

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### SOME ASPECTS OF THE DIAGNOSTICS OF SEPSIS REVIEW LITERATURE

**I. Kolosunin  
K. Bazina  
S. Kozlov  
O. Rodin**

*Summary.* This review of the literature discusses some aspects of the clinical diagnosis of sepsis and septic shock (using the SOFA methodology), elements of the diagnosis of this disease, with an emphasis on the biomarkers of sepsis. Anti-inflammatory biomarkers, such as C-reactive protein, pro-calcitonin, are considered; biomarkers of the immunosuppressive phase of sepsis; biomarker organ dysfunction in sepsis. Adrenome-Dulin, presepsin and other sepsis biomarkers are also considered.

*Keywords:* biomarkers of sepsis, diagnosis of sepsis, septic shock, seriously ill patients, complication of infection.

**Колосунин Иван Александрович**

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский  
Мордовский государственный университет  
им. Н. П. Огарева»  
kolosunin\_ivan@mail.ru

**Базина Ксения Александровна**

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский  
Мордовский государственный университет  
им. Н. П. Огарева»  
bazina.98@mail.ru

**Козлов Сергей Александрович**

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Национальный  
исследовательский Мордовский государственный  
университет им. Н. П. Огарева»  
kozlovs14@yandex.ru

**Родин Олег Васильевич**

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский  
Мордовский государственный университет  
им. Н. П. Огарева»  
rodin2oleg@gmail.com

*Аннотация.* В данном обзоре литературы рассматриваются некоторые моменты постановки клинического диагноза сепсиса и септического шока (при помощи методики SOFA), элементы диагностики данного заболевания, с акцентом на биомаркеры сепсиса. Рассматриваются противовоспалительные биомаркеры, такие как С-реактивный белок, прокальцитонин; биомаркеры иммуносупрессивной фазы сепсиса; биомаркеры дисфункции органов при сепсисе. Также рассмотрены адреномедулин, пресептин и другие биомаркеры сепсиса.

*Ключевые слова:* биомаркеры сепсиса, диагностика сепсиса, септический шок, тяжелобольные, осложнение инфекции.

### Введение

**С**епсис является одной из наиболее распространенных причин смерти среди госпитализированных пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ). В таких условиях его диагностировать особенно трудно, из-за множественных сопутствующих и основных заболеваний у пациентов [19]. Определения сепсиса и септического шока сфокусированы на воспалительном ответе хозяина. Они остались неизменными со времён проведения первой консенсусной конференции по сепсису, состоявшейся в 1991 году. Достижения, в понимании патофизиологии сепсиса, сегодня характеризуются как ответ хозяина на инфекцию, включающий не только активацию про- и противовоспалительных реакций, а также модификации неиммунологических путей (сердечно-сосудистые, вегетативные, неврологические,

гормональные, метаболические и другие), что заставило экспертов пересмотреть определения. В 2016 году конференция «Сепсис-3» определила сепсис как «опасную для жизни дисфункцию органа, вызванную нерегулируемым ответом хозяина на инфекцию», а септический шок как «подгруппу сепсиса, в которой основные нарушения кровообращения и клеточные / метаболические изменения достаточно глубоки, чтобы существенно увеличить смертность [23]». Это описательный обзор с целью обновления достижений в диагностике сепсиса.

### Диагностика сепсиса. Клинический диагноз

Определения «Сепсис-3» требуют нового клинического инструмента для замены критериев синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) при иденти-

фикации пациентов с сепсисом. Эти критерии неспецифичны, так как они присутствуют не у всех пациентов с инфекцией, и они не обязательно отражают аномальный ответ хозяина. Это, например, случай лихорадки: у пациентов с ослабленным иммунитетом не всегда развивается лихорадка, поэтому инфекцию трудно обнаружить. Напротив, у критических больных пациентов есть определенная степень гипертермии, но она может не отражать инфекцию [15]. Текущая рекомендация для выявления как

