

## СЕПСИС И ТЕРАГНОСТИКА. НА ПУТИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

В. А. Руднов<sup>1</sup>, В. В. Кулабухов<sup>2</sup>

## SEPSIS AND TERAGNOSTICS. ON THE WAY TO PERSONIFIED MEDICINE

V. A. Rudnov<sup>1</sup>, V. V. Kulabukhov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, RF

<sup>2</sup>A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, RF

Пациенты с сепсисом представляют собой крайне гетерогенную группу по особенностям эндогенного ответа на инфекцию. Выполнен анализ целесообразности использования основополагающих принципов терагностики при ведении пациентов с сепсисом. Рассмотрение позитивных примеров ведения пациентов с сепсисом с позиций стратегии «диагностический тест → терапия» указывает на необходимость внедрения в клиническую практику отдельных элементов терагностики и определяет направление дальнейших исследований. С помощью использования определённых молекулярных и инструментальных диагностических тестов возможны подбор целенаправленной терапии для отдельных популяций пациентов, контроль реакции на проводимое лечение, повышение эффективности и безопасности применения лекарственных средств, а также экономия материальных средств. Логика терагностики должна быть одной из перспективных составляющих развития медицины критических состояний в целом, а не только сепсиса.

*Ключевые слова:* сепсис, терагностика.

Patients with sepsis are an extremely heterogeneous group in terms of characteristics of autogenous response to infectious matter. The analysis is carried out for the employment feasibility of the teragnostics fundamentals in management of patients with sepsis. Consideration of the positive examples of patients with sepsis management from the standpoint of the “medical test → therapy” strategy requires the introduction into clinical practice of the teragnostics individual elements and determines the direction of future research. Using of the specific molecular and instrumental medical tests makes it possible to select the targeted therapy for individual populations of patients, to monitor the response to the provided treatment, to increase the efficiency and drug use safety, as well as to save the material resources. The teragnostics logic should be one of the most promising components of the critical care medicine development as a whole and not only that of sepsis.

*Key words:* sepsis, teragnostics.

*«Важнее знать то, какой человек болен, чем то, чем он болен».*  
Гиппократ

Анализ результатов проспективных, рандомизированных, клинических исследований (ПРКИ) у пациентов с сепсисом, выполненный группой J-L. Vincent et al. в 2008 г., позволил заключить, что польза от вмешательства была доказана лишь в трёх из них, вред – в двух, а в остальных случаях получен «нулевой результат», когда не установлено никакого его влияния на течение патологического процесса [28]. Совсем недавно известный канадский хирург J. Marshall, рассмотревший в том же ракурсе данные более ста исследований, пришёл к аналогичным выводам [24]. Между тем следует отметить, что и выде-

ление трёх препаратов как потенциально полезных на сегодня подвержено серьёзным сомнениям со стороны экспертов Surviving Sepsis Campaign (SSC). В первую очередь, это касается активированного протеина С и внутривенных иммуноглобулинов, а назначение гидрокортизона рекомендуется лишь при рефрактерном септическом шоке [11]. В целом оба автора в обсуждении сложившейся ситуации солидаризируются с гипотезой R. Bone, предполагавшей многовариантность реакций медиаторного ответа и сложность детализации статуса при системной воспалительной реакции (СВР) у конкретного

пациента в конкретный момент времени при его одинаковом клиническом профиле [4]. Действительно, в дальнейшем J. Kellum et al. показали, что различные соотношения между IL-6 и IL-10 в системном кровотоке определяют прогноз исхода с разницей 40% [17]. И если принять во внимание участие нескольких сотен медиаторов в реализации СВР, то становится очевидным, что все возможные соотношения между ними просчитать не представляется реальным, а данная клиническая ситуация может рассматриваться уже с позиций теории хаоса. Самые последние исследования доказывают, что особенности реакции макроорганизма на инфекцию являются генетически детерминированными и для более надёжного определения подходов к терапии должен проводиться геномный анализ [18–19, 44]. Существующая гетерогенность пациентов с сепсисом служит основанием для поиска подходов, аргументирующих дифференцированный подход к терапии как в исходном состоянии, так и на различных фазах патологического процесса у конкретного больного.

В этих условиях представляется необходимым выполнение анализа целесообразности использования основополагающих принципов терагности при ведении пациентов с сепсисом.

**Терагностика.** Терагностика является стратегией ведения больных, в основу которой положена максимально тесная взаимосвязь терапии с диагностикой (Diagnostic + Therapy – Theragnostic). Полагают, что само понятие терагности было предложено в США J. Funkhouser в 1998 г. для описания индивидуализированного подхода при курации больных с сердечно-сосудистой патологией, позволяющего более надёжным образом комбинировать диагностику и выбор терапии [19].

