

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МАЛИНИНА**

**Дарья Анатольевна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ  
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Клинико-лабораторные проявления синдрома системной воспалительной реакции и синдрома мультиорганной дисфункции у пациентов в критическом состоянии .....	11
1.2 Характеристика различных биомаркеров инфекции .....	13
1.2.1 Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение .....	15
1.2.2 С-реактивный белок.....	16
1.2.3 Пресепсин .....	20
1.2.4 Прокальцитонин.....	22
1.2.5 Проадреномедуллин .....	25
1.3 Частота развития и особенности диагностики бактериальной инфекции у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19.....	30
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1 Дизайн исследования.....	32
2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование .....	34
2.3 Методы исследования .....	37
2.4 Методы статистической обработки .....	38
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	40
3.1 Диагностическая значимость различных биомаркеров для подтверждения инфекции у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции / синдромом полиорганной дисфункции .....	40

3.2 Информационная значимость пресепсина у пациентов	
различных нозологических групп .....	48
3.2.1 Пациенты с лейкопенией .....	48
3.2.2 Пациенты с хронической болезнью почек .....	50
3.2.3 Пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии, получающие заместительную почечную терапию .....	51
3.3 Диагностическая значимость пресепсина и прокальцитонина	
у пациентов после высокотравматичных операций .....	54
3.4 Роль проадреномедуллина в диагностике	
инфекционных осложнений .....	57
3.5 Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров	
бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 .....	60
3.5.1 Сравнение биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 .....	62
3.5.2 Оценка прогностической значимости проадреномедуллина у больных COVID-19 .....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	75
ВЫВОДЫ .....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	85
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	89

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Доля пациентов с инфекционными осложнениями, в том числе сепсисом в отделениях реанимации и интенсивной терапии может достигать 20% [2, 119]. Признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), характерные для инфекционного процесса, и синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) – как одного из двух необходимых критериев постановки диагноза сепсис, неспецифичны и могут присутствовать у многих пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [118]. Для проведения дифференциальной диагностики генеза органной дисфункции и ССВР (инфекционный/неинфекционный) используют оценку уровня лейкоцитов крови, изменения в лейкоцитарной формуле, динамику концентрации С-реактивного белка (СРБ) [2]. Перечисленные критерии достаточно доступны для использования в стационарах, просты в интерпретации, однако, обладают невысокой специфичностью [70].

Для диагностики инфекции как причины развития СПОД и ССВР у пациентов в ОРИТ в настоящее время широко используются биомаркеры инфекции. Биомаркер должен позволять информативно оценивать и мониторировать показатели нормальных и патологических биологических процессов, иметь высокую чувствительность и специфичность, помогать диагностировать развитие заболевания на более ранних стадиях и проводить коррекцию терапии [13, 80, 117].

В конце 2019 г. появились первые упоминания о Новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV2), а в первой половине 2020 г. уже произошло ее распространение по всему миру, причем с большим числом неблагоприятных исходов. Причиной смерти при COVID-19 является не только прогрессия дыхательной недостаточности на фоне пневмонии вирусной этиологии,

но и присоединение бактериальных и грибковых инфекционных осложнений с развитием сепсиса, септического шока. Одна из особенностей тяжелого течения COVID-19 – развитие выраженной воспалительной реакции с первых дней заболевания, что затрудняет своевременную диагностику присоединения бактериальной ко-инфекции, требующей изменения лечебной тактики и решения вопроса о назначении антибактериальной терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Существует большое количество биомаркеров инфекции (порядка 180 молекул) [80, 96]. Однако, ни один из них не обладает абсолютной специфичностью для подтверждения инфекции. Каждый из них имеет определенные преимущества, недостатки и ограничения в использовании. Для верной трактовки полученных данных крайне важно понимать, какие еще патологические процессы, помимо инфекции, приводят к повышению концентраций биомаркеров в крови в той или иной клинической ситуации. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта» тестов для прикроватной диагностики сепсиса. В связи с этим изучение возможностей экспресс-диагностики инфекции, оценка информативности различных биомаркеров для решения этой задачи сохраняет свою актуальность.

### **Цель исследования**

Изучить информационную и прогностическую значимость биомаркеров инфекции у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и синдромом полиорганной дисфункции различного генеза.

### **Задачи исследования**

1. Изучить информационную значимость пресепсина в сравнении с традиционно используемыми биомаркерами – прокальцитонином, С-реактивным белком.

2. Установить преимущества и недостатки пресепсина, прокальцитонина при оценке природы системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции при критических состояниях разной этиологии.
3. Провести сравнительную характеристику диагностической значимости прокальцитонина, С-реактивного белка, проадреномедуллина у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
4. Определить информационную значимость проадреномедуллина для прогностической оценки тяжести течения заболевания и его исхода.

### **Научная новизна исследования**

Показано, что пресепсин для диагностики бактериальной инфекции и сепсиса обладает большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с другими биомаркерами (ПКТ, СРБ).

Определено, что пресепсин является информативным биомаркером инфекции у пациентов с нейтропенией. Показано, что в отличие от прокальцитонина у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек могут наблюдаться ложноположительные значения пресепсина, что ограничивает его применение для исключения инфекции у пациентов данной группы.

Установлено, что у пациентов после высокотравматичных оперативных вмешательств без признаков бактериальной инфекции в первые сутки определяется повышение как пресепсина, так и прокальцитонина. Однако динамика изменения уровня пресепсина в послеоперационном периоде не превышает диагностический порог, подтверждающий развитие системной инфекции.

Проведена сравнительная характеристика биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с НКИ, получавших различные варианты противовоспалительной терапии. Показано, что у пациентов, получающих терапию моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 при присоединении бактериальной инфекции, уровень прокальцитонина не достигает

рекомендованных диагностических значений. Впервые определена точка cut-off (0,17 мкг/л) прокальцитонина у пациентов с НКИ (COVID-19), получающих терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 (МАТ) для подтверждения присоединения бактериальной инфекции. Показано, что уровень проадреномедуллина при развитии тяжелых форм НКИ значимо не изменялся при присоединении бактериальной инфекции, что ограничивает его использование для дифференциальной диагностики и решении вопроса о назначении антибактериальной терапии.

Показано, что повышение проадреномедуллина коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса и исходом заболевания. Определена точка cut-off проадреномедуллина для оценки риска развития неблагоприятного исхода.

На основе полученных данных разработаны прогностических модели исхода НКИ тяжелого течения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты научно-исследовательской работы востребованы в практике отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для дифференциальной диагностики причин развития системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции в различных клинических ситуациях. Данные, полученные в настоящем исследовании, используются в процессе последипломного обучения врачей анестезиологов-реаниматологов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины, в дизайне рандомизированного ретроспективного и проспективного исследования. В исследовании использовались клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Объект исследования – пациенты, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной

терапии с признаками ССВР и/или СПОД, возраст которых более 18 лет. Предмет исследования – биомаркеры инфекции (С – реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, проадреномедуллин).

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 11/2019 от 28 ноября 2019 года.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наибольшей информативностью для подтверждения развития бактериальной инфекции у пациентов в ОРИТ обладает пресепсин и прокальцитонин. Ограничениями использования пресепсина, как биомаркера бактериальной инфекции, является нарушение выделительной функции почек с развитием острого почечного повреждения (ОПП)/хронической болезни почек тяжелой степени (ХБП).
2. Прокальцитонин может быть использован для исключения или подтверждения бактериальной ко- и суперинфекции у пациентов с вирусной пневмонией (COVID-19). Ограничением использования прокальцитонина, как биомаркера бактериальной инфекции является антицитокиновая терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. Повышение ПАДМ у пациентов в ОРИТ наблюдалось как при развитии вирусной пневмонии, так и бактериальной. Его повышение ассоциировано с тяжестью течения заболевания, максимальных значений он достигает у пациентов с септическим шоком и в группе «умерших» больных.
3. ПАДМ показывает высокую прогностическую значимость для оценки тяжести заболевания и риска развития летального исхода, в том числе и у пациентов с COVID-19.



### **Степень достоверности и апробация работы**

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, проведена при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 22, 26. Достоверность результатов обеспечивалась репрезентативным объемом сплошной выборки.

Основные положения диссертации доложены на 2-ом Конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2019); Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2021); 16-й Всероссийской конференции «Проблема инфекции при критических состояниях» (Москва, 2021); Всероссийской конференции с международным участием «COVID19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» (Весенняя сессия) (Москва, 2022).

### **Публикации**

По теме исследования опубликовано 4 научных работы, все 4 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 публикация в журнале, входящем в международную базу данных Scopus.

### **Личное участие автора в исследовании**

Автор самостоятельно выполнил анализ литературы, проводил сбор ретроспективных и проспективных данных, их статистическую обработку и анализ полученных результатов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 141 библиографический источник (19 отечественных и 122 зарубежных авторов). Диссертация содержит 9 таблиц, находящихся в тексте, 23 рисунка.

## **Глава 1**

# **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Клинико-лабораторные проявления синдрома системной воспалительной реакции и синдрома мультиорганной дисфункции у пациентов в критическом состоянии**

Воспаление лежит в основе многих патологических состояний, являясь неспецифическим адаптивным ответом на действие различных патогенных факторов, и широко встречается при многообразных патологических процессах, патологических состояниях и заболеваниях. В основе его патогенеза лежит совокупность нервных, гуморальных и клеточных механизмов, которые активируются при воздействии флорогенов (экзогенных, эндогенных) и совместно с ними запускают процессы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию клеток. Для системного воспалительного ответа характерна стадийность: первая стадия является гиперэргической и сопровождается активацией врожденного иммунитета, высвобождением большого количества медиаторов воспаления. Параллельно развиваются механизмы компенсации воспалительной реакции – фаза иммунной супрессии [9].

Клинико-лабораторные проявления воспаления, которые характеризуются лихорадкой, изменением в лейкоцитарной формуле, тахикардией и тахипноэ объединены в синдром системной воспалительной реакции.

Критерии ССВР были приняты на Чикагской согласительной конференции в 1991 г., но они обладают крайне низкой специфичностью для диагностики инфекции. Большинство пациентов, находящихся в критическом состоянии, имеют различные признаки синдрома системной воспалительной реакции. ССВР

характерен не только для пациентов с инфекцией, но и для больных, перенесших травматичные операции, пациентов с ожогами, кровотечением, постгеморрагической анемией, острым инфарктом миокарда и т.д. И наоборот, часть пациентов с сепсисом имели ареактивное течение без выраженной клиники воспалительной реакции. Этот тезис подтверждают результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Австралии и Новой Зеландии на большой популяции пациентов, они показывают, что 1 из 8 госпитализированных в ОРИТ больных с инфекцией и остро развившейся новой органной дисфункцией (ОД) не имели критериев СВВР [14].