сепсиса, так и септического шока заключается в использовании оценки SOFA (Sepsis-related Organ Failure (Последовательная (связанная с сепсисом) оценка функциональной недостаточности органов). SOFA — это простая система, которая использует доступные параметры в повседневной клинической практике для выявления дисфункции или отказа ключевых органов в результате сепсиса. Она была разработана на совещании экспертов, и оценка физиологических изменений в ответ на септический приступ была одобрена консенсусом. Несмотря на эту первоначальную субъективность, калибровка SOFA является правильной и должным образом адаптированной к последующему развитию заболевания у пациента. Независимо от первоначальной оценки SOFA, увеличение баллов SOFA в течение первых 48 часов в отделении интенсивной терапии прогнозирует уровень смертности не менее 50% [7].

В 2016 году была разработана qSOFA (быстрая SOFA). Этот новый термин включает только клинические критерии, которые легко и быстро измерить у постели больного: Измененный уровень сознания, определяемый как оценка шкалы комы Глазго  $\leq 13$  (умеренное оглушение). Систолическое артериальное давление  $\leq 100$  мм. рт. ст. Частота дыхания  $\geq 22$  дд / мин.

При наличии двух из этих критериев, было высказано предположение, что qSOFA имеет аналогичную прогностическую достоверность с исходной оценкой для выявления пациентов с сепсисом и может иметь плохой результат [23]. Требуется дальнейшая проверка эффективности qSOFA, она подвергается первоначальной критике на том основании, что ее трудно использовать в странах с низким и средним уровнем дохода. Кроме того, чувствительность метода может быть только у 50% пациентов с пневмонией в отделении неотложной помощи, и следует ожидать плохой специфичности для таких подгрупп как гематологические пациенты [23].

Следует отметить, что распознавание септического шока обычно связано с наличием гипотонии. Однако этот критерий является недостаточным, поскольку у большинства пациентов наступлению гипотонии пред-

шествует гипоперфузия тканей. Гипоперфузия тканей выявляется путем измерения уровня лактата в крови. Гипотония часто не появляется или появляется поздно, в то время как перфузия тканей может быть серьезно нарушена на глобальном или региональном уровне без необходимости ассоциироваться с гипотонией. По этим причинам распознавание септического шока должно основываться на выявлении гипоперфузии тканей. Поскольку нет единого и конкретного критерия для его идентификации, необходимо оценить несколько параметров [16].

### Лабораторная диагностика сепсиса

Лабораторные тесты необходимы, чтобы помочь диагностировать сепсис, отличить его от других состояний, а также оценить и контролировать функции органов, оксигенацию крови и кислотно-основной баланс. В диагностике сепсиса важен вклад лабораторных гематологических, биохимических и микробиологических исследований. Тем не менее, культуральная диагностика медленная, и в последние годы были предприняты серьезные усилия по поиску биомаркеров, позволяющих провести раннюю диагностику этого заболевания. В целом изучаемые маркеры связаны с воспалительными механизмами в надежде, что они могут дополнять или заменять другие, уже используемые, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (PCT). Эти инструменты не могут использоваться отдельно и должны дополнять тщательную клиническую оценку, а также другие лабораторные данные. Многие исследования ведутся в поисках идеального биомаркера, хотя прогресс идет медленно [10].

Другие визуальные тесты необходимы для оценки состояния различных органов, выявления осложнений и места заражения. Этими тестами обычно являются рентген, компьютерная томография или ультразвук.

### Биомаркеры сепсиса

Биомаркер определяется Национальными институтами здравоохранения: «характеристика, которая эффективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических и патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство» [2]. В различных лабораторных исследованиях врачи используют биомаркеры для диагностики и лечения пациентов. В клинической практике биомаркеры могут также использоваться в диагностических и прогностических целях или в качестве дополнения к лечению, чтобы идентифицировать тех, кто может извлечь наибольшую пользу от конкретной терапии, или для прогнозирования ее эффективности или токсично-

сти [8]. Использование биомаркеров находится на подъеме, и существует высокий спрос на новые молекулы, способные идентифицировать сепсис и септический шок.

