканях происходит под действием провоспалительных цитокинов и липополисахарида. Полагают, что увеличение концентрации АМ в крови связано также со снижением его экскреции почками. При сепсисе в условиях снижения периферического кровотока вследствие вазоконстрикторных эффектов катехоламинов АМ обеспечивает компенсаторное восстановление тканевой перфузии, и, прежде всего, в местах его повышенной секреции.

Наряду с вазодилатирующим эффектом АМ оказывает некоторые метаболические эффекты, обладает иммуномодулирующим и прямым бактерицидным действием [38]. Предшественник проадреномедуллина (ПАМ) является более стабильной субстанцией, напрямую отражая содержание АМ в крови. Содержание АМ и ПАМ в плазме крови при сепсисе значительно увеличивается. В этой связи предложено измерять содержания в крови среднего участка цепи ПАМ. У здоровых лиц концентрация ПАМ составляет 0,4 нмоль/л (0,2 – 0,97).

В клинических исследованиях показано нарастание содержания ПАМ параллельно тяжести инфекционного процесса: при сепсисе – 1,8 (0,4-5,8); тяжёлом сепсисе – 2,3(1,0 – 17,6); септическом шоке – 4,5 (0,9 – 21,0) нмоль/л

Установлена тесная корреляция с индексами тяжести общего состояния APACHE-II и SAPS – II, уровнем ПКТ и ИЛ-6.

Сравнение прогностической ценности со шкалами оценки тяжести у пациентов с сепсисом продемонстрировало преимущество ПАМ (табл.6)[39].

В отличие от ПКТ зарегистрировано достоверная разница исходного уровня ПАМ у умерших и выживших пациентов – 1,7 (0,4 – 17,6) vs 8,5 (0,8 – 21,0) нмоль/л.

Вазопрессин и копептин

Вазопрессин секретируется клетками гипоталамуса в ответ на артериальную гипотонию, гипоксию, гиперосмолярность, ацидоз и инфекцию. Вазопрессин, обладающий вазоконстрикторными свойствами, способствует восстановлению сосудистого тонуса при критических состояниях.

Вазопрессин образуется из препровазопрессина, наряду с двумя другими пептидами – нейрофизином II и копептином. В отличие от нейрогормона копептин сохраняет стабильность и имеет большее время полужизни,

в тоже время зеркально отражая его содержание в плазме крови.

Значительное увеличение содержания в крови вазопрессина и копептина отмечено при сепсисе и септическом шоке. Причём содержание копептина достаточно высоко коррелировало как с тяжестью состояния так прогнозом [44].

Белки острой фазы

Реакция острой фазы представляет собой неспецифический ответ, регистрируемый у всех млекопитающих на действие агрессивного фактора (тканевое повреждение, инфекция, воспаление, злокачественное новообразование) и характеризуется изменением плазменной концентрации некоторых белков, называемых белками острой фазы (ОФБ), синтезируемых преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов проникающих в системную циркуляцию из места повреждения.

Он сопровождается как повышением, так и снижением синтеза белков, участвующих в воспалительном ответе. Белки, содержание которых повышается, называют позитивными ОФБ. К ним относятся С-реактивный белок (СРП), липополисахарид-связывающий белок (ЛПСБ), амилоид А, фибриноген, фибронектин, гаптоглобин, α_1 -антитрипсин, церулоплазмин, протромбин, С 3-5 компоненты комплемента. По-видимому, острофазовый ответ, сопряжённый с увеличением ОФБ в определённой степени играет компенсаторную роль.

Негативные ОФБ представлены альбумином, пропердином и трансферрином. С позиций имеющихся на настоящий момент данных наибольшее клиническое значения для диагностики и ведения, больных с сепсисом имеют СРП и ЛПСБ.

С- реактивный белок

СРП был впервые открыт Tillet и Francis в 1930 году как белковая субстанция плазмы крови у пациентов с острым воспалением, вызванным С-полисахаридом пневмококка. Первоначально предполагали, что это вещество, участвующее в генезе заболеваний различной природы, включая злокачественные новообразования, однако открытие его синтеза в печени закрыло дебаты. СРП имеет молекулярную массу немногим более 251 KD и по своей конфигурации относится к пентраксинам.