Её краеугольным камнем является диагностический тест, помогающий идентифицировать среди пациентов с конкретной нозологией субпопуляцию лиц, в наибольшей степени подверженных проявлению позитивного или негативного эффекта от фармакологического средства, что в результате обеспечивает возможность проведения целенаправленной лекарственной терапии. В качестве фундаментальных основ и молекулярных инструментов, необходимых для разработки диагностических тестов и дальнейшего поиска информационных белков, определяют биоинформатику, функциональную геномику, фармакогеномику и протеомику. Таким образом, терагностика включает широкий круг вопросов, прежде всего персонализированной медицины, где посредством молекулярной визуализации подбирается целенаправленная терапия с адекватным соотношением риск/польза для отдельных субпопуляций пациентов. Одной из задач терагности является контроль реакции на лечение с целью повышения эффективности и безопасности применения лекарственного средства. Более того, терагностика позволяет избежать проведения ненужного лечения

пациентов, для которых терапия не подходит, приводя, помимо снижения потенциального вреда, к значительной экономии денежных средств. Предполагают, что, наряду с обозначенными клиническими достоинствами, терагностика может изменить и обычную модель бизнеса фармацевтических компаний, переориентируя его от классического блокбастера к созданию и выпуску средств целенаправленной терапии [40]. В настоящее время наиболее ощутимые практические шаги в реализации логики терагности были сделаны в области онкологии [23].

Впервые на целесообразность применения методологии терагности в медицине критических состояний обратила внимание группа немецких специалистов из университета Йены и чуть позднее французских – из госпиталя Cochin [29, 43]. Практически одновременно началась «примерка» данной стратегии для ведения пациентов с сепсисом [6]. В настоящее время всё большее значение справедливо придаётся геномному анализу в качестве диагностического аппарата терагности [18–19]. В нашей стране в одном из первых в мире совместном исследовании НИИ общей реаниматологии и Института общей генетики выявлена панель генетических маркёров, ассоциированная с повышенным риском развития как внебольничной, так и госпитальной пневмонии (комбинация полиморфных вариантов гена детоксикации ксенобиотиков – CYP1A1 и интерлейкинов – ИЛ-6). Генетические факторы играли также весомую роль и в детерминации ответа и на используемые в терапии лекарственные средства [1].

Тем не менее в рамках данной статьи, формулируя концепцию ведения больных сепсисом с позиций терагности, хотелось бы ограничиться лишь доступными для практики настоящего времени диагностическими молекулярными тестами, а в выборе терапии – зарегистрированным в РФ лекарственными средствами и аппаратными технологиями. Создавая алгоритм действий врача на основе конкретного лабораторного теста, исходили как из данных литературы, так и собственного опыта. Мы, безусловно, не исключаем дискуссионности выдвинутых отдельных положений и рассматриваем предложенную логику в качестве некой основы для дальнейшего развития и совершенствования.

#### Диагностика сепсиса и выбор антибактериальной терапии

**Клиническая ситуация.** Пациенты с клинико-лабораторными признаками СВР различной степени тяжести без очевидной клинической манифестации инфекционного очага.

**Диагностический тест.** Определение содержания в крови прокальцитонина (ПКТ) или комбинации биомаркёров (ПКТ + С-реактивный протеин) с целью идентификации популяции пациентов с СВР инфекционной природы – сепсисом.

**Терапия.** Эмпирическое назначение антибиотиков в соответствии с правилами дезэскалационной терапии; расширение методов диагностики, направленных на поиск очага инфекции.

**Обоснование.** Необходимо отметить, что единой, общепринятой диагностической точки ПКТ, указывающей на развитие сепсиса, не существует. Однако, как следует из большинства исследований, в качестве ориентира для принятия решения следует ориентироваться на значение выше 1,0 нг/мл [13–14, 41]. Результаты метаанализа C. Wacker et al. показывают, что чувствительность и специфичность в диагностике сепсиса по уровню ПКТ почти достигают отметки в 80%, составляя в среднем 77 и 79% соответственно [41]. В Клинических рекомендациях экспертов SSC-2012 отмечается, что низкое содержание ПКТ (менее 0,5 нг/мл) у лиц с СВР с высокой степенью надёжности указывает на отсутствие сепсиса [11]. С-реактивный протеин в целом обладает более низкой положительной предиктивной диагностической способностью по сравнению с ПКТ – 47% против 68%, а его оптимальные диагностические значения находятся в диапазоне 79–88 мг/л. Показано некоторое повышение надёжности диагноза нозокомиального сепсиса при одновременном учёте содержания ПКТ и С-реактивного протеина и температуры тела [32]. Полагаем, что в настоящее время вводить в качестве приоритетного теста диагностики пресепсин пока преждевременно. Если в первом сравнительном исследовании, выполненном в Японии, показано преимущество пресепсина перед ПКТ в отношении его диагностической ценности, то в последующих – информационная ценность оказалась сравнимой или было продемонстрировано обратное [35, 38]. Более того, непонятно, как будет изменяться его уровень после травмы, включая оперативные вмешательства, при вирусных инфекциях, туберкулёзе, системных заболеваниях соединительной ткани, нейтропенической лихорадке и ряде других клинических ситуаций. Настораживает то обстоятельство, что различные исследователи дают крайне широкий диапазон диагностической точки отсечения (cut-off) при идентификации сепсиса – от 362 (249–745) до 2 866 (1 579–4 154) пг/мл [5, 35, 38]. В результате пока не ясно, на какую же цифру ориентироваться для принятия решения в клинической практике.

