

© Сайфуллин Р.Ф., Синявкин Д.О., 2019

УДК 616.94-089:079.4

Сайфуллин Р.Ф.^{1,2}, Синявкин Д.О.²

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СЕПСИСА

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, 123182, г. Москва, Россия

Сепсис – одна лидирующих причин смертности на планете, летальность при развитии септического шока достигает 50%. Своевременное начало лечения и исход заболевания напрямую зависят от ранней и точной диагностики сепсиса. «Золотым стандартом» для диагностики сепсиса по сей день остается выделение гемокультуры, но учитывая необходимость в быстром принятии решения о старте интенсивной терапии у больных сепсисом, скорость выделения гемокультуры недостаточна для своевременного принятия решения о начале терапии. В то же время, современная лабораторная медицина обладает широким спектром биомаркеров, изменяющихся при развитии септического состояния. В обзоре литературы рассмотрены основные лабораторные маркеры, используемые для диагностики сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, лабораторная диагностика, биомаркеры.

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Синявкин Д.О. Лабораторные биомаркеры сепсиса. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(3): 146-151.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-3-146-151>.

Saifullin R.F.^{1,2}, Sinyavkin D.O.²

LABORATORY BIOMARKERS OF SEPSIS

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Sepsis – one of the leading cause of death on the planet, mortality rate in septic shock can be up to 50%. Timely treatment start and outcomes of disease are directly depend from early and precise diagnostics of sepsis. For the present, the “golden standart” in diagnosing sepsis is growing blood culture from patient’s samples. However, taking into account necessity of fast descision making about starting intensive threatment, speed of blood culture test for quick descision about starting theratment is insufficient. At the same time, modern laboratory medicine have wide spectre of different biomarkers, which can be applied in diagnosing sepsis. In literature review discussed main biomarkers, used in sepsis diagnostics.

Key words: sepsis; laboratory medicine; biomarkers.

For citation: Saifullin R.F., Sinyavkin D.O. Laboratory biomarkers of sepsis. *Epidemiologiya I infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(3): 146-151. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-3-146-151>.

For correspondence: Ruslan F. Saifullin, assistant of the department of infectious diseases in children, Pirogov RNRMU, E-mail: ppsaifullin@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.09.2019

Acceted 30.09.2019

Введение

Сепсис – одна лидирующих причин смертности на планете, летальность при развитии септического шока достигает 50%, кроме того лечение пациентов с сепсисом экономически чрезвычайно затратно [4]. Огромные научные, социальные и финансовые ресурсы задействованы в борьбе с этой проблемой. Кроме разработки эффективных протоколов лечения, открытия новых терапевтических мишеней, одним из главных направлений является разработка и внедрение в клиническую практику методов ранней диагностики сепсиса.

Для корреспонденции: Сайфуллин Руслан Фаридович, ассистент каф. инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, E-mail: ppsaifullin@rambler.ru

Внедрение R.C.Vone в 1997 г. в патофизиологическую концепцию термина «компенсаторный противовоспалительный ответ» (CARS) в дополнение к синдрому системной воспалительной реакции (ССВО, SIRS) значительно расширили понимание сепсиса. SIRS и CARS в процессе развития сепсиса сменяют друг друга последовательно, и в зависимости от их взаимоотношений и преобладания одного из синдромов были описаны три клинических варианта течения сепсиса [4, 14]. Значительную опасность представляет вариант с преобладанием CARS – так называемый «иммунный паралич», особенно если учесть, что временные дефекты иммунитета имеют место при серьезных травмах и хирургических вмешательствах. Иммунный паралич протекает с выраженной дисфункцией моноцитов, что отражает неэффектив-

ность системы врожденного иммунитета. Однако нет четких клинических критериев, позволяющих клинически различить эти три формы, следовательно, своевременное распознавание и клинические решения невозможны без адекватной лабораторной поддержки [2, 4, 7].

Начало интенсивной терапии и назначение антибиотиков широкого спектра в первые 6 ч от развития септических осложнений являются ключевыми для улучшения исходов. Ввиду невозможности выделения гемокультуры в столь короткий срок это лишь усиливает необходимость ранней диагностики сепсиса [6, 8, 13, 14].

