

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ХОЛЕСТЕРИНА КАК ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ СЕПСИСА

Ю. Г. Никифорова, С. А. Точило, А. В. Марочков

COMPARATIVE EFFICIENCY OF INFORMATIVENESS OF TESTING FOR PROCALCITONIN, S-REACTIVE PROTEIN AND CHOLESTEROL AS LABORATORY MARKERS OF SEPSIS

Yu. G. Nikiforova, S. A. Tochilo, A. V. Marochkov

УЗ «Могилевская областная больница» г. Могилев, Республика Беларусь

Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Исследование проведено с целью изучения информативности динамического определения лабораторных маркеров сепсиса – прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ) и холестерина. В проспективное исследование включено 27 пациентов (15 мужчин, 12 женщин; возраст $55,7 \pm 17,0$ года) с наличием сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции. При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации пациенты с сепсисом и синдромом полиорганной дисфункции имели повышенные уровни ПКТ и СРБ. Снижение уровня ПКТ на 4–5-е сут и СРБ на 9-е сут является благоприятным прогностическим признаком. У пациентов с сепсисом и синдромом полиорганной дисфункции отмечается снижение уровня холестерина. Уровень холестерина на 4–5-е сут статистически значимо выше в группе пациентов с выздоровлением 3,84 (3,03; 4,48) ммоль/л, чем в группе пациентов с летальным исходом 3,0 (2,64; 3,31) ммоль/л.

Ключевые слова: прокальцитонин, С-реактивный белок, холестерин, сепсис, прогноз.

The study was conducted in order to investigate the informativeness of testing the changes in sepsis laboratory markers – procalcitonin, S-reactive protein and cholesterol. The prospective study included 27 patients (15 men, 12 women, age 55.7 ± 17.0 years old) with sepsis and syndrome of multi-organ failure. During the admission to anesthesiology and intensive care department the patients suffering from sepsis and multi-organ failure syndrome have elevated levels of procalcitonin and S-reactive protein. The reduction of procalcitonin by the 4-5th day and S-reactive protein on the 9th day is a favorable prognostic sign. Patients with sepsis and multi-organ failure syndrome manifest reduction of cholesterol level. The cholesterol value on the 4-5th day is statistically significantly higher in the group of patients with recovery 3.84 (3.03; 4.48) mM per lt. compared to the group of patients with lethal outcome 3.0 (2.64; 3.31) mM per lt.

Key words: procalcitonin, S-reactive protein, cholesterol, sepsis, prognosis.

Ранняя диагностика сепсиса является ключевым моментом в эффективной терапии данной патологии [20]. Диагноз сепсиса в соответствии с согласительной конференцией АССР/SCCM 1991 г. устанавливается при наличии системной воспалительной реакции в сочетании с инфекционным очагом [25]. Для ранней диагностики развития септического процесса любой этиологии используют также лабораторные критерии, такие как интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли, пресепсин, липополисахарид-связывающий белок, прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ) [2, 4, 6, 11, 14, 16]. Однако до настоящего времени сравнительных исследований этих лабораторных показателей крайне мало. Из названных лабораторных маркеров сепсиса наиболее часто применяют ПКТ и СРБ [4, 5, 14, 25].

ПКТ и СРБ используются давно и являются общепризнанными маркерами для диагностики сепсиса, но они имеют и некоторые недостатки. ПКТ увеличивается также под влиянием небактериального воспаления, например политравмы, обширного хирургического вмешательства, длительного кардиогенного шока [10, 11, 15, 26]. Уровень СРБ может повышаться при локализованном инфекционном процессе и не всегда адекватно отражает тяжесть инфекционного процесса, имеет невысокое прогностическое значение в отношении исхода заболевания [2, 5, 11]. Также он повышается при воспалительных процессах неинфекционной этиологии: аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, в послеоперационном периоде, может оставаться повышенным и после санации гнойного очага на протяжении нескольких суток [2, 5, 11].