**Клиническая ситуация.** Пациенты с сепсисом и положительной гемокультурой.

**Диагностический тест.** Идентификация бактерий на основе определения масс-спектра бактериальных белков (прямое белковое профилирование) из флакона с положительной гемокультурой. MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight) масс-спектрометрия – аналитический метод измерения массы молекул анализируемого вещества. Посредством сопоставления масс-спектра выявленного белка с базой данных микроорганизмов выполняется диагностика этиологии сепсиса.

**Терапия.** Раннее начало этиотропного лечения в соответствии с обнаруженным возбудителем.

**Обоснование.** MALDI – TOF позволяет выполнять более быструю детекцию возбудителя в крови с установлением его родовой и видовой принадлежности и начать адекватную антибактериальную терапию (АБТ) в течение 24 ч [10, 39].

**Диагностический тест.** Verigene system Gram – Negative Blood Culture (GN – BC). Идентификация бактерий на основе определения последовательностей нуклеиновых кислот из флакона с положительной гемокультурой и генов, детерминирующих резистентность к антибиотикам.

**Терапия.** Раннее начало адекватной этиотропной терапии сепсиса.

**Обоснование.** Verigene system (GN – BC) в отличие от MALDI – TOF технологии может диагностировать полимикробноз и бактерии с генами-детерминантами резистентности к антибиотикам, что ускоряет и повышает надёжность выбора препарата. Время на выполнение анализа составляет 2 ч [37].

**Клиническая ситуация.** Пациенты с сепсисом и MRSA (метициллинрезистентный *S. aureus*) бактериемией.

**Диагностический тест.** Определение минимально-подавляющей концентрации (МПК) ванкомицина к MRSA с помощью E-теста.

**Терапия.** Выбор оптимального антибиотика для лечения сепсиса, связанного с MRSA. При МПК менее 1 мкг/мл возможно использование ванкомицина, а в случае МПК > 1 мкг/мл необходимо отдать предпочтение даптомицину.

**Обоснование.** МПК является важным параметром, влияющим на выбор оптимального антибиотика, отражающим активность препарата в отношении патогена. В частности, при терапии стафилококкового сепсиса, связанного с метициллинрезистентными бактериями, ванкомицином, при МПК, указывающей на формальную чувствительность ванкомицина, но всё-таки превышающей 1 мкг/мл, летальность в 2 раза превышает таковую в сравнении с назначением даптомицина [15, 27]. Вероятно, в дальнейшем с этих позиций может быть рассмотрена и эффективность других препаратов, в частности совсем недавно зарегистрированного телаванцина.

#### Длительность антибактериальной терапии

Определение оптимальной длительности АБТ является крайне важным не только с позиций клинического исхода, снижения риска побочных реакций и необоснованных материальных затрат, но, что не менее значимо, – индукции роста резистентности возбудителей, циркулирующих в конкретном стационаре. С этой целью в качестве важного подспорья практикующим врачам следует рассматривать ПКТ.

**Диагностический тест.** Оценка динамики содержания ПКТ в крови в процессе проведения АБТ.

**Терапия.** Остановка АБТ при клинической позитивной динамике и снижении содержания ПКТ на 90% от его исходных значений или до уровня в 1–4 нг/мл.

**Обоснование.** Главный аргумент – наличие достаточного количества исследований, включая метаанализ, указывающих на сравнимую клиническую эффективность в случае остановки АБТ при ориентации на динамику ПКТ в крови [30]. Данная стратегия позволяет сократить длительность АБТ у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком на 2–3 дня по сравнению с контролем без ущерба для пациента. Использовать ПКТ для определения продолжительности АБТ рекомендовано и экспертами SSC-2012 [11]. Между тем необходимо отметить, что общепринятого значения уровня ПКТ, указывающего на возможность остановки АБТ, не определено. Рекомендуемые значения ПКТ варьируют от 0,25 до 4 нг/мл. Полагаем, что в дополнение к клиническим признакам, отражающим течение сепсиса, значение которых приоритетно, прежде всего важна динамика содержания биомаркера в крови конкретного пациента. Очевидно, что кинетика ПКТ, как и любой эндогенной субстанции, в условиях патологии может отличаться у различных больных и, как минимум, будет определяться реактивностью макроорганизма, этиологией инфекции, локализацией очага и состоянием функции почек.

