

МЕСТО ПРЕСЕПСИНА В СКРИНИНГЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

А. А. АФАНАСЬЕВ, Д. А. МАЛИНИНА, В. Н. КОЛЧАНОВА, И. В. ШЛЫК, Ю. С. ПОЛУШИН, Ю. П. КОВАЛЬЧУК

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

У пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии довольно часто приходится дифференцировать причину системного воспалительного ответа и множественной органной дисфункции (инфекционная или неинфекционная), что нередко невозможно без использования различных биомаркеров.

Цель: изучить информационную значимость пресеписина в сравнении с традиционно используемыми биомаркерами (прокальцитонин, С-реактивный белок), установить преимущества и недостатки этих биомаркеров при оценке природы системного воспалительного ответа при критических состояниях разной этиологии.

Материалы и методы. Исследование ретроспективно-проспективное. Ретроспективно включено 95 пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии с признаками системного воспалительного ответа и множественной органной дисфункции, оцененных по шкале SOFA 2 балла и более, которым проводилось лабораторное исследование прокальцитонина, пресеписина и С-реактивного белка. Для уточнения чувствительности и специфичности пресеписина при диагностике инфекции у больных с нарушенной выделительной функцией почек, у пациентов с нейтропенией, а также после обширных травматических операций проспективно в исследование дополнительно включены пациенты с хронической болезнью почек, получавшие сеансы гемодиализа ($n = 17$), онкогематологические больные ($n = 8$) и пациенты с кардиохирургическими вмешательствами ($n = 20$), выполненными как в условиях искусственного кровообращения, так и без него (of pump).

Результаты. Продемонстрированы более высокие чувствительность и специфичность пресеписина при диагностике сепсиса по сравнению с другими изучаемыми биомаркерами. Установлено, что у пациентов с сепсисом и с нарушенной выделительной функцией почек значения пресеписина [Ме 10 876 (2 030; 15 972)] были выше, чем у пациентов без заместительной почечной терапии гемодиализом почти в 8 раз. У пациентов гематологического профиля с нейтропенией [Ме лейкоцитов крови – 0,4 (0,3; 0,5)] и инфекционными осложнениями, уровень пресеписина был сопоставим с уровнем пресеписина в аналогичных группах пациентов хирургического профиля без нейтропении: Ме пресеписина у пациентов с локальной инфекцией составляла 324 (191; 601) пг/мл, а у пациентов с сепсисом – 3 176 (1 514–4 837) пг/мл. Динамика биомаркеров в периоперационном периоде у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, показала, что их уровень значимо повышался через 12 ч после операции по сравнению с дооперационным значением, несмотря на отсутствие системной инфекции. При этом кратность повышения прокальцитонина (в 22 раза) была значительно выше, чем пресеписина (в 3 раза). Тенденция к нормализации уровня пресеписина отмечалась уже через 24 ч, факт искусственного кровообращения значимого влияния на динамику пресеписина не оказывал.

Заключение. Пресеписин, как биомаркер инфекции, обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Он может быть применен для диагностики инфекции как у обычных пациентов, так и у больных с нейтропенией. Однако следует иметь в виду, что его уровень может повышаться при критическом состоянии, не связанном с развитием инфекционного осложнения. При клинической интерпретации получаемых данных важно понимать, какие механизмы могут приводить к повышению его уровня в крови в той или иной ситуации. В сложных случаях наиболее приемлемый результат может быть получен при одновременном использовании разных биомаркеров.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, сепсис, биомаркеры инфекции, пресеписин

Для цитирования: Афанасьев А. А., Малинина Д. А., Колчанова В. Н., Шлык И. В., Полушин Ю. С., Ковальчук Ю. П. Место пресеписина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 23-33. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33

PLACE OF PRESEPSIN IN THE SCREENING FOR INFECTIONS IN THE CRITICALLY ILL PATIENTS

A. A. AFANASIEV, D. A. MALININA, V. N. KOLCHANOVA, I. V. SHLYK, YU. S. POLUSHIN, YU. P. KOVALCHUK

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

In the patients staying in the intensive care wards, it is often necessary to differentiate the cause of systemic inflammatory response and multiple organ failure (infectious and non-infectious cause), which is often impossible unless various biomarkers are used.

The objective: to study the informativeness of presepsin versus traditional biomarkers (procalcitonin, C-reactive protein), to find benefits and drawbacks of these biomarkers when investigating the nature of the systemic inflammatory response in critical states of various etiology.

Subjects and methods. The retrospective-prospective study trail was conducted. 95 patients were included into the trial, they all were admitted to intensive care wards with symptoms of systemic inflammatory response and multiple organ failure, assessed as 2 and more SOFA scores and who had their levels of procalcitonin, presepsin and C-reactive protein tested. In order to assess sensitivity and specificity of presepsin for diagnostics of infections in the patients with disorders of excretory function of the kidneys and those with neutropenia, and the patients after massive traumatic surgeries, the following categories of patients were prospectively included in the study: patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis ($n=17$), those with oncohematological disorders ($n=8$), and patients undergoing cardiac surgery ($n=20$) with cardiopulmonary bypass and without it (of pump).

Results. It was demonstrated that presepsin was more sensitive and specific for diagnostics of sepsis versus other investigated biomarkers. It was found out that in the patients with sepsis and disorders of excretory function of the kidneys, the level of presepsin (IU 10 876 (2 030; 15 972)) was nearly 8 times higher than in the patients receiving no substitutive renal therapy with hemodialysis. Patients with neutropenia (IU of white blood count – 0.4 (0.3; 0.5)) and infectious complications had the level of presepsin compatible with the one in the patients undergoing surgery with no neutropenia: IU of presepsin in the patients with local infection made 324 (191; 601) pg/ml, and in the patients with sepsis it made 3,176 (1,514–4,837) pg/ml. During the peri-operative period, the changes in the biomarkers level in the patients undergoing cardiac surgery demonstrated

that their level significantly increases in 12 hours after surgery versus pre-operative level, despite the absence of the systemic infection. And the fold of procalcitonin increase (22-fold rise) was much higher versus presepsin (3-fold rise). The tendency to normalization of presepsin level was observed in 24 hours, the fact of cardiopulmonary bypass provided no significant impact on the changes in presepsin level.

Conclusion. As an infection biomarker, presepsin possesses high sensitivity and specificity. It can be used for diagnostics of infection in the patients with neutropenia and without it. But it should be noted that its level can be increased in case of a critical state not related to the development of infectious complications. When interpreting the obtained clinical data it is important to understand which mechanisms can cause the elevation of its level in blood in a certain situation. For the most difficult cases, the most adequate result can be obtained when the levels of different biomarkers are tested simultaneously.