Существует настоятельная необходимость в дальнейшем изучении вопроса о применении других лабораторных параметров, позволяющих сделать более надежными и дополнить уже известные в практической медицине критерии. В качестве новых маркеров предлагаются: увеличение доли Fe^{2+} в структуре сидеремии до 70% и более [10]; определение уровня эндотоксина в сыворотке крови больных сепсисом до начала антибактериальной терапии [16]; гепсидин и фактор, индуцирующий воспаление [10], эндотелин-1 [6], эозинопения [12]. Однако они не нашли широкого применения в практической медицине.

До настоящего времени продолжается поиск высокочувствительного показателя для ранней диагностики сепсиса, оценки тяжести и прогноза исхода заболевания. В отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) Могилевской областной больницы с 2009 г. как лабораторный критерий септического процесса используют определение уровня холестерина [7, 8]. В работах ряда авторов установлена связь между нарушением жирового обмена и развитием признаков полиорганной дисфункции у пациентов с перитонитом [3], пневмонией [13]. Известна способность холестерина, особенно липопротеинов высокой плотности, нейтрализовать липополисахариды (эндотоксины) [19, 22, 29]. В публикациях последних лет показано, что у пациентов с сепсисом в тяжелом состоянии снижено содержание холестерина в сыворотке крови; гипохолестеринемия сопровождается более выраженной полиорганной дисфункцией [7, 17].

В связи с этим целью исследования явилось изучение информативности динамического определения лабораторных маркеров сепсиса – ПКТ, СРБ и холестерина у пациентов ОАР.

Материал и методы

После одобрения Комитета по этике Могилевской областной больницы в проспективное исследование включено 27 пациентов (15 мужчин, 12 женщин; возраст $55,7 \pm 17,0$ года), находившихся на лечении в УЗ «Могилевская областная больница» с 01.07.2014 г. по 01.02.2015 г.

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов признаков тяжелого сепсиса с дисфункцией двух систем и более (СПОД). Данные признаки устанавливали в соответствии с расширенным списком симптомов и критериев сепсиса, принятым Международной конференцией АССР/SCCM в 2001 г. [25]. Критерием исключения являлось количество баллов по шкале APACHE III менее 10 либо количество баллов по шкале SOFA менее 4.

Пациенты находились в ОАР со следующей патологией: абдоминальный сепсис – 13 (48,1%), уро-сепсис – 6 (22,3%), пневмония – 4 (14,8%), остеомиелит – 2 (7,4%), криптогенный сепсис – 2 (7,4%).

Непосредственной причиной для госпитализации в ОАР являлось развитие органной дисфункции, требовавшее поддержки гемодинамики вазоактивными и инотропными препаратами, искусственной вентиляции легких и др. Данные состояния развивались от 4 до 21 сут от начала заболевания (в среднем $7,0 \pm 4,9$ сут).

У всех пациентов при поступлении и в динамике проводили микробиологическое исследование ряда биологических сред (кровь, мокрота, моча, отделяемое из ран и дренажей). У 24 пациентов из крови высеяна патологическая флора.

Кроме того, у всех пациентов при поступлении и в динамике определяли показатели ПКТ, СРБ и холестерина. Забор крови для исследования осуществляли у пациентов в период с 8:00 до 9:00, натощак, из периферической вены, в которую не проводили инфузионную терапию. Цельную кровь доставляли в лабораторию, где выполняли анализ в течение 1 ч. Определение холестерина и СРБ проводили с помощью биохимического анализатора AU 680 (Beckman Coulter, США). При определении холестерина использовали ферментативный метод, СРБ – иммунотурбидиметрический метод. Перед проведением проб калибровали прибор с помощью наборов системного калибратора, а также выполняли контроль качества с использованием контрольных сывороток. Уровень ПКТ определяли с помощью иммунохроматографического метода с применением экспресс-анализатора Easy Reader (VEDALAB, Франция) и набора реактивов PROCAL-CHECK-1 после калибровки прибора.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 7.0. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Шапиро – Уилкса. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (нормальное распределение), медианы и квартилей (распределение, отличное от нормального) и в виде процентных соотношений для качественных переменных. Статистическую значимость различий для независимых выборок определяли с помощью критерия Манна – Уитни, для зависимых – критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания: 1-я группа – пациенты, у которых проводимое лечение не дало эффекта и наступил летальный исход, 2-я группа – пациенты с положительным эффектом от проводимого лечения и выздоровлением. Пациенты в обеих группах статистически значимо не отличались по полу, массе тела и росту (табл.). Пациенты 1-й группы были старше и имели при поступлении большее количество баллов по шкалам APACHE III

и SOFA (по тяжести состояния). По данным литературы, увеличение этих показателей коррелирует с повышенной летальностью [2, 5, 25].