### Назначение адъювантной терапии

В свете уже приведённых фактов о результатах ПРКИ при сепсисе стал очевидным факт, что современные критерии диагностики сепсиса и его существующее подразделение по тяжести зачастую не позволяют аргументировать включение адъювантов или дополнительных методов в комплекс лечения и индивидуализировать терапию. В этой связи, анализируя их итоги, попытались распространить логику терагностики по выделению групп больных с наиболее вероятным позитивным ответом на включение в комплекс терапии определённых фармакологических средств. В этом отношении посчитали возможным ориентироваться не только на присутствие определённых молекулярных маркеров, но и на тестирующие воздействия или количественные значения некоторых гомеостатических параметров.

### Глюкокортикостероиды

**Диагностический тест.** Инфузия в течение 2 сут гидрокортизона со скоростью 10 мг/ч или дробное введение по 50 мг 4 раза в сутки с оценкой ответа по потребности в норадреналине у пациентов с септическим шоком. В качестве основного клинического показания следует рассматривать потребность во введении норадреналина в дозах, превыша-

ющих  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 12 ч от развития шока. О положительном ответе заключают при снижении скорости введения норадреналина в течение 2 сут на 50% от исходного.

**Терапия.** Введение гидрокортизона в дозе 200–300 мг/сут в том или ином режиме (круглосуточная инфузия или болюс) на протяжении 3–5 дней после получения позитивного ответа.

**Обоснование.** Применение глюкокортикостероидов (ГКС) при септическом шоке имеет весомую патофизиологическую аргументацию. При прогрессирующем системном воспалении, возникшем в результате тяжёлой травмы или инфекции, сопровождающемся развитием органных нарушений, ГКС пытаются ограничить его деструктивное влияние с помощью их геномных (воздействие на геном) и негеномных эффектов. Известно, что у части пациентов с септическим шоком может преобладать блокада ГКС-рецепторов. В этой ситуации логично использование тестирующего воздействия, позволяющего оценить состояние ГКС-рецепторов и возможность реализации потенциально полезного эффекта от их подключения к терапии. По сути дела, наша позиция совпадает с предложением P. Marik, который полагает, что решение о необходимости добавления ГКС в варианте гидрокортизона 200 мг/сут должно приниматься индивидуально для каждого пациента, учитывая соотношение риск/польза [26]. Представляется, что при таком подходе будет снижаться вероятность возникновения нежелательных лекарственных явлений от применения ГКС.

Предложения по использованию теста с адренокортикотропным гормоном не получили экспертной поддержки в силу как недостаточной обоснованности, так и нереальности внедрения в повсеместную рутинную практику [11]. Оптимизацию гемодинамических характеристик под влиянием низких доз связывают с задержкой натрия и воды, восстановлением чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов к катехоламинам. Доказано, что спустя несколько дней наступает репрессия генов, кодирующих iNOS, со снижением содержания монооксида азота. У пациентов с септическим шоком уже через час после назначения ГКС имело место увеличение числа функционирующих капилляров и тканевой перфузии [2, 38]. Отмеченные эффекты ГКС на клеточном уровне имели и клиническую значимость, которая выражалась в более быстром регрессе синдрома полиорганной недостаточности в целом и таких его составляющих, как шок, острая дыхательная недостаточность, почечная и печёночная дисфункции [2, 3, 33].

### Иммуноглобулины

**Диагностический тест.** Определение наличия в крови липополисахарида (ЛПС) у пациентов с септическим шоком с помощью люмулюс-теста.

**Терапия.** Внутривенное введение IgGAM начиная с 1-х сут от развития шока по 5 мл/кг три дня подряд.

**Обоснование.** Известно, что у пациентов с тяжёлым грамотрицательным сепсисом и шоком эндотоксин в крови выявляется не во всех случаях. I. Shedel, скринировав по этому признаку пациентов для назначения IgGAM (пентаглобина), продемонстрировал впечатляющее различие в летальности в основной и контрольной группах – 4 и 32% [34]. Более современный подход определения уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – EAA) был предложен канадской компанией Spectral Diagnostics [31], в экспериментальных исследованиях было выявлено, что повышение уровня активности эндотоксина *in vitro* соответствует увеличению концентрации ЛПС в крови. Так, при значении EAA до 0,39 ед. концентрация эндотоксина достаточно низка и составляет около 100 пг/мл, тогда как при EAA в интервале 0,6–1,0 концентрация эндотоксина возрастает до 8 000 пг/мл [25]. Появление новой технологии определения активности эндотоксина создаёт предпосылки апробации и этого пути для принятия решения о проведении заместительной иммунотерапии.