Клиническая диагностика представляет собой значительную сложность ввиду сходства симптомов асептического SIRS и сепсиса. В свою очередь подсчет лейкоцитов и их субпопуляций, тромбоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, концентрация СРБ недостаточно специфичны для ранней диагностики сепсиса, а «золотой стандарт» диагностики сепсиса – положительный высеv гемокультуры – специфичный, но малочувствительный (25-42%) метод диагностики требующий длительного времени (48 и более часов) выполнения [1, 4-6, 10]. В свою очередь определение разнообразных биомаркеров и эволюция бактериологического метода с эквивалентной диагностической ценностью, но большей скоростью выполнения – метод ПЦР требуют внедрения в ЛПУ дорогостоящей аппаратуры и диагностических наборов [6].

Определение биомаркеров – единственная возможность для точной и ранней диагностики сепсиса. Это лабораторные показатели, которые могут быть измерены и оценены как индикаторы биологических процессов в норме, патологии и, что немаловажно, при мониторинге проводимой терапии. К биомаркерам потенциально применимым в диагностике сепсиса выдвигается ряд требований, отражающих их клиническую эффективность: способность дифференцировать начало SIRS и CARS до начала клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), помощь в прогнозировании исходов и снижении смертности, выборе антибактериальной терапии [6, 14, 18]. С лабораторной точки зрения, биомаркер должен отвечать концепции SMART и быть: S – specific and sensitive – чувствительным и специфичным; M – measurable – измеряемым; A – available and affordable – доступным; R – responsive and reproducible – воспроизводимым; T – timely – своевременным [6]. Данная концепция напрямую соотносится в том числе и с их клинической и экономической эффективностью, ведь правильная и своевременная диагностика улучшает прогнозы и снижает общие экономические затраты на лечение пациентов.

В настоящее время более чем в 3300 публикациях описано и изучено более 178 различных био-

маркеров (цитокины, рецепторы, маркеры клеточной поверхности, внутриклеточные сигнальные молекулы, эндотелиальные индикаторы), поодиночке и в панелях, в том числе с применением клинических методов оценки состояния пациентов (шкалы APACHE II и SOFA). Изучена их эффективность как для постановки диагноза, так и для мониторинга и оценки исходов. Достаточно хорошо изучены СРБ, прокальцитонин (ПКТ, PCT), интерлейкины. Продолжают изучаться пресепсин (ПСР, PSP), липополисахарид-связывающий протеин (ЛСП, LBP), эндотоксин [4, 6, 15].

C-реактивный белок

СРБ был описан в начале 1930-х годов, и является сывороточным белком, синтезируемым в печени в рамках «ответа острой фазы» на действие провоспалительных цитокинов, инфекционных агентов, при тканевом повреждении. Нарастание концентрации СРБ начинается через 4-6 ч после стимуляции и продолжается до 48 ч с многократным нарастанием концентрации. Высокая продолжающаяся продукция СРБ коррелирует с повышенной летальностью, что может использоваться в оценке тяжести процесса и мониторинге проводимого лечения. Однако достаточное количество исследований подтверждают тот факт, что СРБ не имеет достаточной чувствительности для дифференциации инфекционного процесса от неинфекционного, что ограничивает его применение как раннего маркера развития сепсиса [4, 14, 18]. Кроме того, СРБ не может применяться для выявления септических осложнений в послеоперационном периоде, так как повышается неспецифически [5, 13].

Прокальцитонин

ПКТ был впервые описан в 1984 г., это полипептид, промежуточный продукт в цепи образования кальцитонина. Его физиологическая функция остается неясной. У здоровых людей концентрация ПКТ в сыворотке ниже 0,1 нг/мл. Бактериальная, грибковая или паразитарная инфекция индуцирует выделение ПКТ из всех тканей и клеток. Уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6-12 ч, при этом у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрастать в 1000 раз и достигать 1000 нг/мл. По данным систематического обзора и мета-анализа ПКТ – более специфичный маркер, нежели СРБ (81% против 67%) для выявления бактериальной инфекции среди госпитализированных пациентов. Однако такая специфичность все равно недостаточна для отсеивания всех ложноположительных результатов, а чувствительность недостаточна для выявления всех случаев сепсиса. В связи с этим единичное измерение ПКТ обладает низкой информативностью. Показано, что эффективнее использовать

динамическое определение ПКТ для мониторинга терапии пациентов. Так же динамическое определение ПКТ может быть использовано как ориентир для прекращения антибактериальной терапии, что предотвращает ее избыточное использование [4, 6, 13, 14, 18].