В исследовании выделено несколько этапов в зависимости от срока пребывания пациента в ОАР: 1-е сут лечения в ОАР, 2-е сут и т. д. Также были выделены отдельным этапом последние сутки лечения в ОАР: в 1-й группе – последние сутки перед летальным исходом, во 2-й группе – последние сутки перед переводом в общесоматическое отделение.

Длительность лечения пациентов 1-й группы составила 16,5 (10; 31) сут, максимальная длительность лечения составила 50 сут. Во 2-й группе – 29,0 (16; 33) сут, максимальная длительность лечения в ОАР составила 79 сут. Статистически значимых отличий по длительности лечения между пациентами обеих групп не выявлено ($p > 0,05$).

Динамика уровня ПКТ в исследуемых группах представлена на рис. 1. Уровень ПКТ на 1-е сут лечения в обеих группах был повышен и составил в 1-й группе 2,5 (0,75; 7,4) нг/мл, во 2-й группе – 1,6 (0,65; 2,5) нг/мл.

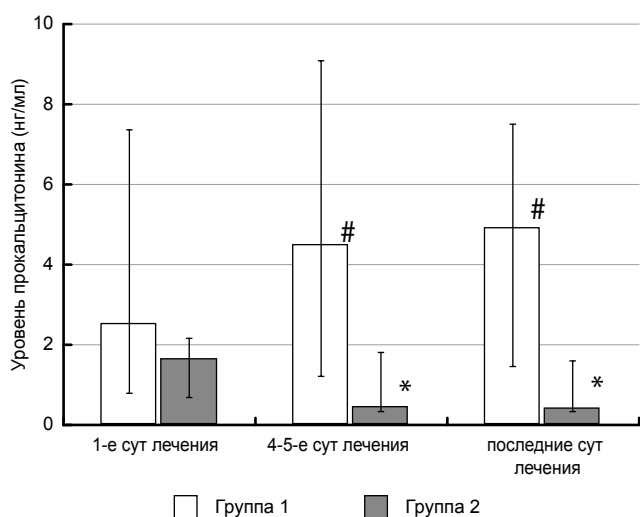


Рис. 1. Изменение уровня прокальцитонина у пациентов ОАР [Me (25%; 75%)]

Здесь и на рис. 2–3 * – статистически значимые отличия при сравнении показателя у пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$); # – статистически значимые отличия показателя в группе при сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$)

На 4–5-е сут данный показатель составил в 1-й группе 4,59 (1,2; 9,15) нг/мл, а во 2-й – 0,4 (0,3; 1,8) нг/мл. Если в 1-й группе значимых отличий уровня ПКТ на 1-е и на 4–5-е сут лечения не выявлено, то во 2-й группе уровень ПКТ статистически значимо снизился с 1,6 (0,65; 2,5) нг/мл до 0,4 (0,3; 1,8) нг/мл ($p = 0,041$). При этом в 1-й группе уровень ПКТ был статистически значимо выше по сравнению со 2-й группой ($p = 0,009$).

Подобные изменения сохранились также на последние сутки лечения в ОАР: статистически значимое снижение уровня ПКТ с 1,6 (0,65; 2,5) нг/мл до 0,35 (0,3; 1,6) нг/мл ($p = 0,043$). Уровень ПКТ на последнем этапе лечения в ОАР был статистически значимо выше в 1-й группе – 4,9 (1,45; 7,55) нг/мл по сравнению со 2-й группой – 0,35 (0,3; 1,6) нг/мл ($p < 0,001$).