### Антитромбин-III

**Диагностический тест.** Определение развития явного ДВС-синдрома по критериям ISTH.

**Терапия.** Внутривенное введение АТ-III 30 тыс. ед. в течение 4 сут подряд.

**Обоснование.** Эффективность препарата не удалось доказать в многоцентровом, контролируемом, рандомизированном исследовании, где использовали введение высоких доз АТ-III – Kybersept и в которое были включены 2 314 больных сепсисом [42]. Не получено различия в летальности в группе АТ-III и плацебо ни на 28-й, ни на 56-й, ни на 90-й день от начала терапии. Эффект от АТ-III был обнаружен только при дальнейшем субпопуляционном анализе.

В связи с тем, что противовоспалительное действие АТ-III нейтрализуется при его совместном использовании с гепарином, результаты пересмотрели, выделив из группы леченных АТ-III и плацебо больных, не получавших гепарин. В итоге анализа установили, что 90-дневная летальность была ниже при лечении АТ-III, чем плацебо – 44,9% против 52,5% ( $p = 0,03$ ), тогда как у больных, получавших гепарин, не установлено влияния АТ-III на исход [16]. Однако оказалось, что имела значение и структура органно-системной дисфункции пациентов с сепсисом. Среди 229 больных с сепсисом и ДВС-синдромом, согласно критериям ISTH, в терапии которых использовали АТ-III, не получавших гепарин, 28-дневная летальность составила 25,4%, в то время как в группе плацебо – 40% ( $p = 0,024$ )

[20]. Таким образом, именно эта популяция больных с сепсисом должна рассматриваться для таргетной терапии АТ-III.

### Гепарины

Согласно Клиническим рекомендациям SSC-2012 назначение гепарина с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) показано всем пациентам с сепсисом и септическим шоком, для чего рекомендуется введение как нефракционированного (НФГ), так и низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

**Диагностический тест.** Определение клиренса креатинина.

**Терапия.** При снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин рекомендуется применение дальтепарина или НФГ.

**Обоснование.** Логика терагностики предполагает, наряду с выделением пациентов, позитивно отвечающих на избранное фармсредство, и категорию лиц с повышенным риском осложнений, возникающих в ходе терапии. Наиболее грозным из осложнений для критических больных с сепсисом на фоне применения гепаринов является кровотечение. Оказалось, что наиболее значимым предиктором высокого риска геморрагических осложнений является клиренс креатинина. В то же время снижение дозы сопряжено с риском увеличения ТЭО. В этих условиях необходим выбор препарата, не обладающего кумуляцией при остром повреждении почек. Оказалось, что наименьшим кумулятивным эффектом обладают дальтепарин и НФГ [11, 36]. По этой причине в новую версию рекомендаций SSC-2012 и была внесена соответствующая поправка.

### Сорбция липополисахарида

Подходы терагностики сегодня апробируются в полномасштабных клинических исследованиях, проводимых в США и Канаде, применительно и к такой технологии, как ЛПС-сорбция. Наличие определённого положительного опыта в России послужило побудительным мотивом для изложения складывающейся ситуации.

**Диагностический тест.** Определение уровня активности эндотоксина в крови (Endotoxin Activity Assay – EAA) у пациентов с эндотоксinemией и септическим шоком.

**Терапия.** При EAA более 0,6 ед. выполнение 1–2-кратной сорбции ЛПС на специальных колонках, элиминирующих эндотоксин из крови (Alteco-адсорбер, картриджи Toxamuxin<sup>TM</sup> и т. п.), в течение 1-х сут от развития шока.

**Обоснование.** Эндотоксин – компонент стенки грамотрицательных бактерий – играет важную роль как триггер врождённого иммунного ответа. Роль ЛПС в инициации СВР и органно-системных

расстройств убедительно доказана. В первом систематическом обзоре D. Cruz et al., включивших 16 контролируемых исследований (9 рандомизированных), 15 из которых были выполнены в Японии, показано, что гемоперфузия на полимиксине В сопровождается повышением уровня артериального давления, коэффициента оксигенации, уменьшением потребности в катехоламинах и снижением риска смерти – RR – 0,53 (0,43–0,65). Вместе с тем авторы систематического обзора оценили эти исследования как имеющие субоптимальное качество [8].