Key words: systemic inflammation response, sepsis, infection biomarkers, presepsin

For citations: Afanasiev A.A., Malinina D.A., Kolchanova V.N., Shlyk I.V., Polushin Yu.S., Kovalchuk Yu.P. Place of presepsin in the screening for infections in the critically ill patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 4, P. 23-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33

Частота сепсиса у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии может достигать 20% [3, 32]. При этом те или иные признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и синдрома множественной органной дисфункции (СМОД), как ключевых критериев для постановки данного диагноза, имеет подавляющее большинство пациентов, находящихся в критическом состоянии. Для дифференциации инфекционной и неинфекционной природы ССВО традиционно используют оценку числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы крови, изменение концентрации С-реактивного белка (СРБ) [3]. Данные критерии удобны, доступны, однако обладают низкой специфичностью [17].

Для дифференциальной экспресс-диагностики инфекционной и неинфекционной этиологии ССВО и СМОД в настоящее время используют различные биомаркеры. Согласно определению биомаркер должен быть представлен веществом, имеющим характеристики, благодаря которым можно оценивать и мониторировать показатели нормальных или же патологических биологических процессов, обладать высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющих на ранних стадиях заболевания производить диагностику и корректировать соответствующую терапию [9, 20, 26, 36].

На данный момент список биомаркеров инфекции увеличился до 180 молекул [27, 33]. Однако в повседневной клинической практике наиболее часто используют прокальцитонин (ПКТ) и СРБ. Первоначально данные биомаркеры позиционировались как высокоспецифичные показатели ССВО бактериальной природы. Однако затем выяснилось, что повышение их концентрации в крови может происходить не только при ответе на развитие инфекции, но и при ряде других состояний, таких как травма, ожоги, обширные оперативные вмешательства [4, 8, 11, 29, 30, 40]. В последнее время в клиническую практику внедрен новый биомаркер, считающийся весьма перспективным, – пресеписин (ПСП). Повышение его концентрации опосредуется принципиально другими механизмами в отличие от традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6, α -ФНО). Повышение уровня ПСП связано с активацией макрофагов/моноцитов, имеющих на поверхности рецепторный белок mCD14, что обуславливает его большую специфичность оценки

воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. Однако при его использовании в различных клинических ситуациях также не все абсолютно очевидно [1, 2].

Цель исследования: изучить информационную значимость ПСП в сравнении с традиционно используемыми биомаркерами (ПКТ, СРБ), установить преимущества и недостатки этих биомаркеров при оценке природы системного воспалительного ответа при критических состояниях разной этиологии.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование ретроспективно-проспективное. Ретроспективно в него включали пациентов ($n = 95$), госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в течение 2016–2017 гг., которым проводилось лабораторное исследование ПКТ, ПСП и СРБ.

Критерии включения – наличие у пациентов признаков ССВО и СМОД, оцененных по шкале SOFA 2 балла и более.

Среди пациентов, включенных в исследование, 50 больных перенесли плановые ($n = 28$) и экстренные ($n = 22$) оперативные вмешательства (табл. 1). Плановые операции выполняли по поводу злокачественных новообразований легких ($n = 4$), пищевода ($n = 3$), желудка ($n = 3$) и толстой кишки ($n = 6$), органов мочевыделительной системы ($n = 7$). У 3 пациентов выполнены шунтирующие операции на сосудах нижних конечностей и у 2 – челюстно-лицевые хирургические вмешательства.

Для уточнения чувствительности и специфичности ПСП при диагностике инфекции у больных с нарушенной выделительной функцией почек, у пациентов с нейтропенией, а также для изучения зависимости влияния на его динамику травматических операций дополнительно проспективно в исследование включены пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), получавшие сеансы гемодиализа ($n = 17$), онкогематологические больные ($n = 8$) и пациенты с кардиохирургическими вмешательствами ($n = 20$), выполненными как в условиях искусственного кровообращения (ИК), так и без него (of pump).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of the patients enrolled into the study

Показатель	Всего	Возраст, Ме (25; 75)	Пол, абс. (%)	
			М	Ж
Общее количество, абс. (%)	95	51 (43; 73,8)	51 (53,7)	44 (46,3)
Больные хирургического профиля				
Общее количество, абс. (%)	50	63 (51,7; 74)	27 (74)	23 (26)
Плановые операции	28	59 (52,4; 73,2)	17 (60,7)	11 (39,3)
Экстренные операции	22	54 (49; 70,4)	10 (45,5)	12 (54,5)
Больные с ХБП				
Общее количество, абс. (%)	17	51 (42,4; 65)	6 (35,3)	11 (64,7)
Онкогематологические больные				
Общее количество, абс. (%)	8	48 (33; 63,2)	6 (75)	2 (25)
Кардиохирургические пациенты				
Общее количество, абс. (%)	20	52 (25,8; 53,5)	12 (60)	8 (40)
без ИК	7	57 (55; 63,5)	7 (100)	0 (0)
с ИК	13	61 (54; 68)	5 (38,5)	8 (61,5)

У большинства больных, включенных в исследование (кроме пациентов с кардиохирургическими операциями), имелись инфекционные осложнения. В ряде случаев те или иные инфекционные осложнения развивались у пациентов несколько раз в течение одной госпитализации. Каждый такой эпизод анализировали как отдельный случай инфекции. Все они были стратифицированы на две группы с учетом диагностических критериев концепции «Sepsis-3»: «сепсис» и «локальная инфекция» (табл. 2). Развитие сепсиса констатировано в 109 случаях после хирургических вмешательств, у онкогематологических больных с нейтропенией, а также у пациентов с ХБП С5.

Наиболее частыми причинами сепсиса служила интраабдоминальная инфекция (33 случая, или 30,3%), инфекция нижних дыхательных путей – 21 (19,3%) случай. В 42 (38,5%) случаях верифицировано несколько очагов инфекции, взаимно утяжелявших друг друга. Наиболее часто присутствовала комбинация интраабдоминальной инфекции и инфекции нижних дыхательных путей (33,3%), инфекции нижних дыхательных путей и инфекции мочевыделительных путей (23,8%) (табл. 3).