Изменение уровня СРБ у пациентов в исследуемых группах представлено на рис. 2. В 1-е сутки лечения в ОАР в обеих группах СРБ был резко повышен: в 1-й группе – 113,9 (59,7; 168,7) мг/л, во 2-й группе – 95,5 (44,5; 155,0) мг/л. При этом данные показатели у пациентов обеих групп статистически значимо не отличались ($p > 0,05$).

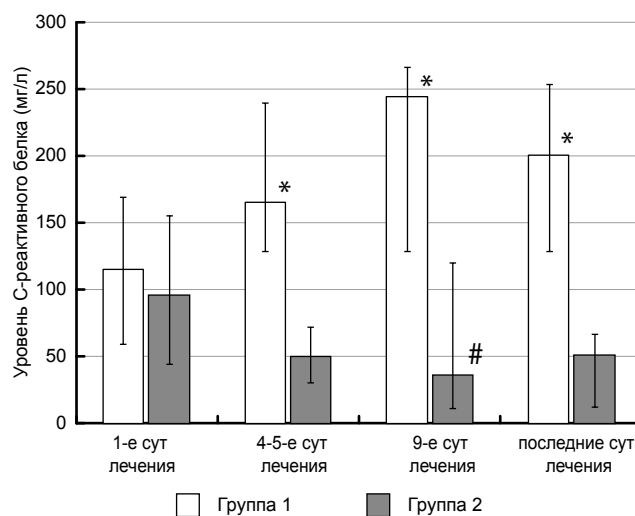


Рис. 2. Изменение уровня СРБ у пациентов ОАР [Me (25%; 75%)]

Таблица

Характеристики пациентов в исследуемых группах

Показатели	1-я группа, n = 14	2-я группа, n = 13	Уровень статистической значимости
Возраст, лет	65,1 ± 10,6	45,7 ± 16,5	$p = 0,0038$
Пол, муж/жен	8/6	7/6	$p = 0,88$
Масса тела, кг	80,8 ± 9,5	79,8 ± 11,2	$p = 0,77$
Рост, см	171,5 ± 6,0	173,6 ± 6,3	$p = 0,54$
АРАСНЕ III, балл	64,3 ± 22,4	37,6 ± 22,7	$p = 0,012$
SOFA, балл	9,6 ± 3,1	6,1 ± 2,3	$p = 0,006$

На 4–5-е сут лечения уровень СРБ в 1-й группе возрастал, а во 2-й – снижался. При этом уровень СРБ на 4–5-е сут лечения был статистически значимо выше в 1-й группе 165,0 (65,4; 294,7) мг/л, чем во 2-й – 48,9 (30,6; 72,4) мг/л ($p = 0,008$).

На 9-е сут лечения снижение содержания СРБ во 2-й группе становится статистически значимым по сравнению с исходным – 35,2 (11,6; 120,5) мг/л против 95,5 (44,5; 155,0) мг/л ($p = 0,027$). При этом уровень СРБ также статистически значимо выше в 1-й группе 243,6 (128,4; 266,5) мг/л, чем во 2-й – 35,2 (11,6; 120,5) мг/л ($p = 0,003$).

В течение последних суток лечения подобная зависимость сохраняется: уровень СРБ статистически значимо выше в 1-й группе 200,0 (129,0; 253,5) мг/л, чем во 2-й – 50,5 (12,6; 66,7) мг/л ($p < 0,001$).

Динамика уровня холестерина у пациентов в исследуемых группах отражена на рис. 3. На 1-е сут лечения в ОАР значимых отличий по уровню холестерина у пациентов обеих групп не обнаружено ($p > 0,05$). На 4–5-е сут в обеих группах установлено статистически значимое снижение уровня холестерина: в 1-й группе он уменьшился с 3,73 (2,64; 4,65) ммоль/л до 3,0 (2,64; 3,31) ммоль/л ($p = 0,046$); во 2-й группе с 4,5 (2,65; 6,79) ммоль/л до 3,84 (3,03; 4,48) ммоль/л ($p = 0,037$). При этом уровень холестерина был статистически значимо ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p = 0,035$). На последние сутки лечения во 2-й группе уровень холестерина статистически значимо не изменялся и составил 4,24 (2,69; 4,9) ммоль/л, а в 1-й группе отмечалось дальнейшее снижение по сравнению с исходным до 2,6 (1,9; 3,12) ммоль/л ($p = 0,0028$). При этом уровень холестерина на последние сутки лечения был статистически значимо ниже в 1-й группе, чем во 2-й группе ($p = 0,016$).

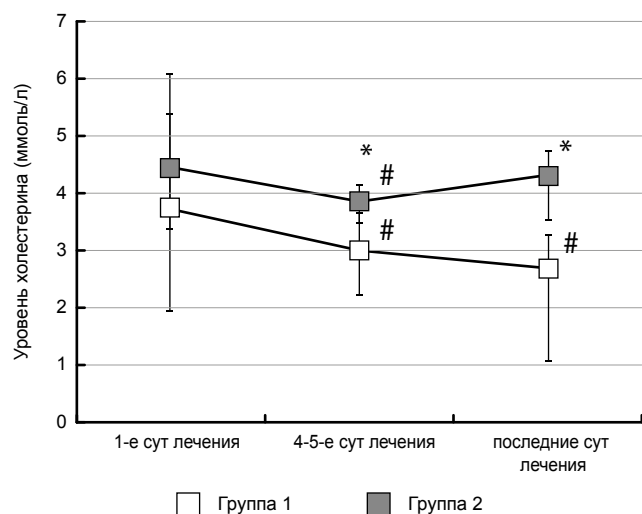


Рис. 3. Изменение уровня холестерина у пациентов ОАР [Me (25%; 75%)]

Обсуждение

Анализ данных литературы о динамике ПКТ, СРБ и холестерина демонстрирует, что из вышеперечисленных первым и наиболее чувствительным показателем развития септического процесса является ПКТ, пиковое повышение концентрации которого наблюдается уже в первые 12–24 ч от начала заболевания [9, 10]. Повышение СРБ – более отсроченное и достигает пиковых значений к 24–48 ч от момента повреждения [5, 9, 11]. В данном исследовании пациенты поступали в ОАР спустя более 48 ч от начала заболевания и уже имели резко повышенные уровни ПКТ и СРБ. Обнаружена взаимосвязь между повышением уровня ПКТ и смертностью [27], что подтверждается и в нашем исследовании: статистически значимое отличие между 1-й и 2-й группами на последнем этапе. Во 2-й группе происходило постепенное снижение концентрации ПКТ, уровень СРБ оставался несколько повышенным на протяжении всего периода лечения. Сохранение высоких концентраций ПКТ, последующее повышение уровня СРБ служат показателями дальнейшего развития септического процесса. В результате настоящего исследования выявлено, что прогностическое значение имеют уровень ПКТ на 4–5-е сут поступления в ОАР и уровень СРБ на 9-е сут – их снижение свидетельствует о благоприятном течении заболевания.

У пациентов с сепсисом на 4–5-е сут от поступления в ОАР отмечается снижение уровня холестерина. Подобное снижение отмечено также для липопротеинов высокой и низкой плотности [28, 29]. На наш взгляд, данное снижение является маркером развития синдрома полиорганной дисфункции (СПОД). Похожие результаты получены и другими авторами. А. Л. Липницкий и др. описали снижение уровня холестерина на 5-е сут пребывания в ОАР для септических больных [7]. Н. J. van Leeuwen et al. установили снижение концентрации общего холестерина и липопротеинов на 50% у пациентов с тяжелым сепсисом к 3-му дню наблюдения и медленное повышение до исходного уровня к 28-му дню наблюдения [28]. В исследовании С. Chenaud et al. показано, что снижение уровня сывороточного аполипопротеина А1 коррелирует с увеличением таких маркеров сепсиса, как СРБ, ПКТ, интерлейкин-6 и др. [18]. Рядом авторов показано, что гипохолестеринемия при сепсисе является предиктором повышенной летальности [21, 22, 24].

Механизмы снижения уровня холестерина у пациентов с сепсисом до сих пор не ясны. Наиболее вероятно, что они являются многофакторными. Ряд исследователей показывают, что холестерин может оказывать защитную роль при инфекциях и регулировать воспалительную реакцию организма в составе липопротеидов [19, 28, 29]. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов в острую фазу бо-

лезни приводит к развитию гипохолестеринемии [18, 22]. Однако вышеописанный механизм не является единственным. Например, общеизвестна роль холестерина в биосинтезе глюкокортикоидов. Очевидно, что данный вопрос требует дополнительного изучения.

Изучается роль статинов в качестве терапии сепсиса, несмотря на кажущийся парадоксальным эффект снижения уровня холестерина. В обзоре M. Piechota et al. [26] показано, что статины могут применяться у пациентов для профилактики либо в начальный период сепсиса. Считается, что статины у данных пациентов оказывают плеiotропный противовоспалительный эффект [1, 23]. Не рекомендовано применение данных препаратов у пациентов с тяжелым сепсисом, септическим шоком [26].

Выводы

1. При поступлении в ОАР пациенты с сепсисом и СПОД имеют повышенные уровни ПКТ: 2,5 (0,75; 7,4) нг/мл в 1-й группе и 1,6 (0,65; 2,5) нг/мл во 2-й группе. Постепенное его снижение на 4–5-е сут является благоприятным прогностическим признаком. Сохранение высокой концентрации или повторное повышение ПКТ служит показателем дальнейшего развития септического процесса.

2. Уровень СРБ у пациентов с сепсисом и СПОД при поступлении в ОАР резко повышен: 113,9 (59,7; 168,7) мг/л в 1-й группе и 95,5 (44,5; 155,0) мг/л во 2-й группе. Концентрация СРБ остается высокой в течение нескольких дней даже на фоне благоприятного течения процесса. Снижение уровня СРБ на 9-е сут поступления в ОАР является признаком благоприятного прогноза заболевания.

3. У пациентов с септическим процессом на 4–5-е сут от поступления в ОАР отмечается снижение уровня холестерина до 3,0 (2,64; 3,31) ммоль/л в 1-й группе и 3,84 (3,03; 4,48) ммоль/л во 2-й группе. Дальнейшее снижение данного показателя является неблагоприятным признаком в отношении прогноза исхода заболевания.

4. Использование данных показателей (ПКТ, СРБ, холестерин), наряду с оценкой клинических критериев и формулы крови, обеспечит ежедневный мониторинг воспалительной реакции, ранней диагностики сепсиса, прогноза заболевания. Наиболее информативным является динамическое определение концентрации ПКТ, СРБ, холестерина, нежели одномоментное их измерение.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

УЗ «Могилевская областная больница»
212016, Республика Беларусь,
г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12.
Тел./факс: +375(222)27-87-39, +375(222)27-87-33.

Никифорова Юлия Геннадьевна
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: nickiforova.yulia@yandex.ru

Точило Сергей Анатольевич
кандидат медицинских наук, врач
анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: tsa80@inbox.ru

Марочков Алексей Викторович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделением анестезиологии и реанимации.
E-mail: marochkov@mail.ru.