Чуть позднее D. Cruz et al. продемонстрировали аналогичные результаты в собственном исследовании на группе пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком [9]. Экспериментальные и клинические работы по исследованию эффективности применения Altexo-адсорбера при моделировании сепсиса у животных, проведённые в Швеции, также показали достоверное снижение концентрации в крови ЛПС, медиаторов воспаления и улучшение показателей гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса.

В клинической практике своевременное использование селективной сорбции ЛПС у пациентов с грамотрицательным септическим шоком приводит к стабилизации гемодинамики, раннему отказу от вазопрессоров и кардиотоников, нередко предотвращает прогрессирование органной дисфункции [22]. Тем не менее, принимая во внимание современные тенденции по первоочередной оценке новых технологий у больных в наиболее тяжёлом состоянии, было решено сконцентрировать внимание на пациентах с септическим шоком и высокой активностью эндотоксина. Построению дизайна способствовали результаты исследования D. Klein et al., в котором среди 53 пациентов с септическим шоком была выявлена взаимосвязь между ЕАА и летальностью: 16% при значении ЕАА менее 0,4, и 34% при ЕАА в интервале 0,4–0,59, тогда как при уровне активности эндотоксина более 0,6 летальность возрастала до 50% [21]. К сожалению, тест ЕАА, несмотря на удовлетворительную чувствительность – 85,3%, обладает низкой специфичностью – 44%, что ограничивает его применение в качестве надёжного биомаркера эндотоксемии [25]. С позиций терагности необходим поиск дополнительных биомаркеров, позволяющих надёжно стратифицировать пациентов для принятия решения о проведении сорбции ЛПС.

### Заключение

Идея персонализированной медицины, ставящая в центр внимания конкретного больного со всеми его особенностями, не нова. На неё опирались ещё российские классики XIX в. – М. Я. Мудров и Н. И. Пирогов. «Врач лечит не болезнь, а больного...» Что же нового в терагностике? Новое на оче-

реднем витке спирали научного познания заключается в индивидуализации лечения не только на основании анамнеза и клинических признаков, но с позиций не видимых глазом особенностей патологического процесса у конкретного пациента, отражением которого может быть динамика определённых молекулярных субстанций или изменения на уровне генома. Пациенты с сепсисом представляют собой крайне гетерогенную группу по клиническим и патофизиологическим проявлениям эндогенного ответа на инфекцию. Кроме того, при сепсисе, как стало понятно, неоднородной по своим свойствам является и популяция возбудителя. Между тем настоящий уровень знаний не позволяет нам пока приступить к построению полноценной персонализированной терапии, основанной исключительно на протеомике и геномике.

Нами предпринята попытка осторожного рассмотрения позитивных примеров ведения пациентов с сепсисом или подозрением на данный патологический процесс с позиций стратегии «диагностический тест → терапия», которые доказывают целесообразность более широкого внедрения в практику подходов терагности, уделения приоритетного внимания данному направлению в проводимых научных исследованиях. Уже сейчас с помощью использования определённых молекулярных и инструментальных диагностических тестов возможен более обоснованный подбор целенаправленной и в определённой степени персонализированной терапии, контроль реакции на проводимое лечение, повышение эффективности и безопасности применения лекарственных средств, а также в некоторых случаях экономии материальных затрат.

Мы полагаем, что логика терагности должна быть, безусловно, одной из перспективных составляющих развития медицины критических состояний в целом, а не только сепсиса.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Руднов Владимир Александрович**

*ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»,*

*доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии,*

*620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, д. 3.*

*Тел.: 8 (343) 266–95–06.*

*E-mail: vrudnov@mail.ru*

**Кулабухов Владимир Витальевич**

*ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского», кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации,*