Содержание СРП в плазме крови увеличивается при

воспалении любой природы, вне зависимости от локализации в организме через 6 часов достигая пиковых значений к 48 часам после воздействия инициирующего стимула. Время полу-жизни в плазме крови в среднем составляет около 19 часов. Главный триггер для стимуляции синтеза – ИЛ-6, секретируемый макрофагами и адипоцитами. При некоторых вариантах инфекционного процесса содержание СРП может повышаться в 50 тысяч раз (нормальный уровень -5-6 мг/л). СРП играет важную роль в системе врождённого иммунитета, связываясь с фосфохолином на микробных клетках усиливая и облегчая процесс макрофагального фагоцитоза.

Большинство исследователей указывает на то, что СРП обладает меньшей способностью в плане разграничения СВ бактериальной природы по сравнению с ПКТ. Тем не менее, практически все из них не отрицают целесообразности определения СРП в качестве одного из вспомогательных маркёров бактериального сепсиса. Для повышения диагностической ценности СРБ предложено оценивать скорость его нарастания посредством расчёта коэффициента, получаемого делением содержания в конкретный период времени на количество часов прошедших с момента появления клинической симптоматики [50]. При СВР бактериальной природы скорость нарастания СРП, чем в случае небактериальной – 3,61 мг/л час vs 0,41 мг/л час.

С практической точки зрения представляется важным подчеркнуть, что СРП достаточно надёжно отражает динамику воспаления, а, следовательно – ответ на проводимое лечение.

Липополисахарид, связывающий белок

Липополисахарид, связывающий белок (ЛПСБ), также относится к категории протеннов острой фазы. ЛПСБ играет центральную роль в ранней активации врождённого иммунитета. Функция данного белка заключается в связывании ЛПС грамотрицательных бактерий, тем не менее, его содержание повышается и при грампозитивных инфекциях.

Его роль для диагностики сепсиса ещё не достаточно оценена, но уже появились работы, демонстрирующие высокую дискриминирующую способность при определении инфекционной природы СВР, сравнимую с ПКТ[45].

Потенциальные претенденты на роль биомаркеров сепсиса

Натрийуретические пептиды

Семейство натрийуретических пептидов (НП) включает в себя, по крайней мере, 8 белков которые образуются из трёх прогормонов: предсердного НП, мозгового НП и С-типа НП. При сепсисе и, в особенности, при септическом шоке сердечно-сосудистая система претерпевает заметные изменения: снижение инотропной функции миокарда, и периферического сосудистого тонуса, увеличение конечно-диастолического давления в желудочках на фоне уменьшения чувствительности рецепторов к действию катехоламинов, что вносит весомый

вклад в реализации механизмов танатогенеза. Данные изменения являются главной причиной повышенной секреции пептидов. Потенциально полезные, компенсаторные эффекты НП при сепсисе не ограничиваются барорегуляцией доказано, что он модулирует функцию нейтрофилов и ослабляют реперфузионные повреждения в паренхиматозных органах[52].

Также как и у адреномедуллина, предшественник предсердного НП (ПНП) имеет более длительный период полувыведения и поэтому доступен для измерения и интерпретации с клинической ситуацией. В этих условиях было предложено анализировать содержание среднего участка цепи прогормона – MR-proANP(Mid Region Atrial Natriuretic Peptide). Проведённое сопоставление содержания данного биомаркера у больных с пневмонийным сепсисом позволило заключить о наличии взаимосвязи с выраженностью цитокинового ответа и тяжестью состояния [51].

Триггер – рецептор экспрессируемый на миелоидных клетках 1-го порядка (TREM-1- Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell-1)

TREM-1 и TREM-2 молекулы относятся к семейству трансмембранных гликопротеинов. TREM - 1 принимают участие в реализации неспецифического воспалительного ответа экспрессируясь на моноцитах, макрофагах и нейтрофилах, тогда как TREM-2 регулируют функциональную активность дендритных клеток, остеокластов и клеток микроглии.

Формирование воспалительного ответа, опосредуемое через семейство Толл – подобных рецепторов ускоряется с помощью взаимодействия с системой TREM - 1[54]. Установлено, что бактериальные клетки не только индуцируют экспрессию рецепторов на миелоидных клетках, но и появление в системной циркуляции растворимых форм sTREM - 1, в результате чего оказалось возможным измерения его содержания в биологических средах.

Клинические исследования показали, что определение содержания в крови sTREM - 1 может быть использовано для дифференциальной диагностики генеза СВР[55].

Маркеры синтеза и деградации коллагена

Развивающийся при сепсисе процесс тканевого повреждения побудил оценить целостность коллагеновой матрицы. Оказалось, что содержание проколлагеновых аминокислотидов I-го и III –го типа действительно заметно повышалось в отличие от здоровых лиц уже в первые сутки от поступления.

Уровень коллагеновых пептидов коррелировал с тяжестью ПОН и исходом. Между тем, для их позиционирования в качестве маркеров СВ инфекционной природы необходимо продолжение исследований, в частности, сопоставление с другими клиническими ситуациями, механическая и операционная травма [53].

Новые перспективы клинического

использования биомаркеров

Возможность отражения процесса СВ, являющегося движущей силой сепсиса инициировала попытки использовать динамику содержания биомаркеров для принятия тактических лечебных решений.

На сегодняшний день имеется несколько исследований, доказывающих целесообразность принятия решения о прекращении антибиотикотерапии (АБТ) при определённом темпе снижения его уровня в плазме крови.

Своеобразным толчком к реализации подобной тактики для пациентов с сепсисом послужила работа M.Christ – Craip и соавт., продемонстрировавшая безопасность остановки АБТ у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) при реализации принятого ими алгоритма: содержание ПКТ контролировалось ежедневно, и назначение антибиотиков прекращалось при снижении уровня прогормона менее 0,25 нг\мл. При сравнимых клинических исходах общая длительность АБТ в группе ПКТ была на 55% меньше, по отношению к таковой в контрольной группе, где ориентировались на традиционные клиничко-лабораторные критерии [46].

Аналогичное первое опубликованное исследование для пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком датируется 2008 годом. Рабочая группа из этого же госпиталя в Швейцарии показала приемлемость подобной тактики и для этой категории больных, проведя проспективное контролируемое рандомизированное исследование, включившее 79 человек.

Алгоритм принятия решения был несколько модифицирован : введение антибактериальных препаратов прекращалось, если ПКТ снижался на 90% и более от исходного, но не ранее 4-го дня при базовом значении менее 1 нг\мл и 6 –го дня при его превышении 1 нг\мл [47].

В итоге оказалось, что в группе ПКТ средняя длительность АБТ составила 6 дней (4-16) против 10 (3 - 33) в контроле при одинаковой госпитальной летальности – 18,9 и 19,4 % соответственно. Первый шаг был предельно осторожным, и из исследования исключались пациенты с сепсисом, связанным с проблемными микроорганизмами (P.aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Legionella pneumophila), глубокими абсцессами, инфекционным эндокардитом, остеомиелитом, нейтропенией, сопутствующей

шей иммуносупрессивной терапией.

Сходные результаты были получены немецкой группой специалистов, сконцентрировавших своё внимание на пациентах с сепсисом различной степени тяжести и различной локализацией первичного очага, среди которых преобладали пациенты с абдоминальной формой: длительность АБТ 5,9 ± 1,7 vs 7, 9 ± 0,5[49].

Из 26 скринированных больных, соответствующих критериям включения в основную группу – ВП, осложнённая сепсисом с органичной дисфункцией или септическим шоком, на терапию в течение 5 дней не отвечали два пациента: персистировала системная воспалительная реакция (СВР), сохранялась органная дисфункция, уровень ПКТ оставался на исходных значениях. Таким образом, возможность оценки была у 92,3% больных, соответствовавших требованиям протокола[49] .

Подчёркнём, что две трети из них поступили на этап интенсивного лечения в состоянии септического шока, что требовало обеспечения адекватной респираторной и гемодинамической поддержки. По-видимому, этим обстоятельством и может быть объяснён заметно более высокий уровень ПКТ у наших пациентов в сравнении с данными M. Christ-Craip и соавт., охватывающих всю популяцию больных с ВП, где его среднее содержание не превышало 0,6 нг\мл . Ниже был исходный уровень ПКТ и в работе V.Nombre и соавт., касающейся пациентов с различными клиническими формами сепсиса – 7,3 нг\мл[47]. Отметим также, что избранная нами тактика отличалась от таковой у названных авторов из Швейцарии. Мы не измеряли содержание ПКТ в ежедневном режиме, а, оговорив 5-дневный срок АБТ как минимально достаточный, выполняли исследование на шестые сутки, и уже после получения его результатов определяли возможность прекращения введения антибиотиков.

Мы также не стали ориентироваться на предложенную ими эмпирически пороговую «дельту снижения» содержания ПКТ – на 90% от исходного уровня, а опирались, прежде всего, на клиническое течение болезни и факт существенного снижения в крови ПКТ.

Динамика содержания ПКТ и ряда клиничко-лабораторных показателей после пяти дней АБТ моксифлоксацином отобраны в табл.7.

Таблица 7. Динамика содержания ПКТ, характеристик СВР и органной дисфункции после пяти дней АБТ моксифлоксацином

Показатель	Исходное состояние	6-е сутки	P
Прокальцитонин, нг\мл	22,2 ± 15,2(4,8 – 87,8)	1,2 ± 0,8 (0,1 – 3,1)	0,00003
Лейкоциты крови 10 ⁹ /л	25,2 ± 14,7(11,3-30,5)	7,2 ± 1,9 (4,0 -11,0)	0,0003
Палочкоядерные формы	25 ± 9(13 – 47)	9 ± 7(2-23)	0,007
ЧСС, уд\мин	98 ± 21	79 ± 12	0,0007
Частота дыханий, в минуту	28 ± 8	19 ± 2	0,01
Температура тела, °С	38,6 ± 1,0 (37,1 – 40,0)	36,9 ± 0,5 (36,0 – 37,5)	0,004
Среднее АД, мм рт ст	66 ± 8 (54 – 88)	78 ± 5 (70 – 86)	0,006
РаО ₂ :FiO ₂	286 ± 54(211 – 380)	370 ± 56(253 – 485)	0,001
Креатинин, мкмоль\л	163 ± 56(101 – 283)	96 ± 11(80 -11,3)	0,0005
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	180 ± 52(104 – 259)	328 ± 88 (180 -460)	0,00004
SOPA, балл	4,0 ± 1,8 (2 – 9)	0,33 ± 1,15 (0 -4)	0,0002

Таблица 8. Результаты стратегии АБТ, основанной на контроле ПКТ у пациентов с ВП и пневмоиогенным сепсисом

Показатель	Группа ПКТ n=24	Контрольная группа n=24	P
Длительность АБТ	5,1 ± 0,1 (5-10)	8,5 ± 0,5 (7-10)	< 0,05
Выздоровление	24 (100%)	24 (100%)	
Рецидив инфекционного процесса в лёгких	0	0	
Суперинфекция	0	0	
Суммарное число дней АБТ	125	204	
Стоимость курса АБТ на одного пациента (рублей)	13691	23273	
Стоимость 2-х определений ПКТ (рублей)	1110	-	
Суммарные затраты на АБТ и ПКТ (рублей)	355224	468452	

Из данных представленных в таблице 2 очевидно, что через пять дней терапии моксифлоксацином наблюдалась заметная позитивная динамика в состоянии больных: регрессировали проявления синдрома системной воспалительной реакции, шока, улучшалась оксигенирующая способность лёгких, восстанавливалась азотовыделительная функция почек.

Содержание ПКТ в плазме крови в среднем снижалось в 18 раз от исходного значения, минимально в 5,6 раза, а у некоторых пациентов более, чем в 30 раз (с 87,8 до 2,4 нг/мл или с 4,8 до 0,1 нг/мл).

Таким образом, у 24 пациентов из 26 регистрировалось выраженное снижение уровня ПКТ, сочетающееся с отчётливым клиническим улучшением состояния. АБТ была прекращена у 23 из 24 человек демонстрировавших заметное снижение содержания ПКТ.

Общеклинические и экономические результаты стратегии АБТ, основанной на контроле ПКТ у пациентов с пневмоиогенным сепсисом представлены в табл. 8.

У одного пациента, поступившего исходно в состоянии септического шока и имевшего более, чем 10 кратное снижение ПКТ, наряду с купированием явлений шока, гипертермии, нормализацией числа лейкоцитов в крови, но сохранявшейся зависимостью от респиратора и отсутствием прироста коэффициента оксигенации было решено продолжить АБТ до момента отлучения от ИВЛ. В итоге длительность назначения антибиотиков составила 10 дней.

Следует обратить внимание на то, что у некоторых из 23 пациентов на шестые сутки сохранялся лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг в среднем был 9 (а, в одном случае 23), субфебрилитет, признаки незначительной органной дисфункции в виде снижения коэффициента оксигенации или повышенного уровня креатинина. Тем не менее, ни у одного из них после отмены АБТ не возникло возврата воспалительных изменений в лёгких или суперинфекции.

Таким образом, тактика 2-х этапного измерения содержания ПКТ для принятия решения о продолжительности АБТ у больных с пневмоиогенным сепсисом не только доказала приемлемость пяти дневных курсов моксифлоксацином более, чем у 90% больных, но и обеспечивала существенную экономию денежных средств (8472 рубля в расчёте на 1 пациента).

Резюме

Традиционный клиничко-лабораторный симптомокомплекс должен лежать в основе диагностики сепсиса. Сокращение времени на постановку диагноза, до получения результатов микробиологического исследования или при отсутствии клинически определяемого очага воспаления, может быть достигнуто с помощью анализа содержания определённых биомаркёров, указывающих на инфекционную природу СВР. В этом отношении приемлемой степенью дискриминирующей способности обладают гормонины. Согласно накопленным данным наибольшей информационной ценностью в плане определения бактериальной природы сепсиса обладает прокальцитонин. Увеличение содержания ПКТ в крови после операционной или механической травмы может колебаться от 1 до 10 нг/мл, однако снижение его уровня до значений близких к нормальным происходит в течение 48 часов. Выраженность выброса ПКТ в первые двое суток после травмы имеет определённое предсказывающее значение в плане развития сепсиса на дальнейших стадиях травматической болезни. СРП вполне адекватно отражает динамику процесса инфекционного воспаления и может быть использоваться с целью оценки ответа на проводимую терапию. Для понимания целесообразности внедрения определения других биомаркёров в рутинной клинической практике необходимо продолжение исследований. При позитивной клиничко-лабораторной динамике содержание ПКТ на 5-6-й день интенсивной терапии может служить основанием для отмены АБТ. ■

Литература:

1. Marshall J., Vincent J-L., Fink M. et al. Measurs, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable. *Crit Care Med* 2003;31,5:1560-1567
2. Muller B., Becker K. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:595-602
3. Muller B., White J.C., Nylén E. et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 396-404.
4. Becker K.L., Nylén E.S., White J.C. et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-1525
5. Meisner M. PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter. Berlin : Brahm's Diagnostica, 1996: 3-41
6. Шестенко О.П., Никонов С.Д., Мертвцов Н.П. Прокальцитонин – диагностический и прогностический маркер инфекции и воспаления. – Новосибирск: Наука, 2005
7. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518
8. Adema G.J., Baas P.D. A Novel Calcitonin-encoding mRNA is Produced by Alternative Processing of Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide-I. *The Journal of Biological Chemistry* 267: 7943-7948, 1992.
9. Nylén E.S., Whang K.T., Snider R.H. et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001-1006.
10. Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H., Nylén E.S., Møller B. et al. Immunoneutralization of elevated calcitonin precursors markedly attenuates the harmful physiologic response to sepsis. In: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Toronto, ON, 2000.
11. Zeni F., Vialon A., Tardy B., Vindimian M., Page Y., et al. Serum procalcitonin in sepsis: relation to severity and cytokines (TNF, IL-6, IL-8). 34th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4 - 7 October 1994, Orlando: MI.
12. Al-Nawas B., Krammer I., Shah P.M. et al. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-333
13. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. et al. Procalcitonin as test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34,7:1996-2003
14. Castelli G.P., Pognari C., Meisner M. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory syndrome and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:R234-R242.
15. Du B., Pan J., Chen D. et al. Serum procalcitonin and IL-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Clin Med J* 2003; 11:538-542
16. Balci C., Sungurtekin H., Gurses E. et al. Usefulness of Procalcitonin for diagnosis of sepsis in the ICU. *Crit Care* 2003;7:85-90
17. De Talanc N., Burlet C., Claudel C. La procalcitonine est- elle le marquer spécifique du choc septique? *Immunoanalyse et Biologie spéciale* 2003;18:120-122
18. Hensler T., Sauerland S., Lefering R. et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock* 2003;20:420-426
19. Giamerollos-Bourboulis E.J., Grecka A.M.P. Et al. A marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care med* 2002;28:1351-1356
20. Ruokonen E., Iikka L., Niskanen M. et al. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in the critically ill patient. *Acta anaesthesiol Scand* 2002;46:398-404
21. Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forycky Z.E., Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* (2000); 26: 148-152
22. Dorge H., Schöndube F., Dorge P. et al. Procalcitonin is a valuable marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51:322-326
23. Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U. et al. Relationship between Procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injury patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-957
24. Baykut D., Schulte-Herbruggen J., Krian A. The value of PCT as an infection marker in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2000;5:530-536
25. Benoist J.-F., Mimoz, O. Assicot M. Serum Procalcitonin but C-reactive protein identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem* 1998;44:1778-1779
26. Selberg O., Hecker H., Martin M. et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination Procalcitonin, IL-6, complement 3a. *Crit Care Med* 2000; 28:2793-2798
27. Svaldi M., Hirber J., Lanthaler A. et al. Procalcitonin - reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 2001;115:53-57
28. Blijlevens N.M., Donnelly J.P., Meis J.F. et al. Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:889-892.
29. Styrjevsky G.R., Nylén E.S., Bell M. IL-6, IL-8, and rapid sensitive assay calcitonin precursor for the determination bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:129-135
30. Fleischack G., Kambeck I., Cipc D. Et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of CRP, IL-6, IL-8, soluble rIL-2, soluble rTNF- II. *Br J Haematol* 2000;111:1093-1102
31. Jensen J., Heslet L., Jensen T. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34,10:2596-2602
32. Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S. et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-8.
33. Ugarte H., Silva E., Mercan D. et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-83
34. Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T., and Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis

- and MODS. *Crit Care* 1999; 3: 45-50
35. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T. et al. Procalcitonin (ProCt) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Intensive Care* 1996; 7: 46-49
 36. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, and Schuttler J Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998 24:680-684
 37. Brunkhorst FM, Forycki ZF, and Wagner J. Discrimination of infectious and non-infectious aetiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity. *Clin Intensive Care* 1995;4: 6:3
 38. Hirata Y., Mitaka C., Sato K. et al. Increased circulating adrenomedullin a novel vasodilatory protein in sepsis. *J Clin EndocrinolMetab* 1996;81:1449-1453
 39. Christ-Crain M., Morgenthaler N., Struck J. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observation stud. *Crit Care* 2005;9:R816-R824
 40. Muller B, Laule-Killan K., Scholer A. B-type natriuretic peptide for stratification in community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2005;258:391-393.
 41. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides i critically illnes. *Crit Care* 2004;8-342-349
 42. Meisner M., Adina H., Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C reactive protein to inflammation, complication and outcome duaring the intensive care unit course of multiple trauma patients. *Crit Care* 2006;10:R1
 43. Meisner M., Tschaikowsky K., Hutzler A. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Crit Care* 1998;2(S1):P040
 44. Seligman R., Papassotiropoulos J., Morgenthaler N. et al. Copeptin a novel prognostic biomarker in VAP. *Crit Care* 2008;12R11.
 45. Gaini S., Koldkjaer O., Pedersen C. et al. Procalcitonin, LPS-binding protein, IL-6 and C-reactive protein in community-acquired infection and sepsis: a prospective stud. *Critical Care* 2006;10:R53
 46. Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:84-93.
 47. Nobre V., Harbarth S., Graf G-D., et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 498-505.
 48. Hochreiter M., Kohler T., Scheiger A., et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care* 2009, 13:R83.
 49. Носков И.Ю., Руднов В.А., Розанова С.М., Перевалова Е.Ю. Динамика содержания прокальцитонина в крови может быть основанием для прекращения антибиотикотерапии при пневмониогенном сепсисе. *Интенсивна терапия* 2009(в печати).
 50. Paran Y., Yablecovitch D., Choshen G. et al. C-reactive protein velocity to distinguish febrile bacterial from non-bacterial febrile illnesses in emergency department. *Critical Care* 2009,13:R50.
 51. Muller B, Laule-Killan K., Scholer A. B-type natriuretic peptide for stratification in community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2005;258:391-393.
 52. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides i critically illnes. *Crit Care* 2004;8-342-349
 53. Gaddnas F., Koskela M., Koivugangas V. et al. Markers of collagen synthesis and degradation are increased in serum in severe sepsis: a logitudinal study of 44 patients. *Crit Care* 2009; 13:R53
 54. Bouchon A., Facchetti F., Weigand M.A. TREM - 1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001;410:1103-1107
 55. Gibot S., Kolopp -Sada M., Bene M., et al. Plasma level TREM-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004;141:9-15