В группу «локальная инфекция» были отнесены случаи ($n = 60$), при которых присутствовали признаки ССВО, вызванные инфекцией, но без клини-

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с инфекцией, включенных в исследование

Table 2. General characteristics of the patients with an infection enrolled into the study

Показатель	Всего	Возраст, Ме (25; 75)	Пол, абс. (%)		Число критериев ССВО	Баллы по шкале SOFA
			М	Ж		
Больные хирургического профиля						
Общее количество, абс. (%)	139	63 (51,7; 74)	105 (75,5)	34 (24,5)	-	-
Сепсис, абс. (%)	84	41 (60; 74)	64 (76,2)	20 (23,8)	2	7
Локальная инфекция, абс. (%)	55	60 (51,7; 69,8)	40 (72,7)	15 (27,3)	2	2
Больные с ХБП						
Общее количество, абс. (%)	22	63 (33; 65)	9 (41)	13 (59)	-	-
Сепсис + ЗПТГД, абс. (%)	17	50 (42; 65)	7 (41,2)	10 (58,8)	3	7
Локальная инфекция + ЗПТГД	5	27,5 (33; 63,2)	2 (40)	3 (60)	2	4
Онкогематологические больные						
Общее количество, абс. (%)	10	63 (33; 65)	8 (80)	2 (20)	-	-
Сепсис, абс. (%)	8	39,5 (31; 53,5)	6 (75)	2 (25)	3	8
Локальная инфекция, абс. (%)	2	27,5 (25,8; 29,3)	2 (100)	0 (0)	1,5	2,5

Примечание: % – от числа обследованных пострадавших; Ме – медианы с 25% и 75% процентилями

ческих проявлений СМОД. Наиболее часто встречалась интраабдоминальная инфекция (36,4%).

Методы исследования. У всех пациентов анализировали демографические данные, регистрировали стандартные лабораторные показатели (клинического, биохимического, газового состава крови), а также результаты микробиологических исследований и уровни ПКТ, ПСП и СРБ в сыворотке крови. Оценку концентрации биомаркеров у пациентов кардиохирургического профиля проводили до начала оперативного вмешательства, через 12 и 24 ч.

Концентрацию ПКТ определяли при помощи автоматического биохимического анализатора настольного типа В•R•А•Н•М•S Kryptor Compact Plus (технология TRACE) в лабораторных условиях, концентрацию ПСП изучали с использованием иммунохемилюминесцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan).

Диагностику сепсиса проводили в соответствии с критериями, принятыми на согласительной конференции 2016 г. [37].

Таблица 3. Частота встречаемости различных очагов инфекции у больных с сепсисом ($n = 109$)**Table 3.** Frequency of different infection sites in sepsis patients ($n=109$)

Очаг инфекции	Абс. (%)
Абдоминальная инфекция	33 (30,3)
Респираторная инфекция	21(19,3)
Инфекция кровотока	3 (2,8)
Инфекция мягких тканей	5 (4,6)
Уроинфекция	5 (4,6)
Сочетание нескольких источников	42 (38,5)

Тяжесть органной дисфункции ежедневно определяли по шкале SOFA. При оценке выраженности системного воспалительного ответа руководствовались наличием клинико-лабораторных критериев ССВО [15].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистической программы IBM SPSS-20. Оценку нормальности распределения в группах выполняли с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении полученных значений в выборке данные описывали с помощью M – среднего арифметического и 95%-ного ДИ – доверительного интервала (интервальная оценка популяционной средней). Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывали с помощью Me (медиана) и Pc (перцентили). Сравнение полученных данных осуществляли с использованием критерия t -Стьюдента для непарных выборок, если признак подчинялся закону нормального распределения. В случае ненормального распределения применяли непараметрические критерии Манна – Уитни, Вилкоксона, Колмогорова – Смирнова. Проводили корреляционный и ROC-анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в группе пациентов с сепсисом концентрация ПСП, ПКТ, СРБ и лейкоцитов крови оказалась значимо выше, чем у пациентов с локальной инфекцией (рис. 1). Однако при оценке чувствительности и специфичности этих показателей с помощью ROC-анализа оказалось, что лейкоциты крови и СРБ имели невысокую площадь под кривой ($AUC \leq 0,4$), что не свидетельствовало о приемлемых показателях чувствительности и специфичности для подтверждения инфекционной природы воспаления и органной дисфункции.

Также подтверждены данные литературы, свидетельствующие, что диагностическая ценность ПСП и ПКТ для подтверждения сепсиса более значима, чем уровень лейкоцитов и концентрация СРБ. Причем более высокую чувствительность и специфичность выявил ПСП, площадь под кривой AUC которого составила 0,8, в то время как у ПКТ – только 0,6 (рис. 2, 3). Определение точки cut-off у

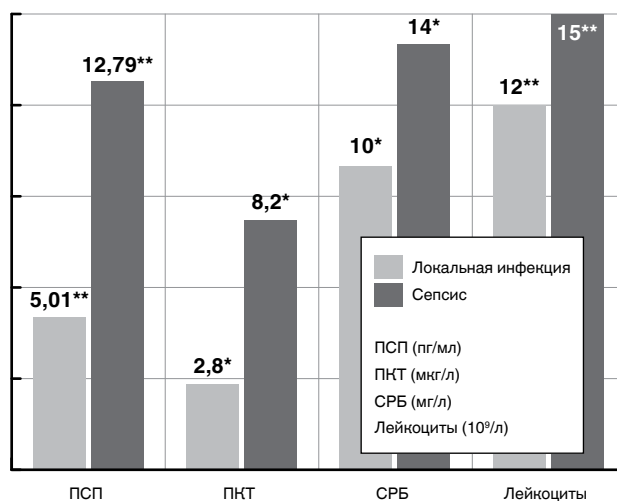


Рис. 1. Концентрация биомаркеров инфекции у больных хирургического профиля с инфекционными осложнениями ($n = 139$). Примечание: * – различие статистически значимо ($p < 0,05$); ** – различие статистически значимо ($p < 0,01$)

Fig. 1. Concentration of infectious biomarkers in surgical patients with infectious complications ($n=139$)

Note: * – the difference is statistically significant ($p < 0.05$); ** – the difference is statistically significant ($p < 0.01$)

пациентов с сепсисом показало, что для ПСП она составила 906 пг/мл (площадь под кривой AUC 0,8; sen. 72%; specif. 73%) (рис. 2). Для ПКТ значение cut-off составило 4,7 мкг/мл (площадь под кривой AUC 0,6; sen. 55%; specif. 66%) (рис. 3).

Более высокая специфичность ПСП на ранних стадиях развития системной инфекции отмечена и другими авторами [34]. Этот факт может быть обусловлен тем, что повышение его концентрации опосредуется принципиально другими механизмами, в отличие от активации синтеза ПКТ и СРБ. Главную роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, имеющих на поверхности рецепторный белок $mCD14$. В норме $mCD14$ экспрессируется при появлении бактериальных антигенов, образует связь со структурными компонентами грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов, активируется и транслирует сигнал корцептору TLR4, активирующему неспецифический иммунитет. Затем $mCD14$ отделяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым $sCD14$, роль которого заключается в индукции воспаления в клетках, не имеющих $mCD14$ и не реагирующих на эндотоксины. В дальнейшем происходят активация фагоцитоза и расщепление $sCD14$ при помощи лизосомальных протеиназ с образованием его специфического фрагмента $sCD14$ -ST, названного ПСП. Таким образом, концентрация $sCD14$ -ST отражает взаимодействие клеток, экспрессирующих специфические рецепторы к антигенам бактериальной природы, их активацию и интенсивность фагоцитоза [12].