Кроме того, у больных хирургического профиля применение ПКТ ограничено в связи с возможными ложноположительными результатами, так как в послеоперационном периоде ПКТ неспецифически повышается. По данным Meisner и соавт., концентрация ПКТ умеренно повышается у 32% пациентов после небольших и асептических операций, у 59% – после кардиохирургических операций и у 95% пациентов после операций на кишечнике. Так же возможно повышение ПКТ после трансплантации органов. Так или иначе, многие эксперты сходятся во мнении, что принятие решений, основанное на ПКТ должно быть добавочным средством, дополняющим информацию о клиническом течении заболевания [6, 18].

Пресепсин

ПСП – белок, открытый в 2005 г., синтезируется непосредственно в каскаде реакций активации врожденного звена иммунитета, является продуктом распада mCD14 – мембранного рецептора моноцитов. Повышение концентрации ПСП происходит только при развитии системных инфекций бактериальной и грибковой природы, и не происходит при вирусных инфекциях и воспалении неинфекционного генеза. Повышение ПСП происходит в течение 1,5-2 ч от начал системной инфекции, раньше, чем у подавляющего числа других маркеров. При концентрации ПСП (пг/мл) <200 сепсис может быть исключен, при >300 – возможен, при >500 – умеренный риск тяжелого сепсиса, при уровне более 1000 нг/мл – высокий риск развития тяжелого сепсиса и септического шока [4, 6]. Пороговое значение для диагностики сепсиса – 415 мкг/л с чувствительностью 80,1% и специфичностью 81%. Такая точность все же не оптимальна для разграничения «сепсис/не-сепсис» однако даже единовременное определение в дебюте клинической картины позволяет ориентироваться в тяжести заболевания и исходах. К тому же, ПСП имеет преимущество в мониторинге пациентов перед другими биомаркерами. В 2014 г. Endo и соавт. Показали, что уровни ПСП коррелируют с тяжестью сепсиса, по сравнению с другими распространенными биомаркерами сепсиса (ИЛ6, СРБ, ПКТ). К исходу 7 сут только ПСП не снижался в группе с неблагоприятным исходом. Концентрация ПСП у погибших была значительно выше, чем у выживших на 2-е и 7-е сут [4, 6, 20, 21].

Липополисахарид-связывающий протеин

ЛСП – гликопротеин, синтезируемый в печени, участвует в презентации бактериального антигена. ЛПС связывает липополисахариды бактерий и присоединяет их к CD14 рецепторам иммунопетентных клеток. Уровень ЛСП в сыворотке повышается в несколько раз при сепсисе, делая его значимым диагностическим инструментом. Пик концентрации ЛСП в плазме – 6–12 ч после появления клинической картины сепсиса, что делает его ценным диагностическим маркером бактериальной инфекции. Однако использование его для мониторинга терапии нецелесообразно, так как уровень ЛСП не уменьшается в ответ на адекватную антибактериальную терапию и в основном не коррелирует с клиническим течением сепсиса [6, 18].

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 это медиатор ответа белков острой фазы воспаления, продуцируемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками. Концентрация ИЛ-6 отражает активность всех провоспалительных цитокинов, поэтому для исследования системных изменений под воздействием цитокинов этот показатель используется чаще всего. Клинические исследования, направленные на оценку цитокинового профиля на различных этапах госпитализации, выявили, что уровни ИЛ-6 соотносятся с тяжестью и исходами сепсиса. Уровень ИЛ-6 отражает предстоящие осложнения сепсиса на 24–36 ч раньше, чем чаще используемый в исследованиях СРБ [9, 14].

CD64: гликопротеин, так же известный как Fc-гамма рецептор-1, который связывает IgG с высокой афинностью. CD64 экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (моноциты, макрофаги, дендритные клетки), в меньшей степени на эозинофилах и, совсем в небольшом количестве, на неактивированных нейтрофилах. В процессе активации нейтрофилов, под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ12, интерферон гамма, Г-КСФ), наблюдается увеличение экспрессии CD64 на поверхности нейтрофилов. Увеличение экспрессии происходит в первые 4-6 ч после стимуляции интерфероном или Г-КСФ [12].