По данным инфографики Global Sepsis Alliance ежегодно во всем мире регистрируется порядка 47-50 миллионов случаев сепсиса, из которых 11 миллионов заканчиваются летальным исходом [61]. Частота сепсиса у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) возросла с 20% [2, 119] до 43,8% при нозокомиальной инфекции [12, 19].

С учетом неспецифичности критериев ССВР, определение и диагностические критерии сепсиса претерпели изменения. Согласно концепции Sepsis-3, сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная разрегулированным ответом макроорганизма на инфекцию. В качестве инструмента для постановки диагноза следует использовать оценку по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)  $\geq 2$  баллов при установленном источнике инфекции. Основным ограничением новой концепции на практике является возможное затруднение констатации вклада инфекции в органную дисфункцию. Постановка диагноза усложняется у лиц с предшествующей органной дисфункцией – пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, патологией печени, энцефалопатией. Для подтверждения инфекционного генеза СПОД рутинно используются инструментальные методы диагностики (рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ультразвуковая диагностика и т.д.), микробиологическое исследование биологических образцов из различных локусов с определением чувствительности

к антибиотикам. Однако инструментальные методы диагностики не всегда доступны, либо пациенты по тяжести состояния не могут быть транспортированы. Микробиологические исследования являются очень информативным методом подтверждения/исключения бактериальной инфекции, но результат оказывается доступен только через 48-72 часа. Крайне важным является наиболее ранняя диагностика инфекции, как причины СПОД и начало стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Поэтому с целью диагностики инфекции, как причины развития и/или прогрессии СПОД чрезвычайно важно применение биомаркеров.

## **1.2 Характеристика различных биомаркеров инфекции**

Идея «биомаркеров сепсиса» возникла в 1988 г., когда Д. Хойт и его коллеги [130] сообщили, что изменение уровня лимфоцитов является предиктором развития сепсиса. Международный Септический форум в 2005 г. впервые систематически рассмотрел важность биомаркеров в исследованиях инфекции и сепсиса [47].

В 1927 г. при исследовании больных с сепсисом был впервые упомянут лейкоцитоз [46]. В настоящее время уровень лейкоцитов является широко используемым лабораторным параметром для прогнозирования бактериальных инфекций и сепсиса, хотя он имеет очень низкую чувствительность и специфичность [83]. СРБ является традиционным маркером воспаления, он был впервые обнаружен в 1930 г. и впервые описан в контексте сепсиса в 1982 г. [32]. Недостатками СРБ являются его отсроченный ответ и поздний пик через 36-50 часов [75].

В 1993 г. М. Assicot и его коллеги [64] были первыми, кто описал прокальцитонин, как потенциальный биомаркер сепсиса и инфекции. В настоящее

время ПКТ является единственным биомаркером для диагностики инфекции, включенным в международные рекомендации по интенсивной терапии [122].

ПКТ по сравнению с СРБ и цитокинами увеличивается в течение 4-12 часов после начала развития инфекционного процесса [33]. Его чувствительность и специфичность находятся в диапазоне порядка 80% [101]. ПКТ является первым биомаркером инфекции и сепсиса, который рекомендован для контроля антибактериальной терапии. Начало или прекращение приема антибиотиков под контролем ПКТ показало, что более короткое время приема антибиотиков было связано с более низким уровнем смертности на 1% [53].

Пресепсин, высвобождаемый макрофагами при сепсисе, был обнаружен в 2004 г. [58]. Он повышается перед ПКТ и ИЛ-6 и, следовательно, рассматривается как очень ранний маркер сепсиса [134].

Однако, результаты исследований пресепсина противоречивы и требуют дальнейшего изучения [78].

Идеальный биомаркер инфекции должен быть высокочувствительным и специфичным для диагностики инфекции и сепсиса, надежно различать инфекционные и неинфекционные причины ССВР, органной дисфункции (ОД) и шока. Более того, биомаркер должен в идеале присутствовать до появления клинических признаков сепсиса, иметь прогностическое значение и указывать на тяжесть течения заболевания [84]. Однако в настоящее время не существует идеального биомаркера, полностью удовлетворяющего всем этим требованиям. В настоящее время список доступных биомаркеров достаточно широк и включает в себя порядка 180 молекул, из которых только 20% достаточно изучены [80, 96]. Рутинно наиболее часто используются прокальцитонин, С-реактивный белок, пресепсин, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО). В последнее время в клиническую практику внедряется новый биомаркер – проадреномедуллин (ПАДМ).

### ***1.2.1 Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение***

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение рассчитывается как простое соотношение между количеством нейтрофилов и лимфоцитов, измеренных в периферической крови. НЛО является биомаркером, отражающим баланс между двумя аспектами иммунной системы: острым и хроническим воспалением (на что указывают количество нейтрофилов) и адаптивный иммунитет (количество лимфоцитов) [89].

Увеличение НЛО определяется повышением нейтрофилов и/или снижением лимфоцитов. Нейтрофилы играют важную роль в воспалении при патологических состояниях, таких как бактериальная инфекция, хроническое повреждение тканей и онкологический процесс [82, 115]. Таким образом, увеличение циркулирующих нейтрофилов свидетельствует об острой или хронической воспалительной реакции. Лимфоциты генерируют адаптивные иммунные ответы для устранения специфических патогенов, инфицированных клеток и, в некоторых случаях, предраковых или злокачественных клеток [34, 90]. Снижение циркулирующих лимфоцитов происходит из-за перенесенной инфекции, использования определенных лекарств, включая химиотерапию, и некоторых заболеваний, связанных с иммунитетом, включая ревматоидный артрит [88]. Высокий уровень циркулирующих нейтрофилов связан со сниженной активностью других иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры [54].

Установлена часто наблюдаемая связь между бактериальной инфекцией и нейтрофильным лейкоцитозом, а также между вирусной инфекцией и лимфоцитозом. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение было предложено для дифференцировки двух типов инфекции: вирусной и бактериальной [29, 63, 115], а также для прогнозирования исхода инфекции [112]. У пациентов, госпитализированных по поводу лихорадки неясного генеза, было обнаружено, что НЛО значительно выше у пациентов с бактериальной инфекцией, чем у пациентов без инфекции, и ниже у пациентов с вирусной инфекцией [114]. Группа

итальянских исследователей [22] предложила следующие интервалы нейтрофильно-лейкоцитарного отношения: для локальной инфекции 5-10; системной инфекции 10-13; септицемии 13-15 и для септического шока не менее 15. Что касается отечественных публикаций, то А.А. Афанасьев с соавторами [16] установили, что в контрольной группе пациентов (без признаков ССВР и СПОД) НЛО составило 2,0 (1,5; 2,6); у пациентов с признаками СВР и СПОД неинфекционной природы значения НЛО составили 5,8 (4,9; 11,2), а у пациентов с сепсисом – НЛО достигало 16,4 (8,6; 27,7). Сравнив полученные в этом исследовании результаты точки cut-off НЛО с диагностической ценностью пресепсина (1 051 пг/мл AUC 0,79 sen. 80%, specif. 80%), прокальцитонина (3,75 мг/мл AUC 0,76 sen. 65%, specif. 70%) и С-реактивного белка (132 мг/мл AUC 0,66 sen. 70%, specif. 60%), авторы исследования делают вывод, что НЛО не уступает данным маркерам при диагностике инфекции, а также имеет явное преимущество, связанное с его доступностью.

Эти наблюдения показывают, что использование в клинической практике НЛО может быть полезно для дифференциальной диагностики пациентов с проявлениями ССВР, следовательно, и для принятия решения об инициации антибактериальной терапии. К сожалению, не только инфекции, но и множество других заболеваний сопровождаются повышением этого показателя (онкологические, аутоиммунные заболевания и т. д.), в связи с чем специфичность данного показателя снижается [109].

### ***1.2.2 С-реактивный белок***

СРБ был открыт в 1930 году при исследовании крови пациентов с острой пневмококковой пневмонией. Он принадлежит к семейству белков – пентраксинов и состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. Молекулярная масса каждой субъединицы 21-23 кДа [129]. СРБ был



впервые идентифицирован по его реакции с С-полисахаридом пневмококка и, в результате чего и был назван С-реактивным белком. В отличие от антител, СРБ присутствовал в самом начале инфекционного процесса и его уровень заметно снижался при разрешении болезни.

Синтез СРБ происходит в основном в гепатоцитах и регулируется уровнем транскрипции интерлейкина-6 (ИЛ-6), эффект которого может быть усилен интерлейкином-1 (ИЛ-1) [4]. Также сообщалось о внепеченочном синтезе СРБ в нейронах, атеросклеротических бляшках, моноцитах и лимфоцитах [76]. Механизмы, регулирующие синтез в этих местах, неизвестны, и маловероятно, что они существенно влияют на уровни СРБ в плазме.

СРБ является белком острой фазы воспаления (БОФ), играющий важную роль при воспалениях, защите от чужеродных агентов и в аутоиммунных процессах. СРБ связывается с детерминантами микроорганизмов и поврежденных клеток.

Чтобы понять функцию СРБ, необходимо понять природу лигандов, с которыми он связывается. Один из первых известных природных лигандов СРБ представляет собой фосфатидилхолин, присутствующий на поврежденных клеточных мембранах [138]. Этот лиганд обычно не экспонируется на клеточной мембране, но в поврежденных тканях он становится доступным для СРБ. Также С-реактивный белок связывается с малым ядерным рибонуклеопротеином (мяРНП) [49]. Эти мяРНП являются важными аутоантигенами, к которым пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) имеют сильный аутоиммунный ответ. Эта реактивность может возникать в интактных клетках после повреждения мембраны.

Для СРБ характерны множество свойств иммуноглобулинов: связь с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами и с экспонированными ядерными антигенами. Еще одним важным действием СРБ является его способность активировать систему комплемента. Это свойство имеет важное значение, как для его фагоцитарной активности, так и для способности защищать организм от инфекции. СРБ связывает  $\text{Clq}$  – первый

компонент каскада комплемента, что приводит к активации классического пути. Однако, в отличие от IgG и других активаторов каскада комплемента, активация комплемента С-реактивным белком ограничивается ранними компонентами системы комплемента с меньшим образованием мембраноатакующего комплекса (МАК) [27]. Эта активность предполагает, что активация комплемента с помощью СРБ, вероятно, индуцирует в основном фагоцитарную активность за счет отложения C3b и iC3b. СРБ также связывается с Fc-рецепторами и повышает фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов [5, 17].