Сепсис можно разделить на две последовательные фазы: начальная гиперовоспалительная фаза, характеризующаяся SIRS, которая может исчезнуть; последующая иммуносупрессивная фаза, обычно характеризующаяся дисфункцией органов и называемая CARS (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа). Есть маркеры обеих фаз, хотя маркеры гипер-воспалительной фазы более многочисленны

### Провоспалительные биомаркеры. С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой белок острой фазы воспаления, вырабатываемый печенью, хотя он также может синтезироваться другими клетками, такими как альвеолярные макрофаги. У здоровых пациентов его концентрация в плазме остается стабильной, но его уровни увеличиваются после травмы, воспаления и других раздражителей, связанных с повреждением тканей. Бактериальные инфекции являются мощными стимулами, которые вызывают быстрое повышение уровня СРБ в течение нескольких часов. Интерлейкин-6 (IL-6), как полагают, является основным медиатором, стимулирующим выработку СРБ, но другие цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1) и фактор альфа некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), также продуцируют его. Изменения уровня СРБ в плазме могут быть полезны при диагностике и прогнозе инфекции, падение его уровня в плазме указывает на разрешение инфекции. Короткий период полураспада около 19 ч делает СРБ полезным инструментом для мониторинга воспалительного ответа, инфекции и антибиотикотерапии. Кроме того, лабораторные исследования СРБ дешевле, чем измерения цитокинов [20].

В отличие от большинства белков острой фазы, которые подвергаются значительным изменениям уровня в плазме (в зависимости от скорости синтеза, потребления и катаболизма), концентрации СРБ в плазме остаются практически постоянными. Это означает, что они определяются исключительно скоростью синтеза, а их значения отражают наличие и масштабы заболевания. Некоторые исследования связывают количество нарушений органов у пациентов с сепсисом с тяжестью клинического состояния и интенсивностью воспалительного стимула, тем самым обнаруживая умеренную связь между уровнями СРБ и количеством нарушений органов. Концентрация СРБ в плазме, по-видимому, отражает величину воспалительного стимула и тяжесть сепсиса [18].

Изолированные значения СРБ могут быть полезны при диагностике сепсиса. Однако в клинической практике серийные измерения более эффективны для мониторинга реакции пациента. СРБ довольно неспецифичен и не дифференцирует сепсис от других заболеваний, но он обычно используется для скрининга неонатального сепсиса с ранним началом (в течение первых 24 часов жизни), потому что его чувствительность очень высока в этот период [13]. Эта чувствительность также высока после операции, и поэтому она используется для мониторинга пациентов в послеоперационном процессе [24].

### Прокальцитонин

Прокальцитонин (PCT) — это сложный гликопротеин, показатель системного воспалительного процесса в организме, превосходит по чувствительности и специфичности маркеры воспаления — С-реактивный белок и интерлейкин-6. При бактериальных инфекциях уровень прокальцитонина значительно увеличивается. PCT является предшественником гормона щитовидной железы-кальцитонина. Прокальцитонин считается наиболее информативным маркером тяжелого системного воспаления [22]. Прокальцитонин обычно присутствует в крови на очень низких уровнях, однако его производство может стимулироваться воспалительными цитокинами и бактериальными эндотоксинами, вызывая его высвобождение в больших количествах в ответ на инфекцию и, в частности, на системные бактериальные инфекции. По сравнению со всеми другими доступными в настоящее время маркерами сепсиса, PCT также обладает свойством отличать инфекционное и неинфекционное системное воспаление у пациентов с низкой остротой зрения [11]. Он также может различать вирусные и бактериальные инфекции, указывать на наличие бактериальной суперинфекции у пациентов с вирусными заболеваниями [1].