Синтез ПКТ также индуцируют эндотоксины, нарастание уровня ПКТ выявляется через некоторое

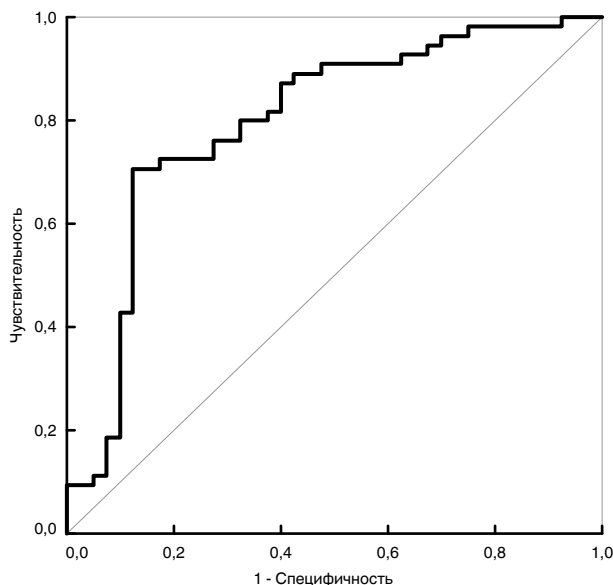


Рис. 2. Результаты ROC-анализа оценки пресепсина у пациентов с сепсисом

Fig. 2. Results of ROC-analysis of presepsin assessment in sepsis patients

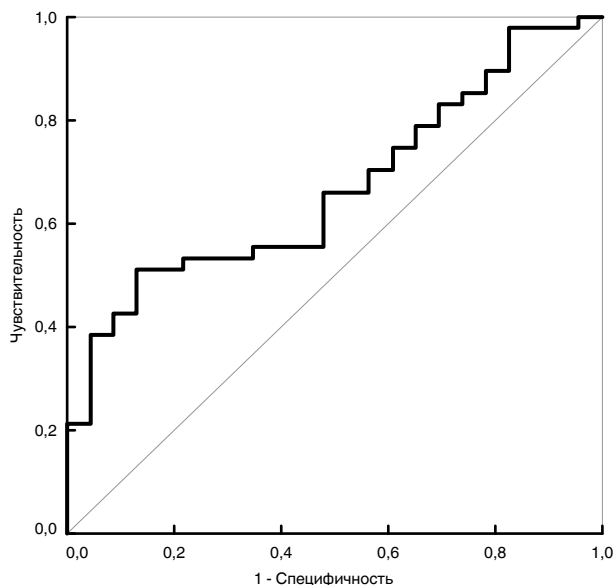


Рис. 3. Результаты ROC-анализа оценки прокальцитонина у пациентов с сепсисом

Fig. 3. Results of ROC-analysis of procalcitonin assessment in sepsis patients

время после достижения пиковых концентраций провоспалительных цитокинов и, в частности, ИЛ-6 и α -ФНО [39].

«Цитокиновый» механизм активации синтеза ПКТ объясняет его повышение не только при системных инфекциях, но и при тяжелых травмах, ожогах, остром панкреатите, трансплантации органов, травматичных хирургических вмешательствах. Кроме того, ПКТ синтезируется по «несептическому» пути и при некоторых гематологических заболеваниях [19]. В ряде работ приводятся данные, показывающие, что ПКТ может повышаться в первые 24 ч после травмы, а выраженность концентрации может коррелировать с тяжестью полученной травмы [42]. В своих предыдущих публикациях мы приводили результаты исследования ПКТ, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 ИЛ-10 в крови пострадавших с тяжелой механической травмой [6]. Как показали результаты исследования, повышение концентрации ПКТ в крови у пострадавших может иметь место уже в ближайшие часы после травмы при отсутствии отчетливых клинических проявлений инфекционных осложнений. Это повышение трудно связывать исключительно с антигенемией бактериальной природы или тем более с бактериемией.

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что, наряду с отводимой ПКТ ролью биомаркера инфекции, изменения его концентрации можно рассматривать в качестве критерия выраженности системного ответа организма на повреждение [5].

С этих позиций интересным представлялось оценить, как будет себя вести ПСП при воспалении, вызванным неинфекционными причинами, например при травматичных хирургических вмешательствах. Для этого проанализировали динамику ПСП и ПКТ

в периоперационном периоде у 20 пациентов, подвергавшихся открытым операциям на сердце. Как и следовало ожидать, уровень ПКТ у них по сравнению с дооперационным значимо повышался через 12 ч после операции и достигал своего максимума через сутки, соответствуя значениям, свидетельствующим о развитии системной инфекции (но при ее отсутствии).

Концентрация ПСП также значимо увеличивалась через 12 ч после операции, однако через 24 ч отмечена тенденция к снижению этого показателя. Следует отметить, что кратность повышения ПКТ (в 22 раза) была значительно выше, чем ПСП (в 3 раза) (рис. 4).

Подобные результаты наблюдали и коллеги из НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (Москва) в исследовании на пациентах ($n = 17$) с нестабильной стенокардией, которым выполняли реваскуляризацию миокарда в условиях ИК (длительность ИК $90,5 \pm 15,4$ мин). До операции у всех больных отсутствовали признаки острого инфекционного процесса. Перед операцией ПСП (пг/мл, медиана) составлял 126 (105–185). Сразу после ИК его уровень повысился до 330,5 (279,3–603,5), а через 24 ч он снизился до 262 (190,5–393). Авторы сделали вывод о том, что при оперативном лечении больных с ИБС в условиях ИК наблюдается значимое повышение в крови уровня ПСП (в среднем от 1,5 до 4,5 раза) [7]. Возможно, механизм ССВО при кардиохирургических операциях в условиях ИК связан с контактом компонентов крови с синтетическим материалом экстракорпорального контура, что приводило к активации плазменных белковых систем (коагуляции, фибринолиза, комплемента) и клеток крови. Вазоактивные вещества, ферменты и микроэмболы, продуцируемые этими активиро-