СРБ стимулирует воспалительную реакцию – повышает экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках, ингибирует экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках аорты, стимулирует высвобождение ИЛ-8 из несколько типов клеток, а также увеличивает высвобождение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и фактора некроза опухоли [28]. Недостатком большинства белков острой фазы является их относительная неспецифичность в отношении причины воспалительной реакции и высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью заболевания и его стадией. В то же время дифференциальная диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, весьма ограничена [93, 94]. Повышенный уровень СРБ может наблюдаться в плазме пациентов с аутоиммунными заболеваниями, острым инфарктом миокарда (в связи с некрозом кардиомиоцитов), у пациентов после травматичных оперативных вмешательств, ожоговых и онкологических больных, при развитии вирусных и бактериальных инфекций и т. д. В плазме крови уровни СРБ могут быстро и заметно повышаться в 1000 и более раз после острого воспалительного стимула, в значительной степени отражая усиление синтеза гепатоцитами [50]. Повышенные уровни СРБ различаются в зависимости от причины воспалительного процесса: 1) при вирусных инфекциях, опухолях, хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях концентрации СРБ повышаются до 10-30 мг/л; 2) при бактериальных инфекциях, обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита), повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт

миокарда) концентрация СРБ возрастает до 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л); 3) тяжелые генерализованные инфекции, ожоги, сепсис сопровождаются самым значимым повышением СРБ – до 300 мг/л и более [4].

Наблюдение только за одним маркером воспаления недостаточно, так как у разных больных возможен дисгармоничный острофазный ответ.

В первой половине 2020 г. произошло распространение новой коронавирусной инфекции, которое к 2021 году приобрело характер пандемии. У пациентов с COVID-19 в критическом состоянии были обнаружены более высокие уровни цитокинов в плазме, что свидетельствует об участии воспалительного шторма в патогенезе прогрессирования заболевания [51]. С-реактивный белок (СРБ), рутинно измеряемый маркер воспаления, был повышен у большинства пациентов с COVID-19 и был связан с тяжестью заболевания [41, 42]. Концентрация СРБ повышается у большинства пациентов, одновременно с увеличением интерлейкина 6 (ИЛ-6) и СОЭ в разной степени. ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- $\alpha$  возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [6] характеризуют СРБ как основной лабораторный маркер активности процесса в легких [30]. Повышение уровня СРБ коррелирует с объемом поражения легочной ткани, прогнозом исхода пневмонии при COVID-19 и является основанием для начала противовоспалительной терапии. В характеристику среднетяжелого течения COVID-19, наряду с клиническими показателями, включен уровень СРБ более 10 мг/л. СРБ включен в перечень критериев, определяющих показания для назначения патогенетической терапии при COVID-19. Однако, динамика СРБ не всегда однозначна и диагностически значима, так как часть пациентов с НКИ получают терапию моноклональными антителами, которые приводят к снижению уровня СРБ в плазме крови.

### *1.2.3 Пресепсин*

ПСП — это относительно новый высокоспецифичный и высокочувствительный маркер сепсиса, молекулярная масса которого составляет 13 КДа. Пресепсин является циркулирующим белком, который образуют макрофаги при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов. Он представляет собой N-концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14, ответственного за трансдукцию эндотоксинового сигнала. CD14 может существовать в двух формах: 1) связанной с мембраной на поверхности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов (mCD14) и 2) в растворимой (sCD14, s-soluble), циркулирующей в кровотоке. При контакте mCD14 с липополисахаридом (ЛПС) и ЛПС-связывающим белком (ЛСБ) рецептор mCD14 отщепляется от мембраны и выходит в кровоток (sCD14). При активации фагоцитоза sCD14 и mCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием специфического фрагмента, исходно названного sCD14-subtype (sCD14-ST), а потом переименованного в пресепсин. Таким образом, один из механизмов образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением CD14 лизосомальными ферментами [3]. Циркулирующие уровни ПСП повышаются при развитии системных инфекций и сепсиса, вызываемых грамположительными, грамотрицательными и грибковыми инфекциями. При вирусных инфекциях и при воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями, уровни ПСП не повышаются [135]. При развитии сепсиса повышение циркулирующих концентраций ПСП происходит раньше и быстрее, чем других маркеров сепсиса, а именно в течение 1,5-2 ч после начала системной инфекции — раньше, чем повышение цитокинов ИЛ6, ИЛ1, ФНО $\alpha$  и раньше, чем повышение прокальцитонина и С-реактивного белка [98, 99, 135]. Время полужизни ПСП в крови составляет 0,5-1 ч. Поэтому при мониторинге его уровни быстро и надежно отражают степень эффективности терапии (антибиотики, гемоперфузия, гемофильтрация и др.), что позволяет оперативно принимать объективные клинические решения [98, 99]. Молекула

пресепсина теоретически полностью фильтруется в клубочках, реабсорбируется и метаболизируется в проксимальных извитых канальцах. Таким образом, на уровень пресепсина в плазме может сильно влиять острая почечная недостаточность, развившаяся в рамках синдрома полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, предшествующее хроническое заболевание почек и проведение ЗПТГД [36, 132, 137].

В исследовании М. Miyoshi et al. [43] было обнаружено, что пресепсин значительно коррелирует с уровнями креатинина ( $r=0,834$ ),  $eGFR_{creat}$  ( $r=0,837$ ), цистатина-С ( $r=0,845$ ) и  $eGFR_{cys}$  ( $r=0,879$ ). Кроме того, у пациентов с ХБП уровни пресепсина, стратифицированные по  $eGFR_{cys}$ , показали значительное увеличение в группе пациентов с ХБП С2 и с прогрессирующей стадией скорости клубочковой фильтрации. Были получены следующие значения: норма:  $97,6 \pm 27,4$  пг/мл, ХБП С1:  $100,2 \pm 27,6$  пг/мл, ХБП С2:  $129,7 \pm 40,7$  пг/мл, ХБП С3:  $208,1 \pm 70,2$  пг/мл, ХБП С4:  $320,2 \pm 170,1$  пг/мл, ХБП С5:  $712,8 \pm 336,3$  пг/мл.

С учетом того, что пресепсин является фрагментом клеточного рецептора макрофагов, интересно проанализировать его динамику у пациентов с лейкопенией. Описаны лишь немногочисленные наблюдения оценки уровня пресепсина у больных гематологического профиля. В исследование М. Maurice et al. [136] были включены 50 человек, разделенных на 2 группы: I группа включала 40 взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом, которые соответствовали как минимум двум диагностическим критериям SIRS; II группа включала 10 здоровых взрослых в качестве контрольной группы. В ходе исследования отмечено, что у здоровых людей уровень пресепсина колебался от 73 до 209 пг/мл при среднем значении  $\pm SD$   $132,5 \pm 50,6$ , у больных ССВР уровень пресепсина колеблется от 73,3 до 254 пг/мл при среднем значении  $\pm SD$   $157,4 \pm 66,5$ ; у больных с сепсисом он составляет 269-536 пг/мл при среднем значении  $\pm SD$   $440 \pm 106,4$ ; у пациентов с тяжелым сепсисом уровень колебался в пределах 609-773 пг/мл при среднем значении  $\pm SD$   $693,3 \pm 58,9$ , а у больных с септическим шоком значения в пределах 861-4550 пг/мл при среднем значении  $\pm SD$   $1882,3 \pm 1076,4$ . Эти данные показывают, что уровни пресепсина, а также

уровни СРБ были значительно выше у пациентов с признаками инфекции, чем в контрольной группе ( $p=0,017$ ,  $p=0,004$  соответственно, несмотря на гематологический профиль пациента и сопутствующую панцитопению. В отечественной литературе подобных исследований крайне мало. Коллеги из Московского «Гематологического научного центра» [133] изучали маркеры воспаления у 14 онкогематологических больных с септическим шоком на фоне агранулоцитоза. Концентрация пресепсина была повышена уже в первые сутки при развитии септического шока (от 868 до 12 343 пг/мл, медиана 3 266 пг/мл) на фоне чего сделан вывод, что пресепсин может использоваться для диагностики сепсиса у больных в состоянии агранулоцитоза.

Таким образом, при использовании ПСП в различных клинических ситуациях не все абсолютно очевидно [98, 135], что обусловило проведение нашего исследования в этом направлении.

#### ***1.2.4 Прокальцитонин***

Прокальцитонин был открыт в 1984 г. как предшественник кальцитонина, который в основном синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и другими органами. Структура прокальцитонина закодирована в ДНК в собственном семействе генов [31]. Прокальцитонин состоит из 116 аминокислот и подвергается расщеплению на три фрагмента: 1) кальцитонин (32 аминокислотных остатка); 2) катакальцин (21 аминокислотный остаток) и 3) N – концевой пептид (57 аминокислотных остатков) [87, 104]. Изначально высокие концентрации прокальцитонина описывали у пациентов с раком щитовидной железы, в результате чего планировалось его использование как биомаркера для диагностики онкологических заболеваний в щитовидной железе. Однако, впоследствии высокие значения прокальцитонина были зарегистрированы и у пациентов,

которые перенесли тиреоидэктомию, на основании чего было высказано предположение о существовании экстраклеточных источников синтеза прокальцитонина [31, 64, 105, 128]. Такими источниками могут являться моноциты [103], нейтрофилы [108], лимфоциты [31]. Накоплены данные о том, что его синтез так же может происходить в нейроэндокринных клетках легких, кишечника, печени и в других тканях [69, 131]. Легочные нейроэндокринные клетки могут вырабатывать прокальцитонин как пара-, так и эндокринным путем [25]. Более мощным триггером для синтеза и выброса в кровь прокальцитонина являются клетки бактерий, эндотоксины грамотрицательных бактерий, экзотоксины, а также продукты жизнедеятельности грамположительных бактерий [139]. Считается, что воздействие грамотрицательных бактерий приводит к более интенсивному синтезу прокальцитонина [105, 120]. Ряд исследователей полагает, что микробная инфекция запускает выработку прокальцитонина во всех тканях и типах клеток организма [131]. Так же отмечен факт, что нарастание концентрации прокальцитонина сопровождается только системную генерализованную инфекцию, а при локальных воспалительных процессах такой динамики не наблюдается. Степень увеличения концентрации напрямую коррелирует с выраженностью активности воспаления [107]. Увеличение синтеза прокальцитонина может происходить как непосредственно в результате прямого контакта эффекторной клетки с бактерией или токсином, так и в ответ на возникшую воспалительную реакцию, сопровождаемую повышением медиаторов воспаления. После введения провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6,  $\text{TNF}\alpha$ ) отмечено увеличение концентрации ПКТ, в результате чего высказано предположение, что данные цитокины могут вызывать повышение концентрации прокальцитонина в крови [105]. На выработку ПКТ могут влиять и продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Так, при введении здоровым добровольцам бактериального эндотоксина внутривенно происходило быстрое повышение концентрации прокальцитонина в течение 3-х часов с максимальным пиком через 12-18 часов. Также внутривенное введение изолированных провоспалительных цитокинов  $\text{TNF}\alpha$  или ИЛ-6 приводило к появлению прокальцитонина в кровотоке [105].