Уровень прокальцитонина служит биомаркером воспалительного ответа, обеспечивая показатель риска развития сепсиса: чем выше уровень PCT, тем выше вероятность системной инфекции и сепсиса. Учитывая его высокую чувствительность к большинству видов инфекций, прокальцитонин считается наиболее чувствительным биомаркером, помогающим диагностировать (или исключить) бактериальный сепсис. Глобальные рекомендации также советуют его использование в качестве инструмента для оптимизации лечения антибиотиками.

Прокальцитонин имеет более короткий период полураспада, чем СРБ, и уровни PCT повышаются быстрее в случаях бактериальной инфекции. Эта благоприятная кинетика может позволить более раннюю диагностику сепсиса и лучше контролировать его прогрессирование.

### Биомаркеры иммуносупрессивной фазы сепсиса

Важность CARS после гиперовоспалительной фазы сепсиса признана очень давно, но только недавно некоторые биомаркеры этой фазы начали привлекать внимание. На этом этапе оценка экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена-D (HLA-DR) в моноцитах дает хорошие результаты.

Роль молекул HLA класса 2 заключается в обработке и представлении фрагментов антигенного пептида CD4 T-лимфоцитам в начале иммунного ответа. Экспрессия HLA-DR на клеточной поверхности является значимым показателем иммунного ответа из-за его важной роли в презентации антигена. Несколько исследователей сообщили о связи между снижением экспрессии HLA-DR и функциональной инактивацией моноцитов и установили, что уменьшение экспрессии HLA-DR может быть признаком тяжелой иммуносупрессии (рассматривая сепсис не как провоспалительное, а как иммунное расстройство, в том числе воспаление и иммуносупрессия) [4]. Моноциты с низкой экспрессией HLA-DR обладают пониженной способностью секретировать цитокины и представлять антигены, следовательно, поддержание экспрессии HLA-DR может иметь важное значение для надлежащего антибактериального ответа и для предотвращения инфекционных осложнений. Экспрессия моноцитов снижается у пациентов с сепсисом и, следовательно, экспрессия HLA-DR ниже у таких больных. Однако это также происходит и при ослаблении иммунной системы [6].

### Биомаркеры дисфункции органов при сепсисе

**Лактат** является основным маркером гипоперфузии. Увеличение уровня лактата в сыворотке подразумевает прогрессирующее дисфункцию органов и связано с повышением уровня смертности с 35% до 70%. Гиперлактатемия считается серьезным маркером сепсиса, поскольку отражает плохую перфузию тканей. Многочисленными исследованиями установлена роль лактата в качестве маркера для диагностики, прогноза и лечения гипоксии тканей при шоке. В целом, определение лактата является бесспорным критерием в стратификации риска у пациентов с сепсисом и дает основания по применению вазоактивных препаратов. Величина лактатемии отражает тяжесть гипоперфузии и напрямую связана со смертностью. Пациент с тяжелым сепсисом со значительной гипоперфузией (лактат > 4 ммоль / л) считается находящимся в шоке даже без необходимых критериев гипотонии. Таким образом, имеется достаточно данных, чтобы утверждать, что пациенты с нормотонией с тяжелым сепсисом и значительным лактатацидозом должны

рано получать антибиотики, гемодинамический мониторинг и адекватную реанимацию [14].

Биокинетика лактата также используется в качестве прогностического маркера при сепсисе. Отсутствие клиренса лактата в крови является независимым предиктором смерти. При септических процессах повышенный уровень лактата в сыворотке может быть обусловлен измененным клиренсом, перепроизводством или их сочетанием, и поэтому высокий уровень лактата может быть проявлением дисфункции органов, поскольку этот клиренс зависит от функции печени и почек. Многочисленные исследования продемонстрировали полезность лактата в качестве прогностического индикатора состояний шока, и он зарекомендовал себя в отделениях интенсивной терапии как эффективный показатель гипоперфузии тканей [3].