*115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.*

*E-mail: v.kulabukhov@gmail.com*

## Литература

1. Мороз В. В., Смелая Т. В., Голубев А. М. и др. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике // *Общ. реаниматол.* – 2012. – VIII. – № 4. – С. 4–12.
2. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.-E. et al. Corticosteroids in treatment severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 22. – P. 2362–2375.
3. Annane D. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians // *Ann. Intens. Care.* – 2011. – Vol. 1. – P. 7–13.
4. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 31. – P. 1125–1128.
5. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D. et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 507.
6. Claus R., Otto G. P., Deigner H.-P. et al. Approaching clinical reality: markers for monitoring systemic inflammation and sepsis // *Curr. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 10. – P. 227–235.
7. Chrousos G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1351–1362.
8. Cruz D., Perazella M., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. R47.
9. Cruz D., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. The EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 2445–2452.
10. Croxatto A., Prod'homme G., Greub G. Application of MALDI-TOF MS in clinical diagnostic microbiology // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 36. – P. 380–407.
11. Dellinger R. P., Levy M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, Suppl. 2. – P. 580–637.
12. Endo S. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* – 2012. – Vol. 18, № 6. – P. 891–897.
13. Gendrel D., Raymond J., Cost J. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18. – P. 875–888.
14. Harbarth S., Holockova K., Froidevaux C. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 396–402.
15. van Hal S., Lodise T., Paterson D. The clinical significance of vancomycin MIC in *S. aureus*: systematic review and meta-analysis // *CID.* – 2012. – Vol. 54. – P. 755–771.
16. Hoffmann J., Wiedermann C., Juers M. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 95, № 5. – P. 850–856.
17. Kellum J., Kong L., Fink M. et al. Understanding the inflammatory cytokin response in pneumonia and sepsis // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1655–1663.
18. Kotz K., Xiao W., Miller-Graziano C. et al. Inflammation and the host response to injury collaborative research program. Clinical microfluidics for neutrophil genomics and proteomics // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1042–1047.
19. Kelkar S. S., Reineke T. M. Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1879–1903.
20. Kienast J., Juers M., Wiedermann C. Treatment effects of high dose antithrombin without concomitant heparin with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 90–97.
21. Klein D., Derzko A., Foster D. et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients // *Shock.* – 2007. – Vol. 28. – P. 524–529.
22. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52, № 7. – P. 1024–1025.
23. Lichtner R. B. Estrogen/EGF receptor interaction in breast cancer: rational for new therapeutic combination strategies // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 57. – P. 447–451.
24. Marshall J. Why have clinical trials in sepsis failed? // *Trends. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 95–203.
25. Marshall J., Foster D., Vincent J.-L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P. 527–534.
26. Marik P. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. 158.
27. Moor C. L., Osaki-Kiyan P., Haque N. et al. Daptomycin vs. Vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study // *CID.* – 2012. – Vol. 54. – P. 51–59.
28. Ospina-Tascón G., Büchele G., Vincent J.-L. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: Doomed to fail? // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 1311–1322.
29. Pene F., Courtine E., Cariou A. et al. Toward theragnostics // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 50–58.
30. Prkno A., Wacker C., Brunkhorst F. et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. R291.
31. Romaschin A., Harris D., Ribeiro M. et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil-dependent chemiluminescence // *J. Immunol. Methods.* – 1998. – Vol. 212. – P. 169–185.
32. Robrique L., Sejourne C., Kipnis E. et al. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive value for diagnosis of intensive care-acquired infections // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 159.
33. Sligl W., Miner D. A., Sundurr S. et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis // *CID* – 2009. – Vol. 49. – P. 93–101.
34. Shedel I., Dreilhausen U., Nentwig B. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol. 19. – P. 1104–1113.
35. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin measurement as marker for diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of SIRS // 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 764–769.
36. Schmid P., Fischer A., Willemin W. Low-molecular weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. Wkly.* – 2009. – Vol. 139. – P. 438–452.
37. Tojo M., Fujita T., Aino Y. et al. Evaluation of an automated rapid diagnostic assay for detection of gram-negative bacteria and their drug-resistance genes in positive blood cultures // *Plos One.* – 2014. – Vol. 9. – ID e07315.
38. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in emergency department: a multicenter prospective study // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. R168.
39. Vlek A., Bonten M., Boel E. Direct matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass-spectrometry improve appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia // *Plos One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e32589.
40. Warner S. Diagnostic + Therapy = Theragnostic // *Scientist.* – 2004. – Vol. 18. – P. 38–39.
41. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Inf. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 426–435.
42. Warren B., Eid A., Singer P. et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 1869–1878.
43. Winning J., Claus R., Huse R. et al. Molecular biology on ICU // *Minerva anestesiol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 255–267.
44. Wong H., Cvijanovich N., Allen G. et al. Validation of a gene expression-based subclassification strategy for pediatric septic shock // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 2511–2517.
45. Wong H., Cvijanovich N., Anas N. et al. Developing a clinical feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191. – P. 309–315.

## References

1. Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M. et al. Genetics and medicine of critical states: from theory to practice. *Obshch. Reanimatol.*, 2012, VIII, no. 4, pp. 4-12. (In Russ.)
2. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.-E. et al. Corticosteroids in treatment severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review. *JAMA*, 2009, vol. 301, no. 22, pp. 2362-2375.
3. Annane D. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians. *Ann. Intens. Care*, 2011, vol. 1, pp. 7-13.
4. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 31, pp. 1125-1128.
5. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D. et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 507.
6. Claus R., Otto G.P., Deigner H.P. et al. Approaching clinical reality: markers for monitoring systemic inflammation and sepsis. *Curr. Mol. Med.*, 2010, vol. 10, pp. 227-235.
7. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, pp. 1351-1362.
8. Cruz D., Perazella M., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*, 2007, vol. 11, pp. R47.
9. Cruz D., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. The EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 2445-2452.
10. Crozatto A., Prod'homme G., Greub G. Application of MALDI-TOF MS in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 36, pp. 380-407.
11. Dellinger R.P., Levy M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, suppl. 2, pp. 580-637.
12. Endo S. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.*, 2012, vol. 18, no. 6, pp. 891-897.
13. Gendrel D., Raymond J., Cost J. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, vol. 18, pp. 875-818.
14. Harbarth S., Holockova K., Froidevaux C. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, pp. 396-402.
15. van Hal S., Lodise T., Paterson D. The clinical significance of vancomycin MIC in *S. aureus*: a systematic review and meta-analysis. *CID*, 2012, vol. 54, pp. 755-771.
16. Hoffmann J., Wiedermann C., Juers M. Benefit/risk profile of high-dose anti-thrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb. Haemost.*, 2006, vol. 95, no. 5, pp. 850-856.
17. Kellum J., Kong L., Fink M. et al. Understanding the inflammatory cytokin response in pneumonia and sepsis. *Arch. Intern. Med.*, 2007, vol. 167, pp. 1655-1663.
18. Kotz K., Xiao W., Miller-Graziano C. et al. Inflammation and the host response to injury collaborative research program. Clinical microfluidics for neutrophil genomics and proteomics. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, pp. 1042-1047.
19. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug. Chem.*, 2011, vol. 22, pp. 1879-1903.
20. Kienast J., Juers M., Wiedermann C. Treatment effects of high dose antithrombin without concomitant heparin with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, vol. 4, pp. 90-97.
21. Klein D., Derzko A., Foster D. et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. *Shock*, 2007, vol. 28, pp. 524-529.
22. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2008, vol. 52, no. 7, pp. 1024-1025.
23. Lichtner R.B. Estrogen/EGF receptor interaction in breast cancer: rational for new therapeutic combination strategies. *Biomed. Pharmacother.*, 2006, vol. 57, pp. 447-451.
24. Marshall J. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends. Mol. Med.*, 2014, vol. 20, no. 4, pp. 95-203.
25. Marshall J., Foster D., Vincent J.L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, pp. 527-534.
26. Marik P. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. 158.
27. Moor C.L., Osaki-Kiyari P., Haque N. et al. Daptomycin vs Vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *CID*, 2012, vol. 54, pp. 51-59.
28. Ospina-Tascón G., Büchele G., Vincent J.L. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: Doomed to fail? *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, pp. 1311-1322.
29. Pene F., Courtine E., Cariou A. et al. Toward theragnostics. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 1, pp. 50-58.
30. Prkno A., Wacker C., Brunkhorst F. et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, pp. R291.
31. Romaschin A., Harris D., Ribeiro M. et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil-dependent chemiluminescence. *J. Immunol. Methods*, 1998, vol. 212, pp. 169-185.
32. Robrique L., Sejourne C., Kipnis E. et al. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive value for diagnosis of intensive care-acquired infections. *BMC Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, pp. 159.
33. Sligl W., Miner D.A., Sundurr S. et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *CID*, 2009, vol. 49, pp. 93-101.
34. Shedel I., Dreilhausen U., Nentwig B. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit. Care Med.*, 1991, vol. 19, pp. 1104-1113.
35. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin measurement as marker for diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of SIRS. 2011, vol. 17, no. 6, pp. 764-769.
36. Schmid P., Fischer A., Wullemmin W. Low-molecular weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med. Wkly*, 2009, vol. 139, pp. 438-452.
37. Tojo M., Fujita T., Aino Y. et al. Evaluation of an automated rapid diagnostic assay for detection of gram-negative bacteria and their drug-resistance genes in positive blood cultures. *PLoS One*, 2014, vol. 9, ID e07315.
38. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in emergency department: a multicenter prospective study. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, pp. R168.
39. Vlek A., Bonten M., Boel E. Direct matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass-spectrometry improve appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *PLoS One*, 2012, vol. 7, pp. e32589.
40. Warner S. Diagnostic + Therapy = Theragnostic. *Scientist*, 2004, vol. 18, pp. 38-39.
41. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Inf. Dis.*, 2013, vol. 13, pp. 426-435.
42. Warren B., Eid A., Singer P. et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, vol. 286, pp. 1869-1878.
43. Winning J., Claus R., Huse R. et al. Molecular biology on ICU. *Minerva Anesthesiol.*, 2006, vol. 72, pp. 255-267.
44. Wong H., Cvijanovich N., Allen G. et al. Validation of a gene expression-based subclassification strategy for pediatric septic shock. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 39, pp. 2511-2517.
45. Wong H., Cvijanovich N., Anas N. et al. Developing a clinical feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, pp. 309-315.