Высокие уровни прокальцитонина могут регистрироваться не только при развитии системного инфекционного процесса, но и при других патологических состояниях, например, травма, высокотравматичные оперативные вмешательства, ожоги и т.д. [18, 26, 37, 111]. При ожогах причиной выраженной воспалительной реакции является обширный некроз кожи, происходит повышение всех провоспалительных медиаторов, а также прокальцитонина и С-реактивного белка [21]. Существуют данные, что повышенные уровни прокальцитонина и ИЛ-6 при ожогах могут наблюдаться и без генерализованной инфекции [18, 59]. Однако присоединение инфекции с последующим развитием сепсиса также ведет к повышению прокальцитонина, причем его уровень прямо коррелирует с тяжестью септического процесса [64, 100]. Схожая ситуация с повышением уровня прокальцитонина наблюдается и при тяжелой сочетанной травме. В работах А.А. Афанасьева и др. делается заключение о том, что у пациентов с тяжелой травмой наблюдается повышение уровня прокальцитонина в остром периоде травматической болезни и оно является отражением системного ответа организма на повреждающий фактор и не связано с распространением инфекционного процесса. Для правильной интерпретации изменений этого биомаркера исследование его концентрации необходимо проводить в динамике [8, 11].

«Цитокиновый» механизм активации синтеза прокальцитонина так же объясняет его повышение после трансплантации органов и травматичных хирургических вмешательствах. В наше исследование включены пациенты после высокотравматичных кардиохирургических оперативных вмешательств, которым проводилась динамическая оценка уровня ПКТ и пресепсина в пред- и послеоперационном периоде. Наблюдения показывают, что оба биомаркера повышаются в раннем послеоперационном периоде, однако степень повышения ПКТ больше, чем ПСП. Отдельный интерес значения прокальцитонина для диагностики бактериальной инфекции вызывают пациенты с нарушением выделительной функции почек (ХБП/ОПП). Есть данные литературы о том, что прокальцитонин не обладает почечным клиренсом. Различные исследования



показали, что уровни ПКТ не коррелировали с функцией почек, возрастом, полом или баллами по шкале SOFA [45, 48, 74, 86, 126].

В одном из исследований показано, что период полужизни ПКТ составил 28,9 часов у пациентов с клиренсом креатина  $>87$  мл/мин по сравнению с 33 часами у пациентов с клиренсом креатинина  $<30$  мл/мин. Период полувыведения у субъектов с нормальной функцией почек не отличаются от таковых с тяжелой почечной дисфункцией ( $p=0,262$  (0-24 ч),  $0,256$  (24-48 ч, тест MWU)) [62].

По сути, прокальцитонин является «гормокином» – веществом, объединяющим свойства как цитокина, так и гормона, функции которого пока изучены недостаточно. С одной стороны, он считается высокоспецифичным маркером попадания в кровоток структурных элементов бактерий, а с другой его повышение регистрируется при развитии и других патологических состояний, несвязанных с инфекцией.

### ***1.2.5 Проадреномедуллин***

Адреномедуллин (АДМ) представляет собой пептид, состоящий из 52 аминокислот, который образуется из молекулы – предшественника  $\text{preproADM}$ . Впервые он был выделен группой японских ученых в 1993 г. из клеток феохромоцитомы человека [20, 65]. Помимо АДМ из предшественника синтезируются: 1) другой биологически активный пептид, называемый РАРМ (N-концевой 20 пептид проадреномедулина), обладающий вазодилатирующим свойством; 2)  $\text{proADM}$  45-92 (MR- $\text{proADM}$ ); 3)  $\text{proADM}$  153-185 (также известный как адренотензин, с выраженным вазоконстрикторным эффектом) [66, 85]. К сожалению, измерение сывороточной концентрации АДМ является технически сложным, так как он обладает коротким периодом полураспада (22 минуты) [57, 85] в циркулирующей крови, быстро разрушается протеазами

и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента Н [20, 79]. Однако, в настоящее время доступно измерение среднерегионарного фрагмента проадреномедуллина (MR-proADM или ПАДМ), который отщепляется от молекулы-предшественника в соотношении к АДМ 1:1. Проадреномедуллин (ПАДМ), вероятнее всего, является нефункциональным побочным продуктом и не подвергается протеолизу и связыванию в тканях [65]. В дальнейшем для единообразия обозначений будет использоваться термин «проадреномедуллин (ПАДМ)».

По своей структуре молекула ПАДМ сходна с пептидом, связанным с геном кальцитонина – calcitonin gene-related peptide (CGRP), а его синтез, как и синтез прокальцитонина (ПКТ), опосредован через экспрессию генов кальцитонинового семейства, которая происходит под действием провоспалительных цитокинов и липополисахаридов. Ген проадреномедуллина экспрессируется в широком диапазоне тканей, но основным местом экспрессии является эндотелий сосудов. Отсюда становится ясно, что ПАДМ вырабатывается почти во всех тканях организма, а интенсивность его выработки зависит от степени васкуляризации данной ткани. Помимо эндотелиальных клеток он вырабатывается миокардиоцитами предсердий и желудочков, эндокринными клетками, макрофагами, некоторыми опухолевыми клетками и многими другими [65].

Основными биологическими свойствами проадреномедуллина являются:

- 1) вазодилатация;
- 2) диуретический и натрийуретический эффекты;
- 3) положительный инотропный эффект;
- 4) ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток;
- 5) индукция ангиогенеза;
- 6) ингибирование апоптоза кардиомиоцитов;
- 7) подавление образования альдостерона;
- 8) противовоспалительное действие и
- 9) антиоксидантная активность

ПАДМ в плазме были обнаружены при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая легочную гипертензию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и атеросклеротические изменения сосудов. Было обнаружено, что ПАДМ играет важную роль в регуляции кровотока и действует как мощный вазодилататор.

Сосудорасширяющие эффекты опосредованы стимуляцией цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов и продукции NO в эндотелии [39, 40].

Большое количество клинических исследований показывают, что концентрация ПАДМ повышается у пациентов с сепсисом, что неудивительно, так как ПАДМ секретируется множеством клеток, включая гранулоциты периферической крови, лимфоциты, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты. Продукция проадреномедуллина индуцируется различными факторами во время сепсиса, такими как гипоксия, окислительный стресс и воспалительные цитокины. Снижение почечной функции может быть еще одним механизмом повышения уровня ПАДМ при сепсисе [72]. Некоторые исследования подтверждают значительную корреляцию между проадреномедуллином и уровнями креатинина в организме человека [38].

У пациентов с септическим шоком уровень ПАДМ в 25-30 раз выше, чем у здоровых людей. Похоже, что проадреномедуллин играет ключевую роль в патофизиологии септического шока. Высокая концентрация проадреномедуллина в плазме крови у пациентов с сепсисом, вероятно, несет прямую ответственность за развитие гипотонии, характерной для септического шока. Была продемонстрирована корреляция между плазменной концентрацией проадреномедуллина и снижением сосудистого тонуса при сепсисе.

Единственная ситуация, когда концентрация проадреномедуллина в плазме может достигать уровней, необходимых для непосредственной активации рецепторов – это септический шок, когда адреномедуллин может вызывать сердечно-сосудистые изменения. Можно предположить, что разработка «нокаутной технологии» к гену проадреномедуллина может снижать или полностью предотвращать развитие сосудистой реакции, наблюдаемой при септическом шоке [65].

Данный биомаркер напрямую коррелирует с тяжестью состояния пациента и позиционируется, как хороший прогностический показатель риска развития септического шока и летального исхода. В исследовании Christ-Chrain et al. [85] показано, что медиана значений ПАДМ при поступлении у невыживших

пациентов (8,5 нмоль/л [0,8-21,0 нмоль/л]) была значительно выше, чем у выживших (1,7 нмоль/л [0,4-17,6 нмоль/л];  $p < 0,001$ )

В своей работе Марино и др. [97] сообщают не только о более высоких уровнях ПАДМ у тех пациентов с сепсисом, которые в конце концов умерли, но также показывают положительную корреляцию между уровнями ПАДМ при поступлении и степени тяжести заболевания по оценке APACHE. Кроме того, в исследовании D. Andaluz-Ojeda et al. [123] определено пороговое значение для ПАДМ (около 1 нмоль/л), которое может помочь предсказать риск неблагоприятного исхода. Сделано заключение, что ПАДМ может быть хорошим кандидатом для включения в протокол раннего лечения сепсиса в дальнейших исследованиях, поскольку он может обеспечить быстрое прогностическое значение и помочь в принятии решений по диагностике и лечению [123]. Схожие результаты демонстрируются и в отечественных публикациях. В.А. Руднов с соавторами демонстрируют в своей работе, что проадреномедуллин может использоваться для дифференциальной диагностики септического и гиповолемического шока. Для диагностики септического шока определено значение ПАДМ, превышающее 2,9 нмоль/л. Сделаны выводы, что ПАДМ обладает значимой предсказательной способностью в рамках глобального исхода при септическом шоке вместе с лактатом, шкалами SOFA и APACHE-II [10].