Литература

- Атрощенко Е. С. Плеiotропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Мед. новости. – 2004. – № 3. – С. 59–66.
- Васильцева А. П. Этиология, патофизиология, диагностика, лечение сепсиса и ассоциированных с ним состояний у детей: учеб.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. – 194 с.
- Илюкевич Г. В., Канус И. И., Хулуп Г. Я. Особенности нарушения метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом // Вестн. интенсивной терапии. – 2002. – № 3. – С. 83–87.
- Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики // Клини. лаб. консилиум. – 2014. – Т. 49, № 2. – С. 20–40.
- Кочетков А. В., Гудилов М. С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 105–111.
- Кузьков В. В., Киров М. Ю., Совершаев М. А. и др. Эндотелин-1 при сепсисе и остром повреждении легких // Экология человека. – 2005. – № 8. – С. 32–35.
- Липницкий А. Л., Марочков А. В., Морозов Д. П. и др. Прогностическая ценность уровня холестерина у больных в критическом состоянии // Здравоохранение. – 2012. – № 1. – С. 8–11.
- Марочков А. В., Кохан З. В., Акулич Н. В. Способ определения течения пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), при проведении интен-
- сивной терапии: пат. № 18290 Респ. Беларусь // Афицыйны бюл. – 2014. – № 3. – С. 119.
- Павлушкина Л. В., Черневская Е. А., Дмитриева И. Б. и др. Биомаркеры в клинической практике // Лаборатория. – 2013. – № 3. – С. 10–14.
- Прошин Д. Г., Варганов В. Я., Калыштенко А. М. Проблемы ранней диагностики сепсиса. Роль прокальцитонина // Тольяттинский мед. консилиум. – 2012. – № 1–2. – С. 57–61.
- Руднов В. А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая) // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2010. – № 1. – С. 48–57.
- Савицкий А. А., Руднов В. А. Информационная значимость эозинопении в оценке генеза и течения системной воспалительной реакции // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2013. – № 6. – С. 30–38.
- Светлицкая О. И., Канус И. И. Респираторная поддержка у пациентов с острым повреждением легких // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 474–480.
- Сергеев М. М., Зинкин А. Н., Песчаный В. Г. Сепсис в начале нового века: современные концепции в диагностике и лечении // Российская оториноларингология. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 171–180.
- Соловей Н. В., Рогачева Т. А., Анисько Л. А. и др. Роль прокальцитонина в диагностике, дифференциальной диагностике и лечении инфекционных заболеваний // Клини. инфектология и паразитология. – 2013. – № 1. –

C. 116–127.

16. Чёрная Т. В. Методы лабораторной диагностики возбудителей сепсиса // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – № 5–6. – С. 58–63.
17. Biller K., Fae P., Germann R. et al. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection // *Shock*. – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 129–132.
18. Chenaud C., Merlani P. G., Roux-Lombard P. et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 632–637.
19. Das U. HLA-DR expression, cytokines and bioactive lipids in sepsis // *Arch. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 325–335.
20. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228.
21. Fraunberger P., Nagel D., Walli A. K. et al. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 10. – P. 3574–3575.
22. Guo Q., Zou G. Progress of anti-infection of high density lipoprotein // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2013. – Vol. 38, № 9. – P. 954–958.

23. Jasicka M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects // *Pharmacol. Rep.* – 2007. – Vol. 59. – P. 483.
24. Leardi S., Altilia F., Delmonaco S. et al. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications // *Ann. Ital. Chir.* – 2000. – Vol. 71, № 2. – P. 233–237.
25. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250–1256.
26. Piechota M., Barylski M., Hannam S. et al. Rationale of statin therapy in septic patients // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 795–800.
27. Ruiz-Alvarez M. J., Garcí'a-Valdecasas S., de Pablo R. et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis // *J. Intens. Care Med.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 63–71.
28. van Leeuwen H. J., Heezius E. C., Dallinga G. M. et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 1359–1366.
29. Wendel M., Paul R., Heller A. R. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 25–35.

References

1. Atroschenko E.S. Pleiotropic effect of statins: new aspect of action of GMG-CoA-reductase inhibitors. *Med. Novosti*. 2004, no. 3, pp. 59–66. (In Russ.)
2. Vasil'tseva A.P. *Etiologiya, patofiziologiya, diagnostika, lechenie sepsisa i assotsirovannykh s nim sostoyaniy u detey: ucheb.-metod. posobie*. [Etiology, pathologic physiology, diagnostics, treatment of sepsis and conditions associated with it in children: guidelines]. Minsk, BelMAPO Publ., 2006, 194 p.
3. Ilyukovich G.V., Kanus I.I., Khulup G.Ya. Specific disorders of lipid metabolism and opportunities for its correction in patients with disseminated peritonitis. *Vestn. Intensivnoy Terapii*, 2002, no. 3, pp. 83–87. (In Russ.)
4. Kozlov V.K. Sepsis, severe sepsis, septic shock: pathogenic justification of diagnosis, clinical interpretation, principles and methods of diagnostics. *Klin.-Lab. Konsilium*, 2014, vol. 49, no. 2, pp. 20–40. (In Russ.)
5. Kochetkov A.V., Gudilov M.S. Clinical and laboratory diagnostics and monitoring of purulent septic complications after abdomen surgery. *Novosti Khirurgii*. 2015, vol. 23, no. 1, pp. 105–111. (In Russ.)
6. Kuz'kov V.V., Kirov M.Yu., Sovershaev M.A. et al. Endothelin-1 in sepsis and acute pulmonary lesions. *Ekologiya Cheloveka*, 2005, no. 8, pp. 32–35. (In Russ.)
7. Lipnitskiy A.L., Marochkov A.V., Morozov D.P. et al. Prognostic value of cholesterol level in the patients in the critical state. *Zdravookhraneniye*, 2012, no. 1, pp. 8–11. (In Russ.)
8. Marochkov A.V., Kokhan Z.V., Akulich N.V. *Sposob opredeleniya techeniya pnevmonii, vyzvannoy virusom grippa A (H1N1), pri provedenii intensivnoy terapii*. [Testing technique for pneumonia course, caused by influenza A (H1N1) during the intensive care]. Patent of Belarus Republic no. 18290. *Aftsyny Byul.*, 2014, no. 3, pp. 119.
9. Pavlushkina L.V., Chernevskaya E.A., Dmitrieva I.B. et al. Biomarkers in the clinical practice. *Laboratoriya*, 2013, no. 3, pp. 10–14. (In Russ.)
10. Proshin D.G., Vartanov V.Ya., Kalyschenko A.M. Problems of early diagnostics of sepsis. Role of procalcitonin. *Tolyattinsky Med. Konsilium*, 2012, no. 1–2, pp. 57–61. (In Russ.)
11. 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.)
12. Savitskiy A.A., Rudnov V.A. Information value of eosinopenia in the evaluation of genesis and course of the system inflammatory reaction. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2013, no. 6, pp. 30–38. (In Russ.)
13. Svetlitskaya O.I., Kanus I.I. Respiratory support of patients with acute pulmonary lesion. *Novosti Khirurgii*. 2014, vol. 22, no. 4, pp. 474–480. (In Russ.)
14. Sergeev M.M., Zinkin A.N., Peschany V.G. Sepsis in the beginning of a new century: modern concepts of diagnostics and treatment. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*, 2010, vol. 46, no. 3, pp. 171–180. (In Russ.)
15. Solovey N.V., Rogacheva T.A., Anis'ko L.A. et al. Role of procalcitonin in diagnostics, differential diagnostics and treatment of infectious diseases. *Klin. Infektologiya i Parazitologiya*, 2013, no. 1, pp. 116–127. (In Russ.)
16. Chernen'kaya T.V. Methods of laboratory diagnostics of the agent causing sepsis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2010, no. 5–6, pp. 58–63. (In Russ.)
17. Biller K., Fae P., Germann R. et al. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*, 2014, vol. 42, no. 2, pp. 129–132.
18. Chenaud C., Merlani P.G., Roux-Lombard P. et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, no. 3, pp. 632–637.
19. Das U. HLA-DR expression, cytokines and bioactive lipids in sepsis. *Arch. Med. Sci.*, 2014, vol. 10, no. 2, pp. 325–335.
20. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 165–228.
21. Fraunberger P., Nagel D., Walli A.K. et al. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 10, pp. 3574–3575.
22. Guo Q., Zou G. Progress of anti-infection of high density lipoprotein. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, vol. 38, no. 9, pp. 954–958.
23. Jasicka M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol. Rep.*, 2007, vol. 59, pp. 483.
24. Leardi S., Altilia F., Delmonaco S. et al. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. *Ann. Ital. Chir.*, 2000, vol. 71, no. 2, pp. 233–237.
25. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, pp. 1250–1256.
26. Piechota M., Barylski M., Hannam S. et al. Rationale of statin therapy in septic patients. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2013, vol. 11, no. 5, pp. 795–800.
27. Ruiz-Alvarez M.J., Garcí'a-Valdecasas S., de Pablo R. et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J. Intens. Care Med.*, 2009, vol. 24, no. 1, pp. 63–71.
28. van Leeuwen H.J., Heezius E.C., Dallinga G.M. et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 5, pp. 1359–1366.
29. Wendel M., Paul R., Heller A.R. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, no. 1, pp. 25–35.