### Адреномедуллин

Адреномедуллин (ADM) представляет собой пептид из 52 аминокислот, принадлежащий к тому же семейству, что и прокальцитонин. Количественное определение ADM было бы особенно полезно для прогноза, но, к сожалению, это невозможно из-за его быстрого выведения из крови (через почки и легкие). Кроме того, он циркулирует, связанный с белками, что делает его недоступным для иммунометрического анализа. [12]. Средняя область проадреномедуллина, содержащая аминокислоты 45–92, отражает уровни активного ADM (который быстро деградирует) и может быть идентифицирована у пациентов с сепсисом. Прогностическая ценность проадреномедуллина, как правило, превосходит другие биомаркеры, такие как СРБ и PCT, различая сепсис и SIRS [5]. Он был в основном оценен при внебольничной пневмонии (CAP) [17]. Уровень проадреномедуллина на момент поступления в отделение интенсивной терапии является ранним предиктором тяжести и плохого исхода при тяжелом сепсисе и септическом шоке от инфекций дыхательных путей, с точностью, сопоставимой с показателями PSI и CURB-65, и выше, чем другие лабораторные измерения, такие как PCT или CRP. При поступлении он также является предиктором эволюции, сравнимым с PCT и CRP и превосходящим другие лабораторные измерения. В сочетании с другими показателями это улучшило бы их способность прогнозировать исход в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективе.

### Пресептин (ПСП)

Пресептин — это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Впервые он был описан группой исследователей из медицинского университета Иватэ,

Япония [25]. Дальнейшие международные многоцентровые исследования показали что: механизм повышения уровней ПСП принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как ИЛ-6, ИЛ-10, PCT, СРБ и др.; при индукции системных воспалений повышение ПСП происходит раньше и быстрее, чем рост других маркеров сепсиса.

Следовательно, уровень ПСП отражает реальную динамику сепсиса; прогнозирует исходы и даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), тем не менее, в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы [9].

### Другие биомаркеры сепсиса

Недавно начались исследования других биомаркеров, таких как бесклеточная ДНК (cf-DNA), но в этой области еще предстоит проделать большую работу. Бесклеточная — ДНК в основном содержит короткие фрагменты ДНК, обнаруженные в плазме и высвобожденные из клеток вследствие некроза или апоптоза. Интерес к cf-

DNA в последнее время возрос, и в настоящее время она исследуется в качестве биомаркера у критических пациентов. Уровни cf-ДНК выше у пациентов с сепсисом, чем у здоровых людей, а также у невыживших лиц. Клеточная гибель является распространенным явлением при сепсисе, но она не специфична для сепсиса, поэтому cf-ДНК была исследована в качестве прогностического биомаркера.

Итак, диагностика сепсиса довольно сложна. Она включает в себя множество признаков и симптомов, что затрудняет его определение. Лучшее понимание заболевания и сложных клеточных процессов, которые оно включает, необходимо для того, чтобы найти ведущий маркер или маркеры.