В результате масштабного мета-анализа 26 исследований, включавших около 4000 чел., чувствительность составила 76%, специфичность 85%. CD64 более динамичный показатель, чем прокальцитонин, что позволяет использовать его в мониторинге терапии. При эффективной антибиотикотерапии экспрессия CD64 снижается в течение суток и предшествует улучшению клинической симптоматики у септических больных в течение последующих 2–3 сут. Расчетный индекс плотности экспрессии CD64 продемонстрировал более

высокую чувствительность и специфичность, чем СРБ, подсчет лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и СОЭ у взрослых. В нескольких исследованиях описана экспрессия CD64 на нейтрофилах как возможный биомаркер/индикатор при сепсисе у взрослых, детей и новорожденных [1, 5, 10, 14]. Немаловажно, что экспрессия CD64 не повышается при терапии нецитокиновыми препаратами, при беременности и нетяжелых травмах, несложных операциях, ишемии миокарда [7]. Однако так как многие опубликованные исследования продемонстрировали низкое методологическое качество, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения результатов [18].

HLA-DR

HLA-DR – одна из молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II), осуществляющих презентацию антигенов Т-клеткам. Моноциты у здоровых людей экспрессируют на своей поверхности молекулы HLA-DR в высокой плотности. Определение уровня экспрессии осуществляется с помощью метода проточной цитометрии. Снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах отражает развитие моноцитарной дисфункции, является предиктором развития нозокомиальной инфекции и коррелирует с выживаемостью. Если количество клеток, экспрессирующих HLA-DR превышает 40% на 5-е сут после госпитализации и проведения терапии, то это следует рассматривать как фактор благоприятного прогноза заболевания [2]. Выявлена корреляция низкого уровня экспрессии HLA-DR на 5-е и 10-е сут с неблагоприятными исходами заболевания. Снижение экспрессии $\leq 30\%$, позволяет установить диагноз сепсиса на ранних стадиях его развития [1-3, 7, 8, 11, 17]. В случае с больными хирургического профиля, Т. Kawasaki с соавт. показали, что экспрессия HLA-DR на моноцитах и их ответ на стимуляцию липополисахаридом значительно снижены в результате хирургического стресса во время операции. Эти результаты могут частично объяснить ухудшение механизмов защиты пациента. Кроме того, Hershman и соавт. на выборке пациентов травматологических отделений показал, что снижение экспрессии HLA-DR было длительным и выраженным у пациентов, которые развили сепсис, и значительно более выраженным у пациентов, погибших в исходе заболевания. [2, 16].

Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1): Это недавно открытый член суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется на поверхности нейтрофилов, моноцитов и макрофагов и играет роль в воспалительном ответе. Экспрессия TREM-1 повышается в ответ на присутствие бактерий и остается на прежнем уровне при воспалении не-

инфекционной природы. Повышение экспрессии TREM-1 также приводит к повышению концентрации растворимого TREM-1 (soluble, или sTREM-1) в плазме. В клиническом исследовании уровень sTREM-1 в плазме более 60 нг/мл соотносился с наличием инфекционного процесса больше, чем другие клинические или лабораторные тесты. Ряд исследований показали потенциал sTREM-1 в оценке тяжести и исходов заболеваний. [14].

В проспективном одноцентровом исследовании в Корее было показано, что концентрация sTREM-1, определяемая при поступлении, была независимым предиктором выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом. В дополнение, быстрое снижение sTREM-1 коррелировало с благоприятным исходом. Исходя из этого, sTREM-1 может быть полезным инструментом для диагностики сепсиса и прогнозирования исходов, но также имеет несоответствующую чувствительность и специфичность, чтобы использоваться как единственный маркер сепсиса [13, 18].

Помимо вышеперечисленных, продолжают поиски новых биомаркеров, специфичных для различных тканевых и органных повреждений, таких как: биомаркер эндотелиальной дисфункции ESM-1 (endothelial cell specific molecule), биомаркер острого повреждения почек KIM-1 (Kidney injury molecule-1), биомаркер PSP/reg (pancreatic stone protein), Angiopoietins (Ang-1 and Ang-2), показавшие свою клиническую эффективность в прогнозе течения и исходов сепсиса [14, 15].

Так или иначе, провоспалительные цитокины являются хорошим индикатором инфекционного процесса, но они также продуцируются при асептическом воспалении, например, при хирургических операциях, аутоиммунных заболеваниях, вирусных инфекциях, после трансплантации органов, снижая их специфичность [14].

Остро стоит вопрос с диагностикой грамположительного сепсиса, иммунопатогенез которого, связанный с белковой природой бактериальных антигенов, делает малоэффективным использование традиционных методов диагностики сепсиса, основанных на выявлении ЛПС-опосредованных реакций (прокальцитонин, ЛСП, CD64, пресепсин) [10].

Выводы

Учитывая недостаточно высокую чувствительность и специфичность одиночного применения различных биомаркеров сепсиса для постановки диагноза и недостаточную скорость выделения гемокультуры, ключом к корректной и быстрой постановке диагноза может служить объединение биомаркеров сепсиса в мульти-панели, которые бы включали как провоспалительные маркеры, так и противовоспалительные. Все еще остается вну-

шительный пласт работы для определения таких комбинаций [19]. Подходы с использованием комбинаций биомаркеров нуждаются в разработке и внедрении в клиническую практику. [18].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова А.А., Макарова Н.В., Калинина Н.М. Проточная цитометрия в диагностике и оценке эффективности терапии системных бактериальных инфекций и сепсиса. Редакционная ст. Иммунологические методы. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(3s): 242-53.
2. Зурочка А.В., Котляров А.Н., Кувайцев М.В., Квятковская С.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В., Хайдуков С.В. Изменения экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2008; 10(4-5): 379-88.
3. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(3): 221-8.
4. Колесниченко А.П., Мосякин Н.А., Распопин Ю.С., Кондрашов М.А. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; 4: 11-7.
5. Кривошапкина А.А., Субботовская А.И., Струнин О.В., Шилова А.Н., Ефимов А.А., Козырева В.С., Корнилов И.А. Значение CD64-индекса на нейтрофилах в диагностике сепсиса после кардиохирургических вмешательств у детей первого года жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(3): 93-8.
6. Павлушкина Л.В., Черневская Е.А., Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В. Биомаркеры в клинической практике. *Поликлиника*. 2013; (4-1): 10-4.
7. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Возможности проточной цитометрии в диагностике инфекционных заболеваний, часть 1. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(1): 59-66.
8. Котляров А.Н., Чуриков В.В., Абушкин И.А. Инновационные стратегии снижения риска развития полиорганной недостаточности тяжелого сепсиса при хирургической инфекции у детей. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2013; 13(1): 126-31.
9. Дценко Б.М., Шаповал С.Д., Кириллов А.В., Критерии диагностики и прогноза хирургического сепсиса. *Международный медицинский журнал*. 2005; 2: 84-90.
10. Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Оценка экспрессии CD64 нейтрофилами крови в диагностике бактериальных инфекций и сепсиса. *Справочник заведующего КДЛ*. 2016, № 5.
11. Loems Ziegler-Heitbrock, The CD14 CD16 blood monocytes: their role in infection and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007; Vol. 81: 584-92.
12. Fatma Mostafa Mahmoud, Nebal Medhat Darwish, Rania Ahmed Hassan, Nancy Mohamed Abou Shady, Evaluation of CD64 detection on neutrophils and TLR-2 on monocytes by flow cytometry as markers for early diagnosis of neonatal sepsis, *International Journal of Advanced Research*. 2014; 2(7): 1235-47.
13. Donald M. Yealy, David T. Huang, Anthony Delaney, Marian Knight, Adrienne G. Randolph, Ron Daniels and Tim Nutbeam. Recognizing and managing sepsis: what needs to be done? *BMC Medicine*. 2015; 13: 98.
14. Bethany M. Biron, Alfred Ayala and Joanne L. Lomas-Neira. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomarker Insights*. 2015; 10(S4): 7-17.

15. Pierrakos and Vincent: Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010; 14: R15.
16. Kim et al. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Critical Care*. 2010; 14: R61
17. Wu et al. Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. *Critical Care*. 2011; 15: R220.
18. Sung-Yeon Cho, and Jung-Hyun Choi, Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother*. 2014; 46(1): 1-12.
19. James D. Faix, Biomarkers of sepsis, *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013; 50(1): 23-36
20. Mary Sandquist Hector R. Wong. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 October; 10(10): 1349-56.
21. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0133057.

REFERENCES

1. Kalashnikova A.A., Makarova N.V., Kalinina N.M. Flow cytometry in diagnosis and evaluation of the efficacy of systemic bacterial infections therapy. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2015; 17(3s): 242-53. (in Russian)
2. Zurochka A.V., Kotlyarov A.N., Kuvaytsev M.V., Kvyatkovskaya S.V., Zurochka V.A., Ryabova L.V., Khaydukov S.V. et al. Changes of HLA-DR antigen expression on monocytes in children and their clinical significance in sepsis. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2008; 10(4-5): 379-88. (in Russian)
3. Lazanovich V.A., Markelova E.V., Smirnov G.A., Smolina T.P. Clinical significance of Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR expression on the monocytes in patients with sepsis. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2015; 17(3): 221-8. (in Russian)
4. Kolesnichenko A.P., Mosyakin N.A., Raspopin Y.S., Kondrashov M.A. informativeness of the various biochemical markers of sepsis: literary and own data. *Sibirskoe Meditsinskoe obozrenie*. 2015; 4: 11-7. (in Russian)
5. Krivoshapkina A.A. et al. Neutrophil CD64 index in sepsis diagnosis after cardiosurgical interventions in infants. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2014; 11(3): 93-8. (in Russian)
6. Pavlushkina L.V., Chernevskaya E.A., Dmitrieva I.B., Beloborodova N.V. Biomarkers in clinical practice. *Poliklinika*. 2013; (4-1): 10-4. (in Russian)
7. Khaidulov S.V., Zurochka A.V. Opportunities of flow cytometry in diagnostics of infectious diseases, part 1. *Infektsiya i Immunitet*. 2011; 1(1): 59-66. (in Russian)
8. Kotlyarov A.N., Churikov V.V., Abushkin I.A. Development of multiorgan Dysfunction (MODS) in case of surgical infection in children. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 13(1): 126-31. (in Russian)
9. Datsenko B.M., Shapoval S.D., Kirillov A.V. Diagnostic and prognosis criteria of surgical sepsis. *Mezhdunarodnyy Meditsinskiy zhurnal*. 2005; (2): 84-90. (in Russian)
10. Kalashnikova A.A., Voroshilova T.M. Evaluation of neutrophil's CD 64 expression in diagnosing of bacterial infections and sepsis. *Handbook Of Clinical Laboratory Chief. [Otsenka ekspressii CD64 neytrofilami krovi v diagnostike bakterial'nykh infektsiy i sepsis. Spravochnik zaveduyushchego KDL]*. 2016; № 5. (in Russian)
11. Loems Ziegler-Heitbrock. The CD14 CD16 blood monocytes: their role in infection and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007; Vol. 81: 584-92.
12. Fatma Mostafa Mahmoud, Nebal Medhat Darwish, Rania Ahmed Hassan, Nancy Mohamed Abou Shady. Evaluation of CD64 detection on neutrophils and TLR-2 on monocytes by flow cytometry as markers for early diagnosis of neonatal sepsis, *International Journal of Advanced Research*. 2014; 2(7): 1235-47.

13. Donald M. Yealy, David T. Huang, Anthony Delaney, Marian Knight, Adrienne G. Randolph, Ron Daniels and Tim Nutbeam. Recognizing and managing sepsis: what needs to be done? *BMC Medicine*. 2015; 13: 98.
14. Bethany M. Biron, Alfred Ayala and Joanne L. Lomas-Neira. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomarker Insights*. 2015; 10(S4): 7-17.
15. Pierrakos and Vincent: Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010; 14: R15.
16. Kim et al. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Critical Care*. 2010, 14: R61.
17. Wu et al., Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. *Critical Care*. 2011; 15: R220.
18. Sung-Yeon Cho, and Jung-Hyun Choi. Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother*. 2014; 46(1): 1-12.
19. James D. Faix. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013; 50(1): 23–36.
20. Mary Sandquist Hector R. Wong. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 October; 10(10): 1349–56.
21. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0133057.

Поступила 06.09.2019

Принята в печать 30.09.2019

Сведения об авторах:

Синявкин Дмитрий Ованесович, зав. клинко-диагностической лаб. № 1 ГКБ № 52 ДЗМ, e-mail: dsmaus@mail.ru