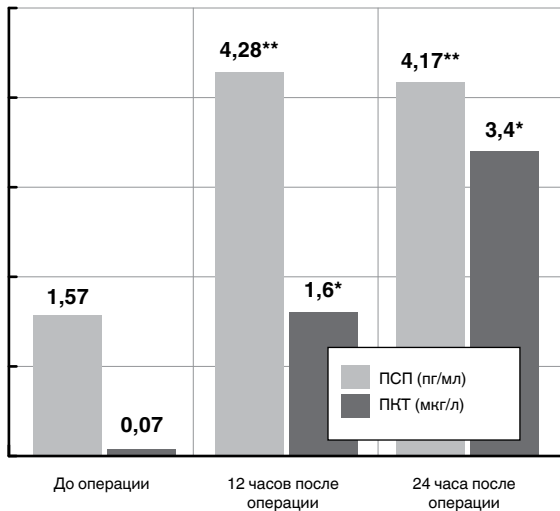


Рис. 4. Концентрация пресепсина и прокальцитонина у пациентов кардиохирургического профиля. Примечание: * – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции ($p \leq 0,01$)

Fig. 4. Concentration of presepsin and procalcitonin in the patients having cardiac surgery

Note: * – difference is statistically significant compared to the values before the surgery ($p \leq 0.05$); ** – difference is statistically significant compared to the values before the surgery ($p \leq 0.01$)

ванными компонентами, как было установлено некоторыми специалистами, инициируют системный воспалительный ответ [40].

Для того чтобы исключить влияние ИК на повышение уровня ПСП у кардиохирургических больных в периоперационном периоде, мы сопоставили результаты исследования его уровня у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК и без него (of pump). Как оказалось, и у пациентов, оперированных без ИК, ПСП в послеоперационном периоде также значимо нарастал, правда, достигая при этом меньших значений, чем в группе больных с ИК. Важно заметить, что эти различия оказались статистически незначимы (рис. 5).

Подобная динамика может быть объяснена тем, что триггерами ССВО при кардиохирургических операциях могут выступать не только активированные клетки в контуре циркуляции, но и непосредственно операционная травма, синдром ишемии-реперфузии, возможно, эндотоксинемия.

Следующей группой пациентов, у которых интерпретация результатов исследования ПСП вызывает сложности, являются пациенты с почечным повреждением. Известно, что молекулярная масса ПСП составляет 13 кДа, он выделяется почками и при нарушении их выделительной функции может накапливаться в крови в связи с замедленной экскрецией, что может давать ложноположительные результаты при диагностике инфекции у пациентов с острым повреждением почек (ОПП)/ХБП. В пилотном исследовании японской группы ученых

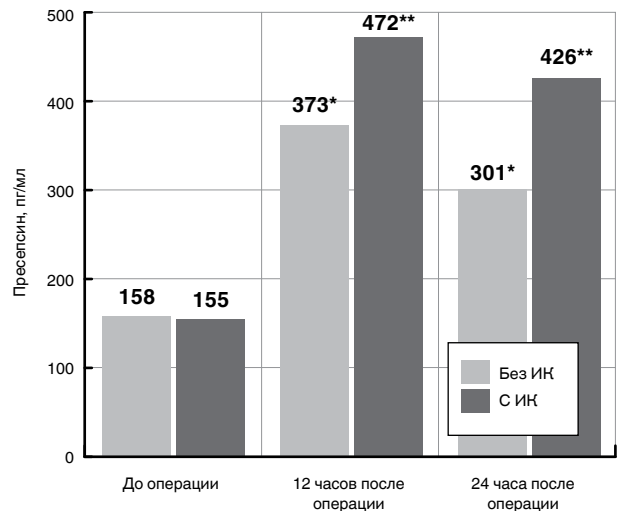


Рис. 5. Концентрация пресепсина у пациентов кардиохирургического профиля с АИК и без АИК. Примечание: * – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции ($p \leq 0,01$)

Fig. 5. Concentration of presepsin in the patients having cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and without it

Note: * – difference is statistically significant compared to the values before the surgery ($p \leq 0.05$); ** – difference is statistically significant compared to the values before the surgery ($p \leq 0.01$)

была показана сильная положительная корреляционная связь ПСП и креатинина [35].

Кроме нарушения экскреции ПСП почками, увеличению его уровня у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (ЗПТГД), может способствовать контакт крови с диализными мембранами [14, 38]. Существуют данные, что некоторые диализные мембраны могут вызывать воспалительные реакции, проявляющиеся повышением окислительного метаболизма фагоцитов, агрегацией или адгезией лейкоцитов на диализной мембране [16, 19, 22, 23, 24].

Учитывая имеющиеся данные литературы, пациентов, находящихся на ЗПТГД, мы выделили в отдельную группу. Уровень ПСП в крови у этих больных оказался значимо выше, чем у пациентов без тяжелых нарушений выделительной функции почек. Так, в группе пациентов с локальной инфекцией Me ПСП составила 2 103 (1 233; 6 267), что было выше почти в 4 раза, чем у пациентов без заместительной почечной терапии. У пациентов с сепсисом и заместительной почечной терапией значения ПСП [Me 10 876 (2 030; 15 972)] были выше почти в 8 раз, чем у пациентов без ЗПТГД (рис. 6).

Однако при проведении ROC-анализа площадь под кривой AUC составила 0,7, что почти соответствовало значениям, полученным в группе пациентов без заместительной почечной терапии. Точка cut-off для пациентов с сепсисом, находящихся на ЗПТГД, соответствовала 2 239 пг/мл, sen. 60%; specif. 60%.

Аналогичные результаты описаны японскими авторами при исследовании уровня ПСП у 247 пациентов с сепсисом и без сепсиса. Из них 135 имели различные стадии ОПП, оцененные в соответствии

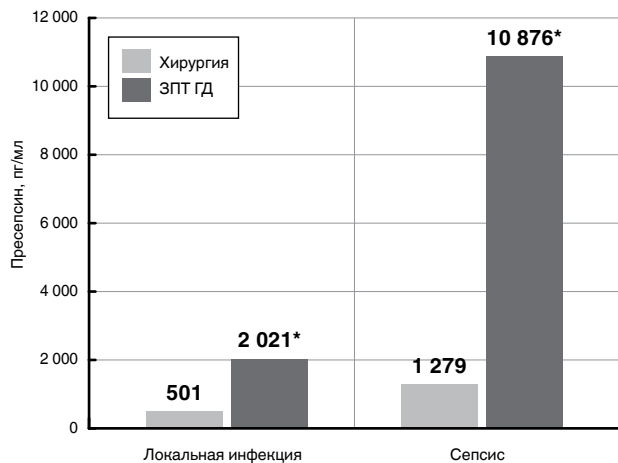


Рис. 6. Концентрация пресепсина у пациентов с инфекционными осложнениями с заместительной почечной терапией гемодиализом и без острого повреждения почек/хронической болезни почек. Примечание: * – различие статистически значимо ($p < 0,01$)

Fig. 6. Concentration of presepsin in the patients with infectious complications receiving substitutive renal therapy with hemodialysis and without acute renal lesions/chronic kidney disease. Note: * – the difference is statistically significant ($p < 0.01$)

с классификацией RIFLE (Risk – $n = 50$, Injury – $n = 36$, Failure – $n = 42$, Loss function – $n = 7$). Правда, из анализа исключены 7 пациентов, находившихся на диализе в связи с выбивающимися из выборки значениями ПСП. По данным авторов, площадь под кривой AUC у больных сепсисом без ОПП составила 0,784, с ОПП – 0,698 ($p = 0,2$). Уровень ПСП у пациентов с сепсисом ОПП ($n = 37$) составил 1 065 (пг/мл, медиана) против 1 523 (пг/мл, медиана) у пациентов с сепсисом и сопутствующим ОПП ($n = 27$). На основании проведенных исследований сделан вывод, что тяжелая ренальная дисфункция снижает специфичность ПСП при диагностике сепсиса. Данный показатель может использоваться для диагностики инфекции у пациентов с ОПП, но у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих ЗПТГД, ПСП оказывается не слишком надежным маркером инфекции [32].

В отношении ПКТ, напротив, имеются данные о приемлемой его чувствительности и специфичности при диагностике инфекции у пациентов с различными стадиями ХБП, в том числе находящихся на гемодиализе [21].

Еще одной группой пациентов, у которых дифференциальная диагностика причин, вызвавших ССВО, представляет трудности, являются онкогематологические пациенты с нейтропенией. В отсутствие возможности оценивать выраженность воспалительной реакции по динамике клеток крови для

скрининга инфекции у этих больных традиционно используется оценка уровня СРБ. При появлении в арсенале клиницистов ПСП возник вопрос о том, может ли он, будучи фрагментом клеточного рецептора, быть информативным у пациентов с нейтропенией?

Следует отметить, что в литературе описаны лишь немногочисленные наблюдения оценки уровня ПСП у больных с нейтропенией. Так, по данным П. Макаровой и др., у взрослых онкогематологических пациентов ($n = 27$) с лейкопенией (лейкоциты $< 0,5 \times 10^9$ /л) и септическим шоком отмечалось повышение уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ [42]. В статье М. Maurice et al. приведены результаты исследования ПСП у 40 больных с острой миелоидной лейкемией, 11 из которых имели ССВО, 8 – сепсис, 9 – тяжелый сепсис и 12 – септический шок. Авторы также отметили значимое повышение уровня ПСП у пациентов с сепсисом, сильную корреляционную связь уровня ПСП с тяжестью септического процесса, а также большую специфичность ПСП по сравнению с СРБ при диагностике сепсиса [28].

В наше исследование включены 8 пациентов гематологического профиля с нейтропенией [Ме лейкоцитов крови – 0,4 (0,3;0,5)], течение заболевания у которых осложнилось развитием инфекционных осложнений. При этом его уровень был значимо выше нормы: Ме ПСП у пациентов с локальной инфекцией составляла 324 (191; 601) пг/мл, а у пациентов с сепсисом – 3 176 (1 514–4 837) пг/мл. Стоит отметить, что уровень ПСП у этих больных был сопоставим с уровнем ПСП в аналогичных группах пациентов хирургического профиля без нейтропении (рис. 7).

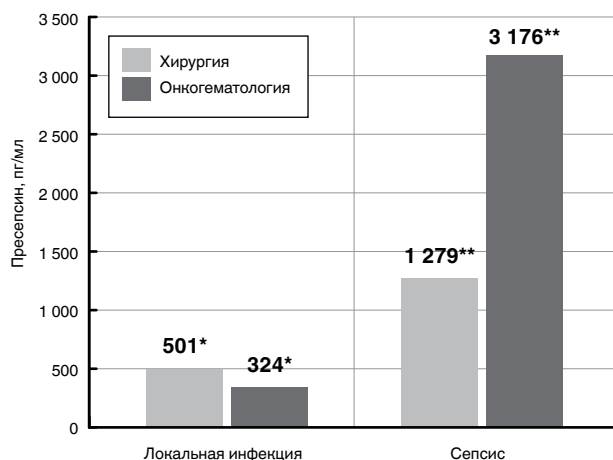


Рис. 7. Концентрация пресепсина при инфекционных осложнениях у пациентов хирургического и онкогематологического профилей. Примечание: * – различие статистически значимо ($p < 0,05$); ** – различие статистически значимо ($p < 0,01$)

Fig. 7. Concentration of presepsin in case of infectious complications in patients undergoing surgery and suffering from oncohematological disorders. Note: * – the difference is statistically significant ($p < 0.05$); ** – the difference is statistically significant ($p < 0.01$)

Заключение

Полученные данные и данные литературы свидетельствуют, что ПСП как биомаркер инфекции чрезвычайно интересен. Он обладает не меньшей, а у некоторых категорий пациентов и большими чувствительностью и специфичностью. В том числе он может быть применен для диагностики инфекции у пациентов с нейтропенией. Вместе с тем ПСП, так

же как и ПКТ, и СРБ, не идеален. Его уровень также может повышаться при критическом состоянии, не связанном с развитием инфекционного осложнения. В связи с этим при клинической интерпретации получаемых данных важно понимать, какие механизмы могут приводить к повышению его уровня в крови в той или иной ситуации. В сложных случаях наиболее приемлемый результат может быть получен при одновременном использовании разных биомаркеров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В. В. Пресеписин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилуим // Науч.-практ. журнал. – 2012. – Т. 2, № 42. – С. 56–62.
2. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилуим // Науч.-практ. журнал. – 2008. – Т. 6, № 25. – С. 46–52.
3. Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З., Гельфанд Е. Б., Бражник Т. Б., Сергеева Н. А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 19–24.
4. Плющ М. Г., Рогальская Е. А., Самсонова Н. Н. и др. Информативность уровней пресеписина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах // Лаборатория. – 2014. – Т. 2, № 49.
5. Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Малышев М. Ю., Пивоварова Л. П. Изменение уровня прокальцитонина в посттравматическом периоде и его роль в системном ответе на травму // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 5–13.
6. Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Малышев М. Ю., Пивоварова Л. П. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46–54.
7. Полякова И. Н., Андросова М. В., Мазанов М. Х., Годков М. А. Динамика уровня пресеписина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных условиях искусственного кровообращения / VII научно-практическая конференция «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ» – М., 2014.
8. Попов Д. А., Плющ М. Г., Овсенко С. Т. и др. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресеписина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных // Анестезиол. и реаниматол. – 2013. – Т. 3. – С. 30–35.
9. Руднов В. А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая) // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2010. – № 1. – С. 48–57.
10. Сепсис в начале XXI в. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.
11. Шлык И. В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20. – СПб., 2009. – 268 с.
12. Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K., Naitoh K., Takaori-Kondo A., Yamashita K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 564–569.
13. Benoist J.F., Mimoz O., Assicot M. Procalcitonin in severe trauma // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. – 1998. – Vol. 56, № 5. – P. 571–574.
14. Bommer J., Weinreich T., Lovett D. H. et al. Particles from dialysis tubing stimulate interleukin – 1 secretion by macrophage // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1990. – Vol. 5. – P. 208–213.
15. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus

REFERENCES

1. Velkov V.V. Presepsin is a new highly effective biomarker of sepsis. *Kliniko-laboratory Konsilium. Nauch. Prakt. Journal*, 2012, vol. 2, no. 42, pp. 56-62. (In Russ.)
2. Velkov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in the modern laboratory diagnostics. Part 1. *Kliniko-laboratory Konsilium. Nauch. Prakt. Journal*, 2008, vol. 6, no. 25, pp. 46-52. (In Russ.)
3. Gelfand B.R., Burnevich S.Z., Gelfand E.B., Brazhnik T.B., Sergeeva N.A. Biochemical markers of system inflammation response: role of procalcitonin in the diagnostics of sepsis. *Infekcii v Khirurgii*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 19-24. (In Russ.)
4. Plyusch M.G., Rogalskaya E.A., Samsonova N.N. et al. Informativeness of presepsin level for stratification of risk in the patients after cardiac and vascular surgery. *Laboratoriya*, 2014, vol. 2, no. 49. (In Russ.)
5. Polushin Yu.S., Afanasiev A.A., Malyshev M.Yu., Pivovarova L.P. Changes of procalcitonin level in the post-traumatic period and its role in systemic response to trauma. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 5-13. (In Russ.)
6. Polushin Yu.S., Afanasiev A.A., Malyshev M.Yu., Pivovarova L.P. Clinical and diagnostic value of procalcitonin level in those suffering with severe concurrent trauma. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 46-54. (In Russ.)
7. Polyakova I.N., Androsova M.V., Mazanov M.Kh., Godkov M.A. Changes in presepsin blood level in the patients with ischemic heart disease who had surgery with cardiopulmonary bypass. *VII Nauchno-prakticheskaya konferentsiya Sovremennyye tekhnologii i metody diagnostiki razlichnykh grupp zabolevany, laboratorny analiz*. [The VIIth Scientific Practical Conference on Modern Technology and Methods for Diagnostics of Various Diseases, Laboratory Testing]. Moscow, 2014.
8. Popov D.A., Plyusch M.G., Ovseenko S.T. et al. Monitoring of SCD14-ST (presepsin) level in pre-operative period in the patients undergoing cardiac surgery. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2013, vol. 3, pp. 30-35. (In Russ.)
9. Rudnov V.A. Sepsis: modern approaches to diagnostics and intensive therapy (part one). *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2010, no. 1, pp. 48-57. (In Russ.)
10. *Sepsis v nachale XXI v. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye. Patologoanatomicheskaya diagnostika*. [Sepsis in early XXI cen. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Postmortem diagnostics]. V.S. Saveliev, B.R. Gelfand, eds. Moscow, Litterra Publ., 2006, 176 p.
11. Shlyk I.V. *Patogenez, rannyyaya diagnostika i printsipy lecheniya sepsisa u tyazheleobozhzhennykh. Diss. dokt. med. nauk.* [Sepsis pathogenesis, early diagnostics and treatment in those with severe burns. Doct. Diss.]. 14.01.20, St. Petersburg, 2009, 268 p.
12. Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K., Naitoh K., Takaori-Kondo A., Yamashita K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J. Infect. Chemother.*, 2015, vol. 21, no. 8, pp. 564-569.
13. Benoist J.F., Mimoz O., Assicot M. Procalcitonin in severe trauma. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 1998, vol. 56, no. 5, pp. 571-574.
14. Bommer J., Weinreich T., Lovett D.H. et al. Particles from dialysis tubing stimulate interleukin – 1 secretion by macrophage. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1990, vol. 5, pp. 208-213.
15. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus

- Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644–1655.
16. Carracedo J., Ramirez R., Pintado O. et al. Cell aggregation and apoptosis induced by hemodialysis membranes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 1586–1591.
 17. Churpek M. M., Zdravcevic F. J., Winslow C., Howell M. D., Edelson D. P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192. – P. 958–964.
 18. Descamps-Latscha B., Goldfarb B., Nguyen A. T. et al. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients a randomized prospective study // *Nephron*. – 1991. – Vol. 59. – P. 279–285.
 19. Dornbusch H.J., Strenger V., Sovinz P., Lackner H., Schwinger W., Kerbl R., Urban C. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders // *Support Care Cancer*. – 2008. – Vol. 16, № 9. – P. 1035–1040.
 20. Downing G., Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 69. – P. 89–95.
 21. Grace E., Mackenzie Turner R. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy // *Clin. Infect. Diseases*. – 2014. – Vol. 59, № 12. – P. 1761–1767.
 22. Himmelfarb J., MacMonagle E., Holbrook D., Toth C. Soluble complement receptor 1 inhibits both complement and granulocyte activation during ex vivo hemodialysis // *J. Lab. Clin. Med.* – 1995. – Vol. 126. – P. 392–400.
 23. Kubatiev A., Rudko I., Ermolenko V. Complement activation and neutrophil aggregation changes during haemodialysis // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1993. – Vol. 13. – P. 293–299.
 24. Lucchi I., Bonucchi D., Acerbi M. A. et al. Improved biocompatibility by modified cellulosis membranes: the case of hemofan // *Artif. organs*. – 1989. – Vol. 13. – P. 417–421.
 25. Makarova P., Galstyan G., Krechetova A. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts) / Abstr. 27th Annual Congress, ESICM LIVES 2014, Barcelona, Spain, 27 September – 1 October 2014 / *Crit. Care*. – 2014.
 26. Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P., Cook D.J., Rubenfeld G., Foster D. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000 // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 1560–1567.
 27. Marshall J. C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 7. – P. 2290–2298.
 28. Maurice M., Nafea D., Sawy M., Soelam R., Youssef S. Usefulness of presepsin (soluble CD14 subtype) as a diagnostic marker of sepsis in Egyptian patients with acute myeloid leukemia // *Am. J. Molec. Biology*. – 2014. – Vol. 4. – P. 169–176.
 29. Mokart D. et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery // *Brit. J. Anaesthesia*. – 2005. – Vol. 94, № 6. – P. 767–773.
 30. Moore L. J., Moore F. A., Todd S. R. et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145, № 7. – P. 695–700.
 31. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury // *BMC Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 14, № 8.
 32. Namas R., Zamora R., Namas R. et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view // *J. Crit. Care*. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 314.
 33. Pierrakos C., Vincent J. L. Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 2–18.
 34. Ramana K. V., Pinnelli V. B. K., Kandi S., Asha G., Jayashankar C. A., Bhanuprakash, Raghavendra D. S., Sanjeev D. Presepsin: a novel and potential diagnostic biomarker for sepsis // *Am. J. Med. Biol. Research*. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 97–100.
 35. Saito J. et al. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study // *J. Anesth.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 174–177.
 36. Schneider H. G., Lam Q. T. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review // *Pathology*. – 2007. – Vol. 39, № 4. – P. 383–390.
 37. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
 - Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, vol. 101, no. 6, pp. 1644–1655.
 16. Carracedo J., Ramirez R., Pintado O. et al. Cell aggregation and apoptosis induced by hemodialysis membranes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995, vol. 6, pp. 1586–1591.
 17. Churpek M.M., Zdravcevic F.J., Winslow C., Howell M.D., Edelson D.P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 192, pp. 958–964.
 18. Descamps-Latscha B., Goldfarb B., Nguyen A.T. et al. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients a randomized prospective study. *Nephron*, 1991, vol. 59, pp. 279–285.
 19. Dornbusch H.J., Strenger V., Sovinz P., Lackner H., Schwinger W., Kerbl R., Urban C. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer*, 2008, vol. 16, no. 9, pp. 1035–1040.
 20. Downing G., Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001, vol. 69, pp. 89–95.
 21. Grace E., Mackenzie Turner R. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin. Infect. Diseases*, 2014, vol. 59, no. 12, pp. 1761–1767.
 22. Himmelfarb J., MacMonagle E., Holbrook D., Toth C. Soluble complement receptor 1 inhibits both complement and granulocyte activation during ex vivo hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1995, vol. 126, pp. 392–400.
 23. Kubatiev A., Rudko I., Ermolenko V. Complement activation and neutrophil aggregation changes during haemodialysis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1993, vol. 13, pp. 293–299.
 24. Lucchi I., Bonucchi D., Acerbi M.A. et al. Improved biocompatibility by modified cellulosis membranes: the case of hemofan. *Artif. Organs*, 1989, vol. 13, pp. 417–421.
 25. Makarova P., Galstyan G., Krechetova A. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts). Abstr. 27th Annual Congress, ESICM LIVES 2014, Barcelona, Spain, 27 September –1 October 2014. *Crit. Care*, 2014.
 26. Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P., Cook D.J., Rubenfeld G., Foster D. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 5, pp. 1560–1567.
 27. Marshall J.C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 7, pp. 2290–2298.
 28. Maurice M., Nafea D., Sawy M., Soelam R., Youssef S. Usefulness of presepsin (soluble CD14 subtype) as a diagnostic marker of sepsis in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Am. J. Molec. Biology*, 2014, vol. 4, pp. 169–176.
 29. Mokart D. et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Brit. J. Anaesthesia*, 2005, vol. 94, no. 6, pp. 767–773.
 30. Moore L.J., Moore F.A., Todd S.R. et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch. Surg.*, 2010, vol. 145, no. 7, pp. 695–700.
 31. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.*, 2014, vol. 14, no. 8.
 32. Namas R., Zamora R., Namas R. et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J. Crit. Care*, 2012, vol. 27, no. 3, pp. 314.
 33. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 2–18.
 34. Ramana K.V., Pinnelli V.B.K., Kandi S., Asha G., Jayashankar C.A., Bhanuprakash, Raghavendra D.S., Sanjeev D. Presepsin: a novel and potential diagnostic biomarker for sepsis. *Am. J. Med. Biol. Research*, 2014, vol. 2, no. 4, pp. 97–100.
 35. Saito J. et al. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J. Anesth.*, 2015, vol. 30, no. 1, pp. 174–177.
 36. Schneider H.G., Lam Q.T. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*, 2007, vol. 39, no. 4, pp. 383–390.
 37. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. (In Russ.)

38. Skroeder N. R., Kjellstrand P., Holmquist B., Nillson U., Jacobson S. H. Increased amounts of C3a and the terminal complement complex at high dialysis blood-flow: the relation with dialysis efficiency // *Nepfron*. – 1996. – Vol. 72. – P. 523–529.
39. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G. Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1996–2003.
40. Wanner G. A. et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients // *Critical care medicine-baltimore*. – 2000. – Vol. 28, № 4. – P. 950–957.
41. Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C., Rogers P. L., Jawad N., Vincent C., Darzi A. W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 223–231.
42. Wojtaszek M. et al. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients // *Anaesthesiol. Int. Ther.* – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 78–82.
38. Skroeder N.R., Kjellstrand P., Holmquist B., Nillson U., Jacobson S.H. Increased amounts of C3a and the terminal complement complex at high dialysis blood-flow: the relation with dialysis efficiency. *Nepfron*, 1996, vol. 72, pp. 523-529.
39. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G. Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. 1996-2003.
40. Wanner G.A. et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Critical Care Medicine-Baltimore*, 2000, vol. 28, no. 4, pp. 950-957.
41. Warren O.J., Smith A. J., Alexiou C., Rogers P.L., Jawad N., Vincent C., Darzi A.W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2009, vol. 23, no. 2, pp. 223-231.
42. Wojtaszek M. et al. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients. *Anaesthesiol. Int. Ther.*, 2014, vol. 46, no. 2, pp. 78-82.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Афанасьев Алексей Андреевич

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии № 1 научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: alex-txf@mail.ru

Малинина Дарья Анатольевна

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии, врач анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии и реанимации № 7
научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: Daryamalinina1105@gmail.com

Колчанова Валерия Николаевна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации № 2 научно-клинического
центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: Phogu@rambler.ru

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заместитель
руководителя научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, заместитель главного врача универси-
тетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
руководитель научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

Тел.: 8 (812) 338–71–66.

E-mail: polushinyus@1spbgtmu.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022

Aleksey A. Afanasiev

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 1
of Research Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care.

E-mail: alex-txf@mail.ru

Darya A. Malinina

Resident of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Unit no. 7
of Research Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care.

E-mail: Daryamalinina1105@gmail.com

Valeria N. Kolchanova

Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care
Unit no. 2 of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care.

E-mail: Phogu@rambler.ru

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Head of Anesthesiology
and Intensive Care Research Clinical Center,
Deputy Chief Doctor of University Clinic
in Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor, Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head
of Anesthesiology and Intensive Care Research Clinical Center.

Phone: +7 (812) 338-71-66.

E-mail: polushinyus@1spbgtmu.ru

Ковальчук Юрий Павлович

*кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
клиники по лабораторной диагностике.*

E-mail: kjp@1spbgmu.ru

Yury P. Kovalchuk

*Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Doctor in Laboratory Diagnostics.*

E-mail: kjp@1spbgmu.ru