Исследования отдельных биомаркеров показали, что идеального биомаркера для диагностики сепсиса не существует. Из-за сложной патофизиологии заболевания следует сосредоточить усилия на исследовании комбинаций нескольких биомаркеров для получения более надежных и конкретных результатов [21].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn S. Role of procalcitonin and C-reactive protein in differentiation of mixed bacterial infection from 2009 H1N1 viral pneumonia. / Ahn S, Kim WY, Kim S-H, et al // *Influenza Other Respir Viruses*. — Vol. 5(6).-2011.-P.398–403.
2. Atkinson AJ. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. / Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. // *Clin Pharmacol Ther*. — Vol. 69(3). — 2001.-P. 89–95.
3. Bhat SR. Lactate clearance predicts survival among patients in the emergency department with severe sepsis. / Bhat SR, Swenson KE, Francis MW, Wira CR // *West J Emerg Med*. — Vol. 16(7). — 2015.-P.1118–1126.
4. Cazalis M-A. Decreased HLA-DR antigen-associated invariant chain (CD74) mRNA expression predicts mortality after septic shock. / Cazalis M-A, Friggeri A, Cavé L, et al // *Crit Care*. — Vol. 17(6).-2013.-P.287.
5. Christ-Crain M. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. / Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. // *Crit Care*. — Vol. 9(6).-2005.-P. 816–824.
6. Das U. HLA-DR expression, cytokines and bioactive lipids in sepsis. / Das U. // *Arch Med Sci*. — Vol. 10(2). — 2014.-P.325–335.
7. Doerr F. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. / Doerr F, Badreldin AM, Heldwein MB, et al. // *J Cardiothorac Surg*. — Vol. 6. — 2011.-P. 21.
8. Dupuy A-M. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I — currently available biomarkers for clinical use in acute infections. / Dupuy A-M, Philippart F, Péan Y, et al // *Ann Intensive Care*. — Vol. 3(1).-2013.-P. 22.
9. Endo S. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. / Endo S., Takahashi G., Shozushima T // *JJAAM*.. — Vol. 23. — 2012.-P.27–38.
10. Faix JD. Biomarkers of sepsis. / Faix JD. // *Crit Rev Clin Lab Sci*. — Vol. 50(1).-2013.-P.23–36.
11. Harbarth S. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. / Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. — Vol. 164(3). — 2001.-P. 396–402.
12. Henriquez-Camacho C. Biomarkers for sepsis. / Henriquez-Camacho C, Losa J // *Biomed Res Int*. — Vol. — 2014. P.547–818.
13. Hofer N. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. / Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B // *Neonatology*. — Vol. 102. — 2012. -P.25–36.
14. Holder AL. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. / Holder AL, Gupta N, Lulaj E, et al // *Int J Emerg Med*. — Vol. 9(1). — 2016.-P.10.
15. Kushimoto S. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. / Kushimoto S, Gando S, Saitoh D. et al. // *Crit Care*. — Vol. 17(6). — 2013.-P. 271.
16. Lee YI. Predictors of acute hemodynamic decompensation in early sepsis: an observational study. / Lee YI, Smith RL, Gartshteyn Y, Kwon S, Caraher EJ, Nolan A // *J Clin Med Res*. — Vol. 8(8). — 2016.-P.575–581.

17. Liu D. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. / Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J // *BMC Infect Dis.* — Vol. 16. — 2016. -P.232.
18. Miglietta F. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis./ Miglietta F, Faneschi ML, Lobreglio G, Palumbo CRA// *Le Infez Med.* — Vol. 3.-2015.-P. 230–237.
19. Novosad S. A. Vital signs: epidemiology of sepsis: prevalence of health care factors and opportunities for prevention/ Novosad S. A., Sapiano M. P., Grigg C. et al.// *Morb Mortal Wkly Rep.* — Vol. 65(33). — 2016. —P. 864–869.
20. Póvoa P. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients./ Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al.// *Clin Microbiol Infect.* — Vol. 11. — 2005.-P. 101–108.
21. Rhodes A. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients. / Rhodes A, Wort SJ, Thomas H, Collinson P, Bennett ED // *Crit Care.* — Vol. 10(2). — 2006.-P.60.
22. Riedel S. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. / Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM // *Am J Clin Pathol.* — Vol. 135(2). — 2011.
23. Singer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)/ Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.// *JAMA.* — Vol. 315(8). — 2016.-P.801.
24. Watt DG. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review./ Watt DG, Horgan PG, McMillan DC // *Surgery.* — Vol. 157. — 2015.-P. 362–380.
25. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect.*/ Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N // *Chemother.* — Vol. 11(5).-2005.-P.234.

© Колосунин Иван Александрович ( kolosunin\_ivan@mail.ru ), Базина Ксения Александровна ( bazina.98@mail.ru ),  
Козлов Сергей Александрович ( kozlovsa14@yandex.ru ), Родин Олег Васильевич ( rodin2oleg@gmail.com ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева