

Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы)

А.А. Звягин, В.С. Демидова, Г.В. Смирнов

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Контакты: Альфред Аркадьевич Звягин zvuyagin@ixv.ru

В статье представлен обзор литературы последних лет по проблеме ранней диагностики и эффективности лечения сепсиса, вызванного хирургической инфекцией. Показаны роль и значение раннего определения уровней биологических маркеров синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса (С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, пресепсин, neutrophil CD64), динамики их изменений в процессе лечения, чувствительность и специфичность.

Ключевые слова: хирургический сепсис, септический шок, диагностика, гемокультура, полимеразная цепная реакция, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, пресепсин, neutrophil CD64

Для цитирования: Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко 2016;3(2):19–23.

DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-19-23

Biological marker medications in the diagnosis and treatment of sepsis (literature review)

A.A. Zvyagin, V.S. Demidova, G.V. Smirnov

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bol'shaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

The article gives a general review of the recent literature on the problem of early diagnosis and effective treatment of sepsis caused by surgical infection. It is overviewed the role and importance of early detection of biological markers of systemic inflammation response syndrome and sepsis (C-reactive protein, interleukin-6, procalcitonin, presepsin, neutrophil CD64), the dynamics of their changes in the process of treatment, their sensitivity and specificity.

Key words: surgical sepsis, septic shock, diagnostics, hemoculture, polymerase chain reaction, C-reactive protein, interleukin-6, procalcitonin, presepsin, neutrophil CD64

For citation: Zvyagin A.A., Demidova V.S., Smirnov G.V. Biological marker medications in the diagnosis and treatment of sepsis (literature review). Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal 2016;3(2):19–23.

Сепсис — наиболее частая причина смерти в некоронарных отделениях интенсивной терапии. На сегодняшний день в мире ежегодно регистрируется более 18 млн случаев сепсиса. В развивающихся странах случаи сепсиса составляют 2 % всех госпитализаций и 6–30 % госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии [1]. Летальность при сепсисе, по данным литературы, достигает 30–50 % [2, 3].

За последние 10 лет значительно улучшились методы диагностики, что позволило начинать лечение сепсиса раньше, но летальность продолжает увеличиваться [4].

G. Martin и соавт. (2009) проанализировали более 11 000 пациентов с тяжелым сепсисом, среди которых 57 % страдали от грамотрицательной, 44 % — от грамположительной и 11 % — от грибковой инфекции. Легкие были первичным источником инфекции у 47 % больных, абдоминальная инфекция — у 23 %, инфекция мочевыводящих путей — у 8 %. Общая смертность достигала почти 50 % [5].

Приоритетом продолжают быть ранняя диагностика и наблюдение за больными с риском развития сепсиса.

Первым шагом к пониманию патогенеза сепсиса стало определение таких понятий, как синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности, которое впервые было дано на Конференции American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus в 1991 г. [6].

ССВР развивается в результате взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов воспалительного ответа. Термин ССВР соответствовал широкому спектру этиологических факторов, помимо инфекции. Неинфекционные причины ССВР — лихорадка, хирургическое вмешательство, травма, панкреатит и др. Клиническая практика показала, что концепция ССВР была слишком чувствительна и недостаточно

специфична [7]. Группа пациентов с диагнозом ССВР была гетерогенна для выработки критериев диагностики и лечения.

В 2003 г. была предложена новая концепция условий для определения сепсиса — PIRO (P — predisposition (предрасположение), I — infection (инфекция), R — response (ответ), O — organ dysfunction (органный дисфункция)) [8]. Данная концепция позволила более точно определять пациентов с сепсисом и оценивать степень тяжести заболевания.

В 2016 г. на Третьем международном конгрессе по установлению диагноза сепсиса и септического шока принята концепция «Сепсис-3» [9]. Современное определение сепсиса — «жизнеугрожающая органный дисфункция вследствие дисрегуляторного ответа организма на инфекцию». Данная концепция подразумевает установление диагноза сепсиса при наличии подтвержденного инфекционного очага и органный дисфункции, которую рекомендуется оценивать по шкале SOFA.

Однако изменения концепции сепсиса не позволяют окончательно решить существующие проблемы ранней постановки диагноза.

«Золотым стандартом» диагностики инфекции было принято считать гемокультуру, которая является весьма специфическим и доступным в рутинной практике методом, однако его чувствительность не превышает 25–42 %, а отрицательный результат посева крови не гарантирует отсутствие бактериемии [10]. При этом время до получения результата составляет минимум 48 ч. Более того, из-за применения антибиотиков, предшествовавшего взятию крови, гемокультура часто дает ложноотрицательный результат. Отсутствует возможность оценки вклада некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительный процесс, что ограничивает диагностические возможности метода.

Существуют более современные высокоточные методики диагностики инфекций, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), которые позволяют идентифицировать микроорганизмы за счет многократного копирования специфических последовательностей генетического материала. Методом ПЦР можно обнаружить бактериальную и грибковую ДНК намного быстрее и с более высокой чувствительностью. Более того, не требуется предшествующая инкубация или получение чистой культуры, вследствие чего лаборатория может выдать результат в течение нескольких часов (1–6 ч) с момента взятия образца на исследование. Кроме этого, именно генетический код определяет резистентность микроорганизмов к действию антибиотиков, например ген *tes* для метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Дополнительным преимуществом диагностики является независимость от проводимой антимикробной

терапии, а также большая вероятность получения достоверного результата в случае микст-инфекции по сравнению с классическим исследованием крови на стерильность [11]. К сожалению, эта методика еще не получила должного распространения в связи со своей относительно высокой стоимостью.

Данные проблемы привели к поиску лабораторных маркеров, которые могут быть связаны с наличием инфекции в организме, уровнем воспалительной реакции и сепсисом. На настоящий момент основными из этих маркеров являются С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (PCT), пресепсин (P-SEP) и новый биологический маркер neutrophil CD64.

СРБ, открытый в 1930 г., — белок, относящийся к пентраксинам, синтез которого происходит в печени под влиянием ИЛ-6 и других цитокинов. При воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в сотни раз, и существует прямая связь между изменением уровня СРБ, тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления [12]. Однако данный механизм делает его крайне неспецифичным маркером, уровни которого могут повышаться при ССВР без наличия инфекции.

Такая же проблема характерна для измерения уровня ИЛ-6, который синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками. Как показывает исследование J. Schrode и соавт. (1999), повышение его уровня может быть связано с тяжелым течением заболевания без инфекционных осложнений [13].

PCT, который был открыт в 1984 г., является предшественником кальцитонина, пептидного гормона парафолликулярных клеток щитовидной железы, не имеющим собственной функции. При массивном воспалительном инфекционном процессе, вызванном бактериальной и грибковой микрофлорой, уровень PCT повышается без дальнейшего повышения уровня кальцитонина. Также было доказано, что при обширной воспалительной реакции инфекционного генеза PCT вырабатывается разными типами клеток вне щитовидной железы. Этот процесс запускается после появления в крови большого количества провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α , на фоне эндотоксемии [14, 15].

За 30 лет использования PCT как маркера ССВР накопился большой опыт как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Как показывают работы В. Uzzan и соавт. (2006) и S. Hunziker и соавт. (2010), уровень PCT может повышаться без наличия инфекции при массовой гибели клеток [16, 17]. В частности, после тяжелой травмы и хирургического вмешательства уровень PCT быстро повышается, а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3–5 дней. Также в работе М. Christ-Crain и соавт. (2005) было отмечено, что повышение PCT

при генерализации инфекции и развитии сепсиса часто происходит со значительной задержкой, что ведет к ложноотрицательным результатам [18].

P-SEP, или sCD14-ST, — относительно новый высокоэффективный маркер сепсиса, который был открыт 10 лет назад. CD14 — это поверхностный мембранный гликопротеин моноцитов/макрофагов, являющийся рецептором для комплексов липополисахарида и липополисахаридсвязывающего белка (LPS—LPB). Он активирует Toll-подобный рецептор 4 провоспалительного каскада для презентации антигена. Существуют 2 формы CD14: мембранная (mCD14) и растворимая (sCD14). Комплекс LPS—LPBP—sCD14 циркулирует с потоками крови, где расщепляется катепсином D и другими протеазами плазмы с высвобождением N-терминального фрагмента молекулярной массой 13 кДа — молекулы sCD14-subtype (sCD14-ST), названной P-SEP [19—21]. Данному маркеру в последнее время уделяется особое внимание в связи с его высокой чувствительностью, специфичностью и малым временем реакции для появления в крови.

По сравнению с другими маркерами P-SEP более чувствителен и специфичен в диагностике сепсиса. Проведенные исследования показали, что концентрация P-SEP в плазме значительно выше у инфицированных пациентов, чем у неинфицированных [22, 23]. Т. Shozushima и соавт. (2011) обнаружили, что концентрация P-SEP составляла $333,5 \pm 130,6$ пг/мл в группе ССВР, $721,0 \pm 611,3$ пг/мл в группе с ограниченной инфекцией, $817,9 \pm 572,7$ пг/мл в септической группе и $1992,9 \pm 1509,2$ пг/мл в группе с тяжелым сепсисом [24]. Концентрация P-SEP в крови между группами возрастала последовательно. Е. Spanuth и соавт. (2011) изучали концентрацию P-SEP у больных, поступающих в приемный покой, и обнаружили, что она была значительно выше при тяжелом сепсисе, чем у септических пациентов средней тяжести [25]. Более того, концентрация P-SEP коррелировала со шкалами APACHE II и SOFA. Для оценки значения 4 маркеров в диагностике сепсиса была использована ROC-кривая. AUC P-SEP составила 0,845. P-SEP был предпочтительнее PCT (0,652), ИЛ-6 (0,672), и СРБ (0,815). При пороговом значении концентрации P-SEP 399 пг/мл чувствительность диагностики сепсиса была равна 80,3 %, а специфичность — 78,5 % [24], в то время как при пороговом значении 600 пг/мл чувствительность диагностики сепсиса составила 87,8 %, специфичность — 81,4 %, позитивная прогностическая величина — 88,6 %, негативная прогностическая величина — 80,3 %. Чувствительность P-SEP для диагностики сепсиса была равна 91,9 %, PCT — 89,9 %, ИЛ-6 — 88,9 %, культуры крови — 35,4 % [22]. Результаты проведенных исследований позволяют считать, что маркер P-SEP перспективен при диагностике сепсиса.

P-SEP как биомаркер подходит не только для ранней диагностики сепсиса, но также для оценки его тяжести и прогноза. В исследовании ALBIOS у 100 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком определяли концентрацию P-SEP и PCT. Средняя ($Q_1—Q_3$) концентрация P-SEP в 1-й день мониторинга составила 2268 (1145—4305) пг/мл у умерших пациентов, что существенно выше, чем у выживших (1184 (855—2158) пг/мл; $p = 0,001$). На 7-й день у выживших пациентов уровень P-SEP существенно снизился — до 974 (674—1927) пг/мл, а у умерших он составлял 2551 (1438—5624) пг/мл ($p = 0,02$). Более того, уровень P-SEP коррелировал со шкалами SOFA, MOF и стабильностью гемодинамики. Девяностодневная смертность пациентов с высоким уровнем P-SEP была существенно выше, чем у больных с низким его уровнем (75 и 42 % соответственно). P-SEP опережал PCT в оценке прогноза (AUC 0,69 и 0,56; $p = 0,07$) [26]. Другое исследование показало, что уровень P-SEP существенно различался в группах выживших и умерших пациентов, среди групп пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком. P-SEP был точнее, чем ИЛ-6, СРБ и PCT, в оценке риска смерти в течение 30 дней с момента начала развития сепсиса [27]. Когда пороговое значение P-SEP составляло 1622 пг/мл, а пороговое значение PCT — 13,43 нг/мл, в группе PCT 23 % выживших пациентов и 40 % умерших не попадали в соответствующие группы [25].

Основные принципы терапии сепсиса — это ранняя диагностика очага инфекции и раннее начало интенсивной терапии, в том числе антибактериальной (в течение 1 ч). Анализ на приборе PATHFAST (Япония) занимает 21 мин для обнаружения P-SEP, в качестве образцов в этом исследовании могут использоваться как цельная кровь с антикоагулянтами гепарином или этилендиаминтетраацетатом, так и сыворотка крови.

В нескольких исследованиях показано, что циркулирующие уровни P-SEP повышаются при развитии системных инфекций и сепсиса, вызываемых грамположительными, грамотрицательными и грибковыми инфекциями. P-SEP имеет 100 % чувствительность к инфекциям, подтвержденным гемокультурами. Исследования показали, что чувствительность P-SEP, PCT, и ИЛ-6 составляет 95,5; 95,5 и 100 % у пациентов с грамположительной бактериальной инфекцией и 77,8; 86,1 и 88,9 % соответственно при грамотрицательной микрофлоре [22, 23, 28, 29]. Чувствительность P-SEP существенно не различается между пациентами с грамположительной и грамотрицательной бактериальной инфекцией. Уровень P-SEP возрастал у больных с грибковой инфекцией, но не у пациентов с вирусной инфекцией. При вирусных инфекциях и при воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями, уровень P-SEP не повышался.

При развитии сепсиса повышение циркулирующих концентраций P-SEP происходит раньше и быстрее, чем других маркеров сепсиса, а именно в течение 1,5–2,0 ч после начала системного ответа на инфекцию — раньше, чем повышение цитокина ИЛ-6, PCT и СРБ. Время полужизни P-SEP в крови составляет 0,5–1,0 ч. Поэтому при мониторинге его уровень быстро и надежно отражает степень эффективности терапии, что позволяет оперативно принимать объективные клинические решения [22, 30].

Neutrophil CD64 — мембранный белок, гликопротеин, Fc-рецептор к мономерным иммуноглобулинам изотипа IgG с высокой аффинностью. CD64 постоянно экспрессирован только на макрофагах и моноцитах. Может экспрессироваться на гранулоцитах после активации клеток цитокинами, такими как интерферон-гамма и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [31, 32]. Наличие CD64 на поверхности нейтрофилов является признаком инфекции и сепсиса [27, 33, 34]. Метаанализы по клиническому применению данного маркера продемонстрировали уровни его чувствительности и специфичности 85 и 76 % соответственно [35, 36].

Открытым остается вопрос о возможности применения биологических маркеров в контроле эффективности эмпирически назначенной антибиотикотерапии у больных сепсисом.

В работе V. Nobre и соавт. (2008) сравнивали стандартный алгоритм назначения и отмены антибиотиков у больных сепсисом и алгоритм, ориентированный на уровень PCT [37]. Результаты демонстрируют,

что при применении алгоритма, ориентированного на уровень PCT, длительность антибиотикотерапии снижалась в среднем на 3,5 дня, время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии уменьшалось в среднем на 2 дня. Различий в летальности в контрольной и основной группах не наблюдалось.

По результатам ретроспективного рандомизированного исследования A. Nohn и соавт. (2013), за исследуемый период времени с появления PCT в клинической практике — с 2005 по 2009 г. — средняя продолжительность антибиотикотерапии у больных с хирургическим сепсисом снижалась на 24 ч, а продолжительность искусственной вентиляции легких — на 48 ч за год [38].

Хотя более высокая чувствительность и специфичность P-SEP по сравнению с PCT у различных групп больных была продемонстрирована неоднократно, работы по клиническому использованию P-SEP при контроле эффективности антибиотикотерапии в доступной литературе не найдены [31, 39–41].

Сепсис является жизнеугрожающей проблемой, на решение которой приходится значительная часть расходов здравоохранения. Это гетерогенный процесс с выраженной индивидуальной вариабельностью, что усложняет его диагностику и лечение. Биологические маркеры и их комбинации помогают верифицировать диагноз вовремя и контролировать эффективность процесса лечения. Определение алгоритма практического применения маркеров сепсиса является перспективной клинической задачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jawad I., Luksic I., Rafnsson S.B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health* 2012;2(1):010404. DOI: 10.7189/jogh.02.010404. PMID: 23198133.
2. Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 2003;7(1):1–2. PMID: 12617727.
3. Sexton P.M., Christopoulos G., Christopoulos A. et al. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med* 2008;36(5):1637–40. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318170a554. PMID: 18434892.
4. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(6):701–6. DOI: 10.1586/eri.12.50. PMID: 22734959.
5. Martin G., Brunkhorst F.M., Janes J.M. et al. The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis: drotrecogin alfa (activated) use and patients outcomes. *Crit Care* 2009;13(3):R103. DOI: 10.1186/cc7936. PMID: 19566927.
6. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864–74. PMID: 1597042.
7. Vincent J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* 1997;25(2):372–4. PMID: 9034279.
8. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29(4):530–8. PMID: 12664219.
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
10. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117–23. PMID: 7799491.
11. Павлушкина Л.В., Черневская Е.А., Дмитриева И.Б. Биомаркеры в клинической практике, лабораторная диагностика.

- Спецвыпуск. Лаборатория 2013;3.
[Pavlushkina L.V., Chernevskaya E.A., Dmitrieva I.B. Biomarkers in clinical practice, the laboratory diagnostics. Spetsvyпуск. Laboratoriya = Special Issue. Laboratory 2013;3. (In Russ.)].
12. Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S. et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 1999;37(3):363–8. DOI: 10.1515/CCLM.1999.060. PMID: 10353484.
13. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P. et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. Langenbecks Arch Surg 1999;384(1):33–8. PMID: 10367627.
14. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консиллиум 2008;6(25):46–52. [Vel'kov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in the modern laboratory diagnostics. Part 1. Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical Laboratory Concilium 2008;6(25):46–52. (In Russ.)].
15. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консиллиум 2009;1(26):34–48. [Vel'kov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in the modern laboratory diagnostics. Part 2. Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical Laboratory Concilium 2009;1(26):34–48. (In Russ.)].
16. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. et al. 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;34(7):1996–2003. DOI: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36. PMID: 16715031.
17. Hunziker S., Hugle T., Schuchardt K. et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am 2010;92(1):138–48. DOI: 10.2106/JBJS.H.01600. PMID: 20048106.
18. Christ-Crain M., Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? Swiss Med Wkly 2005;135(31–32):451–60. DOI: 2005/31/smw-11169. PMID: 16208582.
19. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. J Exp Med 1994;179(1):269–77. PMID: 7505800.
20. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. Microbes Infect 2006;8(3):946–52. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.10.006. PMID: 16483818.
21. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother 2005;11(5):234–8. DOI: 10.1007/s10156-005-0400-4. PMID: 16258819.
22. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. J Infect Chemother 2012;18(6):891–7. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2. PMID: 22692596.
23. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res 2008;31(12):2115–27. DOI: 10.1291/hypres.31.2115. PMID: 19139601.
24. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother 2011;17(6):764–9. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x. PMID: 21560033.
25. Spanuth E., Ebel H., Ivandic B., Werdan K. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATH-FAST Presepsin [C]. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC – World Lab – Euro Med Lab, Berlin, 2011.
26. Vodnik T., Kaljevic G., Tadic T., Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Clin Chem Lab Med 2013;51(10):2053–62. DOI: 10.1515/cclm-2013-0061. PMID: 23740685.
27. Repp R., Valerius T., Sendler A. et al. Neutrophils express the high affinity receptor for IgG (Fc gamma RI, CD64) after *in vivo* application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood 1991;78(4):885–9. PMID: 1714327.
28. Hoffmann J.J. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. Biochem Med (Zagreb) 2011;21(3):282–90. PMID: 22420242.
29. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36(1):296–327. PMID: 18158437.
30. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). Clin Chim Acta 2011;412(23–24):2157–61. DOI: 10.1016/j.cca.2011.07.024. PMID: 21839732.
31. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit Care 2014;18(1):R6. DOI: 10.1186/cc13183. PMID: 24393424.
32. Perussia B., Dayton E.T., Lazarus R. et al. Immune interferon induces the receptor for monomeric IgG1 on human monocytic and myeloid cells. J Exp Med 1983;158(4):1092–113. PMID: 6225822.
33. Wagner C., Deppisch R., Deneffle B. et al. Expression patterns of the lipopolysaccharide receptor CD14, and the Fc gamma receptors CD16 and CD64 on polymorphonuclear neutrophils: data from patients with severe bacterial infections and lipopolysaccharide-exposed cells. Shock 2003;19(1):5–12. PMID: 12558136.
34. Ng P.C., Lam H.S. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr 2006;18(2):125–31. PMID: 16601490.
35. Wang X., Li Z.Y., Zeng L. et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. Crit Care 2015;19:245. DOI: 10.1186/s13054-015-0972-z. PMID: 26059345.
36. Cid J., Aguinaco R., Sánchez R. et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect 2010;60(5):313–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.02.013. PMID: 20206205.
37. Nobre V., Harbarth S., Graf J.D. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(5):498–505. DOI: 10.1164/rccm.200708-1238OC. PMID: 18096708.
38. Hohn A., Schroeder S., Gehrt A. et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. BMC Infect Dis 2013;13:158. DOI: 10.1186/1471-2334-13-158. PMID: 23547790.
39. Жилинский Е.В., Алексеев С.А., Жензерова И.А., Блыга Е.Г. Применение пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов. Экстренная медицина 2015;3(15):35–42. [Zhilinskiy E.V., Alekseev S.A., Zhenzerova I.A., Blyga E.G. Application presepsin and procalcitonin in the sepsis diagnosis for severely burnt patients. Ekstrennaya meditsina = Emergency Medicine 2015;3(15):35–42. (In Russ.)].
40. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. и др. Клиническая значимость пресепсина при инфекционных осложнениях у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой. Инфекции в хирургии 2014;(4):44–6. [Demidova V.S., Ushakova T.A., Zvyagin A.A. et al. Clinical relevance of presepsin in infectious complications for surgical patients and patients with burn injury. Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery 2014;(4):44–6. (In Russ.)].
41. Кулабухов В.В., Кудрявцев А.Н., Пономарев А.А. и др. Сравнение диагностического потенциала биомаркеров сепсиса у пациентов с термическим поражением. Инфекции в хирургии 2015;(3):38–48. [Kulabukhov V.V., Kudryavtsev A.N., Ponomarev A.A. et al. The comparison of diagnostic potential of sepsis biomarkers for patients with thermal injuries. Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery 2015;(3):38–48. (In Russ.)].