В настоящее время ведется исследование моноклонального антитела к адреномедуллину – адрецизумаба (исследование AdrenOSS – 2) [116]. Представлены данные II фазы исследования: сравнение различных сроков наблюдения показало, что снижение смертности при лечении пациентов с септическим шоком адрецизумабом было наиболее выраженным в течение первых 14 дней и сохранялось в течение 28-дневного периода наблюдения. Тенденция к ранней выживаемости при применении адрецизумаба является особенно важным наблюдением, поскольку снижение смертности при септическом шоке имеет первостепенное значение, особенно в острой фазе

в первые дни пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Исследование в данном направлении продолжается.

Так как стабилизация эндотелия является терапевтической целью при Новой коронавирусной инфекции, то применение адрецизумаба изучается и у пациентов с НКИ. В исследовании М. Karakas et al. [124] показано, что у 5 из 7 пациентов в течение 12 дней после введения адрецизумаба снизилась степень выраженности органной дисфункции (оцененная по шкале SOFA), увеличился индекс оксигенации.

Таким образом, использование этого биомаркера может помочь предвидеть эскалацию терапии у пациентов с риском неэффективности лечения, упростить сортировку пациентов при поступлении в стационар в зависимости от тяжести состояния, предложить вариант более быстрой выписки пациентов с низким риском неблагоприятного исхода [52, 66].

Каждый из перечисленных биомаркеров имеет свои преимущества и ограничения для диагностики инфекции в зависимости от клинической ситуации. Повышение НЛО и СРБ сопровождается не только развитием бактериальной инфекции, но и множеством других заболеваний: онкологические, аутоиммунные и т.д. Цитокин-опосредованный синтез прокальцитонина обуславливает его повышение после травмы, оперативных вмешательств, ожогов и других состояний. Накоплены данные о том, что концентрация пресепсина может повышаться у пациентов с нарушением выделительной функции почек. Однако, все перечисленные состояния достаточно часто встречаются у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что может влиять на своевременную диагностику инфекции. Крайне важным является выработка алгоритма использования биомаркеров инфекции у пациентов различных профилей в ОРИТ для оценки генеза ССВР и СПОД, что и обусловило проведение исследования в данном направлении.

### **1.3 Частота развития и особенности диагностики бактериальной инфекции у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19**

В первой половине 2020 г. произошло распространение новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV2), которое к 2021 году приобрело характер пандемии.

Вирус SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную и сосудистую систему. Самым распространенным клиническим проявлением НКИ является двусторонняя вирусная пневмония, у 3-4% пациентов отмечается развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В патогенезе пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, выделяют две стадии: раннюю и позднюю. Ранняя фаза характеризуется репликацией вируса, приводящей к прямому повреждению тканей вирусом, за которой следует поздняя фаза, когда инфицированные клетки-хозяева запускают иммунный ответ с дальнейшим высвобождением цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-12 и интерферон (ИФН)- $\gamma$ . При тяжелом течении COVID-19 чрезмерная активация иммунной системы приводит к «цитокиновому шторму», характеризующемуся высвобождением высоких уровней цитокинов, особенно ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в кровоток, что вызывает местную и системную воспалительную реакцию [60, 67].

У части пациентов регистрируется гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся тромбозами и тромбоэмболиями, развивается синдром полиорганной недостаточности, возможно развитие сепсиса и септического шока [6]. Выраженную воспалительную реакцию с первых дней заболевания и гиперцитокинемию сложно отличить от присоединения вторичной бактериальной инфекции, которая в большом проценте случаев осложняет течение вирусной пневмонии, в итоге приводя к развитию сепсиса и септического шока.

Клиническая картина так же не всегда однозначна и самые частые симптомы это – фебрильная лихорадка, сухой кашель, которые сопровождаются двусторонними рентгенологическими изменениями.

По данным большого мета-анализа среди пациентов с COVID-19, бактериальная ко-инфекция была зарегистрирована у 3,5% пациентов (95% ДИ: от 0,5 до 6,5%), а присоединение вторичной инфекции у 15,5% пациентов с COVID-19 (95% ДИ: от 10,9 до 20,1%). Сообщается, что бактериальная инфекция составляла 7,1% (95% ДИ от 4,6 до 9,6%), но варьировала в зависимости от популяции пациентов: от 5,8% у госпитализированных пациентов до 8,1% у пациентов в критическом состоянии и до 11,6% в случаях со смертельным исходом. Несмотря на низкий уровень бактериальных инфекций, более 70% пациентов получали антибиотики, причем большинство из них представляли собой препараты широкого спектра действия, такие как фторхинолоны и карбапенемы [24]. Схожие данные приводятся и в других исследованиях [23] – 72% пациентов с COVID-19 получают эмпирическую антибактериальную терапию во время пребывания в стационаре. Это может приводить к дальнейшему росту антибиотикорезистентности, увеличению затрат на лечение. Поэтому крайне важным с позиций тактики лечения является дифференциальная диагностика этиологии пневмонии (вирусная она или вирусно-бактериальная).

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Дизайн исследования

Исследование носит ретроспективно-проспективный характер. Всего на различных этапах исследования обследовано 184 пациента реанимационного профиля.

На ретроспективном этапе провели сопоставительную оценку пресепсина по сравнению с прокальцитонином и С-реактивным белком у 65 хирургических больных с признаками системной воспалительной реакции и/или полиорганной дисфункцией, которые проходили лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016-2017 год.

Этим пациентам выполнялись плановые (n=38) и экстренные (n=27) оперативные вмешательства (табл.1). Плановые операции выполнялись по поводу злокачественных новообразований (ЗНО) толстой кишки (n=8), желудка (n=6) легких (n=5), пищевода (n=4), и органов мочевыделительной системы (n=8). Четырём пациентам были проведены шунтирующие операции на сосудах нижних конечностей, троим – операции челюстно-лицевого профиля (n=3).

*Проспективно* для определения диагностической значимости пресепсина, как биомаркера инфекции у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, с лейкопенией, а также больных перенесших высокотравматичные оперативные вмешательства в исследование включались пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии гемодиализом (ЗПТ ГД) (n=17), гематологические больные с панцитопенией (n=8), пациенты после кардиохирургических операций (n=20), которые проводились как в условиях искусственного кровообращения, так и без него (of pump).

С целью изучения возможности использования ПАДМ для прогностической оценки тяжести течения заболевания и его исхода проспективно в исследование



включены пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) общехирургического и гематологического профиля (n=18), разделенные на подгруппы «выжил» и «умер». Отдельно для определения значений ПАДМ у пациентов без признаков инфекции в исследование включена группа «здоровых добровольцев» (n=12).

Для оценки информационной значимости биомаркеров инфекции у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19 были обследованы пациенты с подтвержденным диагнозом Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) (n=56), находившиеся в ОРИТ Центра по лечению новой коронавирусной инфекции ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 01.05.2020 г. по 01.03.2021г., разделенные на подгруппы: 1) больные с вирусной пневмонией без бактериальной ко-инфекции (n=35); 2) пациенты с развитием бактериального сепсиса и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции (n=21).

*Методология исследования.* Инфекционные осложнения регистрировались у большей части пациентов нашего исследования. За время одной госпитализации у пациента могло иметь место развитие нескольких эпизодов инфекции, каждый из которых регистрировался отдельно. Подтверждение инфекционных осложнений проводилось на основе клинических, инструментальных методов обследования, микробиологических посевов из различных локусов. Пациентам с интраабдоминальной инфекцией выполнялись оперативные вмешательства при необходимости санации очага инфекции. Включение в группу сепсиса проводилось согласно дефинициям концепции Sepsis-3. Для оценки прогностической значимости проадреномедулина пациенты хирургического, гематологического профиля и пациенты с НКИ COVID-19 были разделены на подгруппы умершие и выжившие.

#### **Критерии включения:**

1. Пациенты, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии с признаками ССВР и СПОД.
2. Возраст более 18 лет.

3. Наличие результатов лабораторного исследования биомаркеров инфекции.
4. Критерии включения для группы пациентов с Новой коронавирусной инфекцией: подтвержденные случаи COVID-19 (положительная реакция ПЦР на антиген SARS-COV2).
5. Тяжелое течение пневмонии COVID-19 (распространенность специфических изменений легочной ткани по данным МСКТ грудной клетки более 50%, оценка по шкале NEWS при поступлении в ОПИТ  $\geq 3$  баллов).

**Критерии невключения:**

1. Возраст пациентов менее 18 лет.
2. Пациенты с терминальным онкологическим процессом.

## **2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Для сопоставления информативности пресепсина, прокальцитонина, СРБ и ПАДМ для диагностики инфекции у пациентов с различными нозологиями на ретроспективном и проспективном этапе в исследование включено 128 человек, медиана возраста которых составила 51 (43; 74) год. Среди пациентов, включенных в исследование, мужчин было 66 (51,6%), женщин – 62 (48,4%).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Как видно из приведенных данных, в ретроспективную группу (n=65) были включены пациенты после плановых (n=38) и экстренных (n=27) хирургических вмешательств, средний возраст пациентов 63 (52; 74) лет. На проспективном этапе в исследование вошли пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБПС5д) на заместительной почечной терапии (n=17), средний возраст пациентов 51 (42; 65) лет; гематологические больные (n=8), средний возраст 48 (33; 63); и пациенты после кардиохирургических оперативных вмешательств (n=20), выполненных как в условиях искусственного кровообращения, так и без него (of pump), средний возраст 55 (50; 68) лет.

Проспективное исследование ПАДМ как биомаркера инфекции проводилось у пациентов хирургического и гематологического профиля (n=26). Средний возраст 48 лет (33; 63).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель (абс. число (%))	Всего	Возраст, Ме (25;75)	Пол, (абс. число (%))	
			М	Ж
Общее количество пациентов	128	51 (43; 74)	66 (51,6%)	62 (48,4%)
Больные хирургического профиля (ретроспективный этап)				
Общее количество	65	63 (52; 74)	35 (53,8%)	30 (46,2%)
Плановые операции	38	59 (52; 72)	22 (57,9%)	16 (42,1%)
Экстренные операции	27	54 (49; 70)	13 (48,1%)	14 (51,9%)
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на проспективном этапе исследования				
Больные с ХБП				
Общее количество (абс. число (%))	17	51 (42; 65)	6 (35,3)	11 (64,7)
Кардиохирургические пациенты				
Общее количество (абс. число (%))	20	55 (50; 68)	12 (60%)	8 (40%)
без ИК	7	57 (55; 63)	7 (100%)	0 (0%)
с ИК	13	61 (54; 64)	5 (38,5%)	8 (61,5%)
Больные общехирургического и гематологического профиля				
Общее количество (абс. число (%))	26	48 (33; 63)	13 (50%)	13 (50%)

Проспективно для определения диагностической значимости прокальцитонина, С-реактивного белка и проадреномедулина в исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (n=56), разделенные на подгруппы с вирусной пневмонией без бактериальной инфекции (n=35) и пациентов с развитием сепсиса

и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции (n=21) (таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов с НКИ COVID-19

Показатель (абс. число (%))	Всего	Возраст, Ме (25;75)	Пол, (абс. число (%))		Число критериев CCBP	Баллы по SOFA (Ме)
			М	Ж		
Общая характеристика пациентов с COVID-19						
Общее количество пациентов	56	67 (50; 90)	29 (59,5%)	27 (40,5%)	—	—
Сепсис	21 (35,1%)	68 (63; 90)	9 (53,8%)	12 (46,2%)	3	10
Вирусная пневмония без сепсиса	35 (64,9%)	67 (50; 84)	20 (62,5%)	15 (37,5%)	2	3

Отдельно проводилась оценка возможности использования ПАДМ для прогнозирования тяжести течения заболевания и его исхода у пациентов с НКИ (n=56) и пациентов хирургического и гематологического профиля (n=18), разделенных на подгруппы «выжил» и «умер». Для определения референтных значений ПАДМ была набрана контрольная группа «здоровых» доноров (n=12), средний возраст 25 (22; 35) года, без признаков вирусной или бактериальной инфекции.

### 2.3 Методы исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, анализировали стандартные демографические данные, регистрировали показатели клинического, биохимического и газового состава крови, а также фиксировали результаты микробиологических исследований, полученных после посева биоматериала из различных локусов. При подозрении на инфекционный генез развития ССВР, СПОД проводили оценку уровня различных биомаркеров инфекции (ПСП, ПКТ, СРБ, ПАДМ). Оценку концентрации биомаркеров у пациентов после операций на сердце проводили до начала оперативного вмешательства, через 12 и 24 ч.

Тяжесть органной дисфункции ежедневно определялась по шкале «SOFA» в баллах. При оценке выраженности системного воспалительного ответа опирались на наличие клинико-лабораторных критериев ССВР [47]. Тяжесть состояния пациентов с COVID-19 при поступлении в ОРИТ оценивалась по шкале NEWS. Оценивался исход каждого клинического случая.

Концентрацию прокальцитонина и ПАДМ определяли согласно технологии TRACE™ (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) при помощи автоматического биохимического анализатора В•Р•А•Н•М•S Kryptor Compact Plus. Концентрацию пресепсина изучали с использованием иммунохемилюминисцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan).

Концентрацию сывороточного ПАДМ измеряли в момент поступления в ОРИТ. Повторно его исследование проводили в рамках действий, направленных на подтверждение/исключение развития сепсиса при ухудшении состояния пациентов и когда было необходимо осуществить контроль динамики инфекционного процесса или снова исключить его присоединение. Референтные значения, заявляемые производителем,  $<0,75$  нмоль/л.

Факт присоединения бактериальной инфекции подтверждали диагностически значимыми результатами микробиологических исследований

крови, мочи, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, инструментальными методами диагностики или результатами хирургических вмешательств, направленных на санацию очага инфекции. Диагностику сепсиса проводили в соответствии с дефинициями согласительной конференции Sepsis-3 2016 года [127].

## **2.4 Методы статистической обработки**

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистической программы IBM SPSS-20, 26, Microsoft Office Excel 2013. Определение нормальности распределения проводилось при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные описывались средним арифметическим (M) и 95% ДИ – доверительным интервалом, если значения соответствовали нормальному распределению. Медиану (Me) и процентиля (Pc) использовали, если полученные данные не подчинялись закону нормального распределения. Сравнение полученных данных проводили при помощи критерия t-Стьюдента для непарных выборок, если признак подчинялся закону нормального распределения. Для сравнения данных в случае ненормального распределения применяли непараметрические критерии Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Выполнялся ROC-анализ и корреляционный анализ. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню  $p < 0,05$ .

Оценку прогностической значимости ПАДМ проводили с помощью линейной регрессии. В группе пациентов с COVID-19 статистическую обработку данных проводили в системе компьютерной математики R версии 3.6.2. Для приведения количественных переменных к единому диапазону значений выполнено ранжирование, основанное на стандартной процедуре вычисления z-статистики (вычитание среднего арифметического и деление на выборочное стандартное отклонение). Отбор признаков для статистической обработки –

группы пациентов по параметрам: «наличие/отсутствие сепсиса», «выжил/умер» сравнивали между собой по каждому из рассматриваемых признаков при помощи теста Манна – Уитни – Уилкоксона. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню  $p < 0,05$ . Оценку прогностической значимости ПАДМ проводили с помощью линейной регрессии. Визуализация: графики для ПАДМ построены с использованием библиотеки ggplot2 [140]. Распределение каждого показателя в кластерах демонстрировали с помощью диаграммы размаха с указанием медианы и ее 90%-ного доверительного интервала.

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Диагностическая значимость различных биомаркеров для подтверждения инфекции у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции / синдромом полиорганной дисфункции

Для сопоставительной оценки информативности пресепсина по сравнению с прокальцитонином и СРБ ретроспективно были изучены уровни этих биомаркеров у пациентов хирургического профиля (n=65) при развитии клинико-лабораторных признаков ССВР и СПОД. За время одной госпитализации у одного пациента могли развиваться нескольких эпизодов, требующих исключения или подтверждения инфекционных осложнений, каждый из которых регистрировался отдельно. Исходя из этого, все анализируемые случаи были разделены на подгруппы: ССВР без подтверждения инфекционных осложнений, локальная инфекция и сепсис, подтвержденные клиническими, инструментальными и микробиологическими методами обследования. Включение в группу сепсиса проводилось согласно дефинициям концепции Sepsis-3.

Таким образом, ретроспективно было установлено, что у больных после хирургических вмешательств (n=65) с клиническими признаками системного воспаления и/или множественной органной дисфункции на протяжении всего периода госпитализации развилось всего 139 эпизодов инфекции, 84 из которых, согласно критериям SSC 2016 г. были трактованы, как сепсис, 55 – как локальная инфекция, а в 15 случаях проявления синдрома системной воспалительной реакции не были связаны с инфекционным процессом (таблица 3).



Таблица 3 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на ретроспективном этапе

Показатель (абс. число (%))	Всего	Возраст, Ме (25;75)	Число критериев ССВР	Баллы по SOFA (Ме)
Больные хирургического профиля (n=65)				
Общее количество эпизодов	154	63 (52; 74)	–	–
Сепсис	84	59 (52; 74)	2	7
Локальная инфекция	55	60 (54; 70)	2	2
ССВР без инфекции	15	58 (52; 68)	2	1
Примечание – % – от числа обследованных пациентов; Ме-медианы с 25% и 75% процентилями.				

Чаще всего в качестве причины сепсиса выступала инфекция нижних дыхательных путей (НДП) – 44 случая (31,7%) и интраабдоминальная инфекция – 37 случаев (26,6%). В 31,7% (44 случая) имелось несколько локусов инфекции: 33,3% – инфекция НДП и внутрибрюшная инфекция; 23,8% – инфекции НДП и инфекции мочевыводящих путей (МВП) (таблица 4).

Таблица 4 – Частота встречаемости различных очагов инфекции у больных с сепсисом (n=139)

Очаг инфекции	Абс. число (%)
Инфекция НДП	44 (31,7%)
Интраабдоминальная инфекция	37 (26,6%)
Инфекция кровотока	6 (4,3%)
Инфекция мягких тканей	5 (3,6%)
Инфекция МВП	3 (2,1%)
Сочетание нескольких источников	44 (31,7%)

К группе «локальная инфекция» относились случаи (n=55), при которых регистрировались признаки синдрома системной воспалительной реакции, инфекционного генеза, не сопровождавшиеся проявлениями синдрома полиорганной дисфункции. Наиболее часто встречались случаи интраабдоминальной инфекции (36,4%) – перитонит, несостоятельность анастомозов, перфорации полых органов, абсцессы и др.

При анализе результатов исследования уровня биомаркеров у пациентов с развитием инфекции (n=55) и сепсиса (n=84) концентрация пресепсина, прокальцитонина, С-реактивного белка оказалась выше, чем у пациентов с проявлениями ССВР неинфекционной природы (n=15) (рисунок 1).

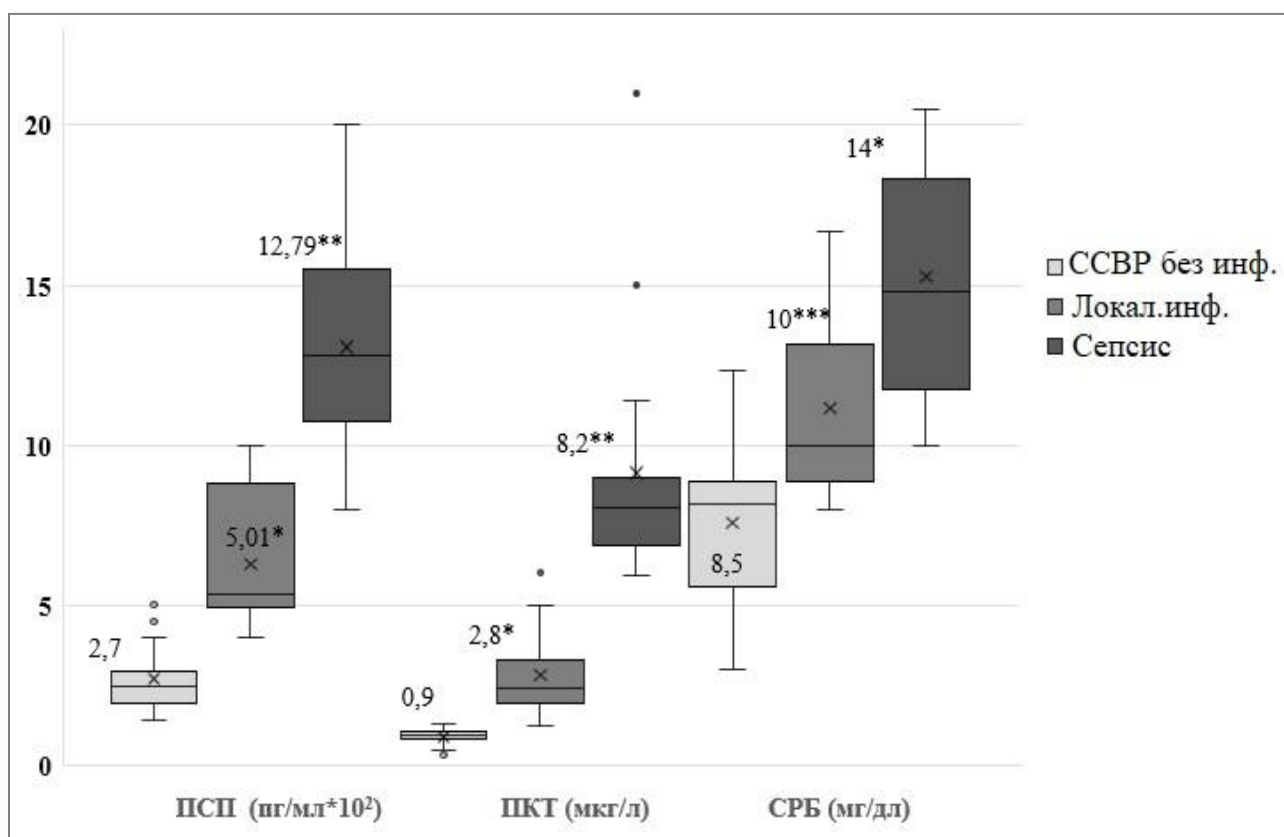


Рисунок 1 – Медианы концентрации биомаркеров инфекции у больных хирургического профиля (n=154)

Примечания – 1) концентрации пресепсина и СРБ представлены в пг/мл×10<sup>2</sup> и в мг/дл соответственно для удобства демонстрации данных на сводной гистограмме;  
 2) \* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями «ССВР без инфекции»  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до «ССВР без инфекции»  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* – различия статистически недостоверны в сравнении со значениями «ССВР без инфекции»  $p = 0,09$ .

Медиана пресепсина у пациентов без инфекции равна  $2,7 \text{ пг/мл} \times 10^2$ , при присоединении бактериальной инфекции Ме значительно выше –  $5,01 \text{ пг/мл} \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ). При присоединении инфекции значительно нарастает и уровень прокальцитонина: Ме  $0,9 \text{ мкг/л}$  у пациентов с ССВР неинфекционного генеза; Ме  $2,8 \text{ мкг/л}$  при присоединении инфекции ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание, что у пациентов с ССВР неинфекционного генеза концентрация прокальцитонина была изначально выше референтных значений, принятых производителем ( $< 0,5 \text{ мкг/л}$ ). Вероятнее всего это связано с тем, что в эту выборку так же включались пациенты после плановых и экстренных оперативных вмешательств. Уровень СРБ так же повышался у пациентов с инфекцией (Ме  $10 \text{ мг/дл}$ ) по сравнению с группой ССВР неинфекционного генеза (Ме  $8,5 \text{ мг/дл}$ ), однако межгрупповые различия не были достоверны ( $p = 0,09$ ). Таким образом, пресепсин и прокальцитонин показали наибольшую диагностическую ценность для подтверждения инфекции, чем концентрации С-реактивного белка. Причем более высокую чувствительность и специфичность для диагностики инфекции показал пресепсин (рисунок 2), AUC ROC составила 0,9 с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,83. Точка cut-off пресепсина для пациентов с инфекцией составила  $572 \text{ пг/мл}$  (sen. 0,82; spec. 0,89).

Для диагностики бактериальной инфекции прокальцитонин демонстрирует меньшие показатели AUC ROC – 0,73 с чувствительностью 0,65 и специфичностью 0,79. Точка cut-off для пациентов с инфекцией составила  $2,2 \text{ мкг/л}$  (sen. 0,65; spec. 0,7) (рисунок 3).

Проведенный ROC анализ показал невысокую площадь под кривой для СРБ ( $\text{AUC} \leq 0,4$ ), что говорит о низкой диагностической значимости этого показателя для подтверждения/исключения инфекционной природы воспалительной реакции и СПОД (рисунок 4).

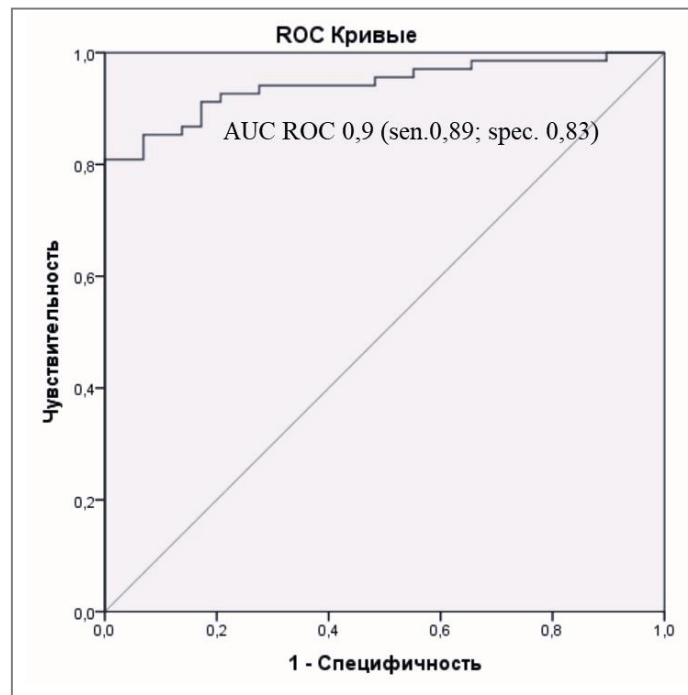


Рисунок 2 – Результаты ROC анализа оценки пресепсина у пациентов с бактериальной инфекцией

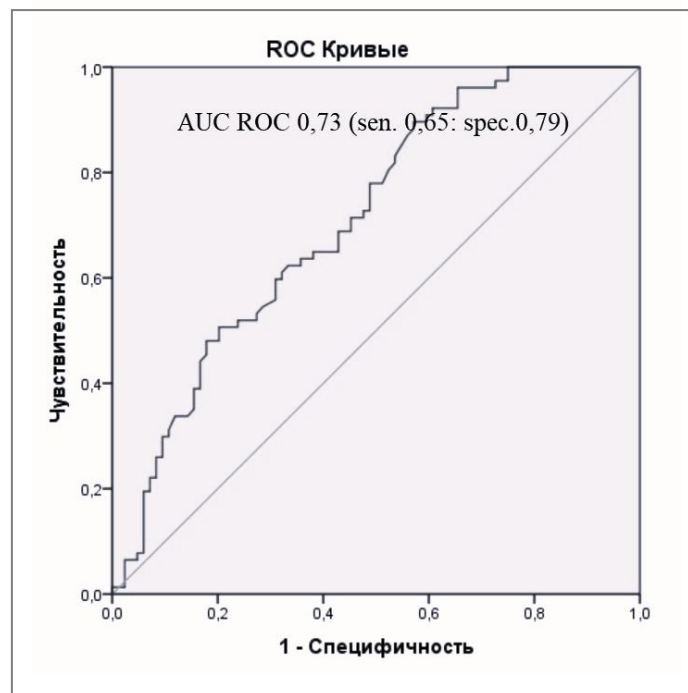


Рисунок 3 – Результаты ROC анализа оценки прокальцитонина у пациентов с бактериальной инфекцией

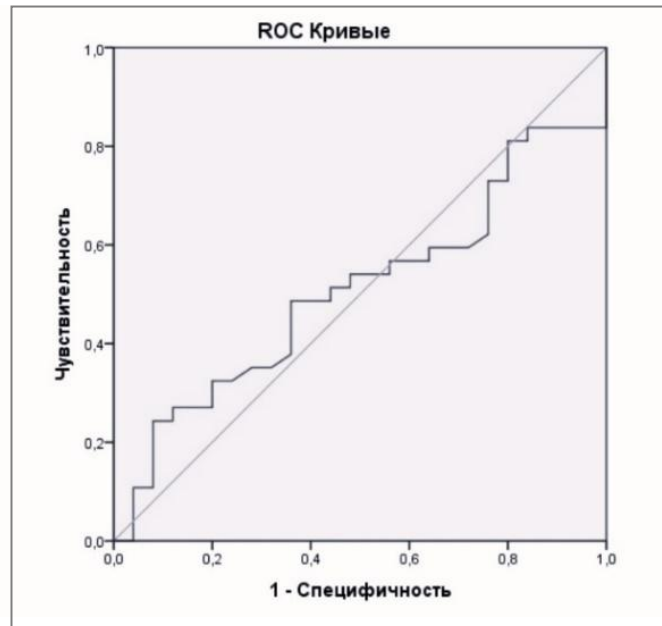


Рисунок 4 – ROC-кривая для оценки СРБ у пациентов с инфекцией

Пресепсин и прокальцитонин демонстрируют схожую динамику и для пациентов с сепсисом: для пресепсина площадь под кривой (AUC ROC) составила 0,8, в то время как у прокальцитонина она оказалась ниже – AUC 0,6 (рисунки 5, 6). Точка cut-off у пациентов с сепсисом для пресепсина составила 906 пг/мл (площадь под кривой AUC 0,8; sen. 72%; specif. 73%) (рисунок 5).

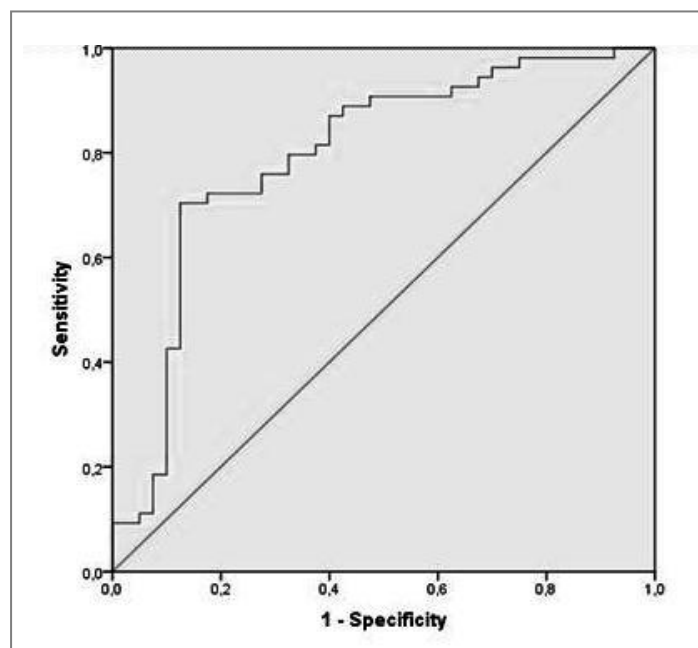


Рисунок 5 – Результаты ROC анализа оценки пресепсина у пациентов с сепсисом

Для прокальцитонина значение cut-off равно 4,7 мкг/мл (площадь под кривой AUC 0,6; sen. 55%; specif. 66%) (рисунок 6).

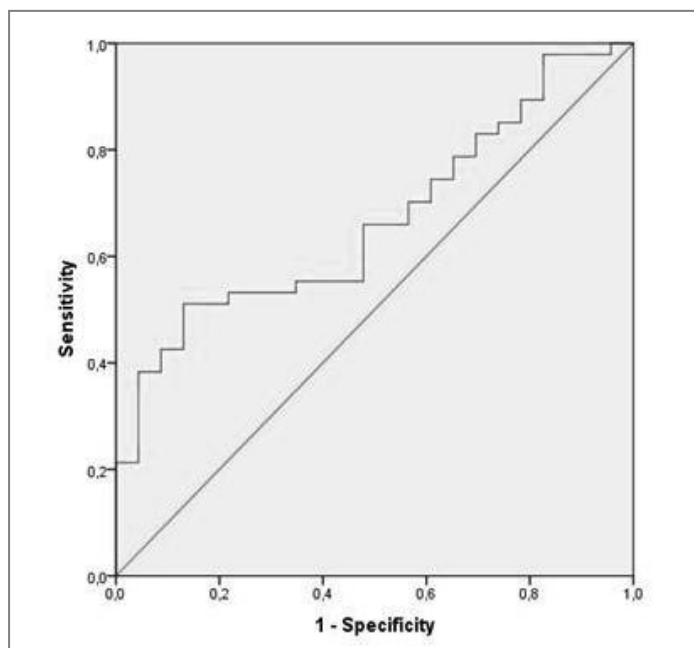


Рисунок 6 – Результаты ROC анализа оценки прокальцитонина у пациентов с сепсисом

В отличие от активации синтеза прокальцитонина, повышение концентрации пресепсина в крови связано с абсолютно другими механизмами. В связи с этим некоторые исследователи так же отмечают более высокую специфичность пресепсина на ранних стадиях системной инфекции [110]. Для синтеза пресепсина главную роль играет активация моноцитов/макрофагов, которые несут на своей поверхности рецепторный белок mCD14. В норме этот мембранный кластер дифференцировки экспрессируется при появлении бактериальных антигенов и образует связь со структурными компонентами Гр (–), Гр (+) бактерий и грибов, активируется и транслирует сигнал ко-рецептору TLR4, который в дальнейшем активирует неспецифический иммунитет. Затем mCD14 отщепляется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14, функцией которого является индукция воспаления в клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины. В дальнейшем происходит активация

фагоцитоза и расщепление sCD14 при помощи лизосомальных протеиназ с образованием его специфического фрагмента sCD14-ST, названного пресепсином. Таким образом, концентрация sCD14-ST отражает взаимодействие клеток, экспрессирующих специфичные рецепторы к антигенам бактериальной природы, их активацию и интенсивность фагоцитоза [95].

Синтез прокальцитонина (ПКТ) также индуцируют эндотоксины, нарастание уровня ПКТ выявляется через некоторое время после достижения пиковых концентраций провоспалительных цитокинов, и, в частности, ИЛ-6 и  $\alpha$ -ФНО [102], тем не менее данные литературы и полученные результаты собственных исследований показали большую специфичность и чувствительность пресепсина для диагностики бактериальной инфекции, как причины развития СПОД. Однако, не все достаточно очевидно при применении пресепсина у отдельных групп пациентов. Интерес вызывают пациенты с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), так как экскреция пресепсина осуществляется почками. Второй подгруппой пациентов, требующих отдельного рассмотрения, являются пациенты с лейкопенией и агранулоцитозом, так как по своей природе пресепсин – это фрагмент клеточного рецептора моноцитов. Это продиктовало необходимость проведение отдельного исследования у больных с нарушением выделительной функцией почек и пациентов с лейкопенией.

Для этого проспективно были включены пациенты с лейкопенией гематологического профиля (n=8) и пациенты с ХБПС5д (n=17), которые были разделены на подгруппы с локальной инфекцией и сепсисом, у которых за время госпитализации имели место несколько эпизодов инфекции, каждый из которых анализировался как отдельный случай. На проспективном этапе эпизоды локальной инфекции были зафиксированы в 5 случаях у пациентов с ХБП и 2 случая у пациентов гематологического профиля. Сепсис диагностировался в 17 случаях у пациентов с ХБП и в 8 случаях у гематологических пациентов (таблица 5).

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на проспективном этапе

Показатель (абс. число (%))	Всего	Число критериев ССВР	Баллы по SOFA (Me)
Больные с ХБП			
Общее количество эпизодов	22	–	–
Сепсис+ЗПТГД	17	3	7
Локальная инфекция +ЗПТГД	5	2	4
Гематологические больные			
Общее количество	10	–	–
Сепсис	8	3	8
Локальная инфекция	2	2	3

### 3.2 Информационная значимость пресепсина у пациентов различных нозологических групп

#### 3.2.1 Пациенты с лейкопенией

Группой пациентов, у которых дифференциальная диагностика причин, вызвавших ССВР, представляет трудности, являются гематологические пациенты с лейкопенией/агранулоцитозом. В отсутствии возможности оценивать выраженность воспалительной реакции по динамике клеток крови, для скрининга инфекции у этих больных традиционно используется оценка уровня СРБ. При появлении в арсенале клиницистов пресепсина встал вопрос о том, может ли он, будучи фрагментом клеточного рецептора, быть информативным у пациентов с лейкопенией?



Следует отметить, что в литературе описаны лишь немногочисленные наблюдения оценки уровня пресепсина у больных с лейкопенией. Так, по данным П. Макаровой с соавторами у взрослых гематологических пациентов (n=27) с лейкопенией (лейкоциты  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и септическим шоком отмечалось повышение уровней пресепсина, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ [133]. В статье М. Maurice et al. приведены результаты исследования пресепсина у 40 больных с острой миелоидной лейкемией, 11 из которых имели ССВР, 8 – сепсис, 9 – тяжелый сепсис и 12 – септический шок. Авторы также отметили значимое повышение пресепсина у пациентов с сепсисом, сильную корреляционную связь уровня пресепсина с тяжестью септического процесса, а также бóльшую специфичность пресепсина по сравнению с СРБ при диагностике сепсиса [136].

В наше исследование были включены 8 пациентов гематологического профиля с лейкопенией (Ме лейкоцитов крови – 0,4 (0,3; 0,5), течение заболевания у которых осложнилось развитием инфекционных осложнений. При этом его уровень был выше нормы, заявленной производителем (менее 300 пг/мл): Ме пресепсина у пациентов с локальной инфекцией составляла 324 (191; 601) пг/мл, а у пациентов с сепсисом – 3 176 (1514-4837) пг/мл. Стоит отметить, что уровень пресепсина у этих больных был сопоставим с уровнем пресепсина в аналогичных группах пациентов хирургического профиля без лейкопении (рисунок 7).

На основании полученных данных и опубликованных исследований этот биомаркер может быть рекомендован для использования с целью исключения бактериальной инфекции у пациентов с лейкопенией. Для объяснения механизма образования пресепсина у этой категории больных требуется продолжение исследований. Выдвинуты гипотезы о том, что возможным источником синтеза пресепсина у них являются тканевые макрофаги [93].

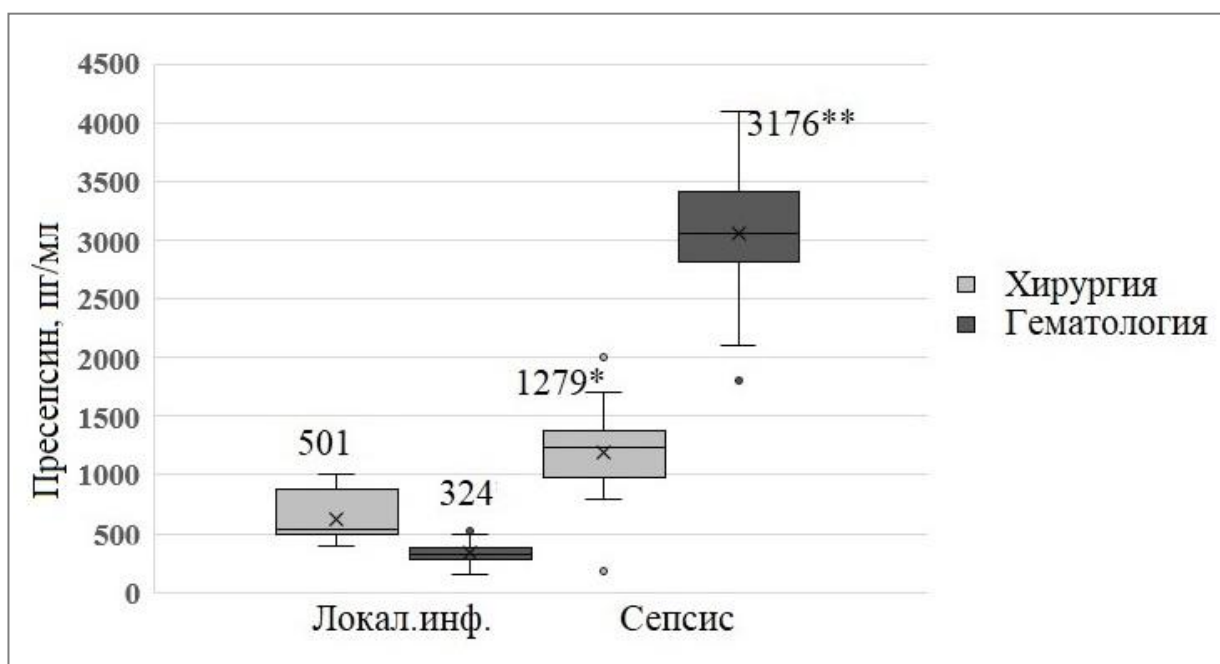


Рисунок 7 – Концентрация пресепсина при инфекционных осложнениях у пациентов хирургического и гематологического профилей

Примечание – \* – различие статистически значимо ( $p < 0,05$ );

\*\* – различие статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

### 3.2.2 Пациенты с хронической болезнью почек

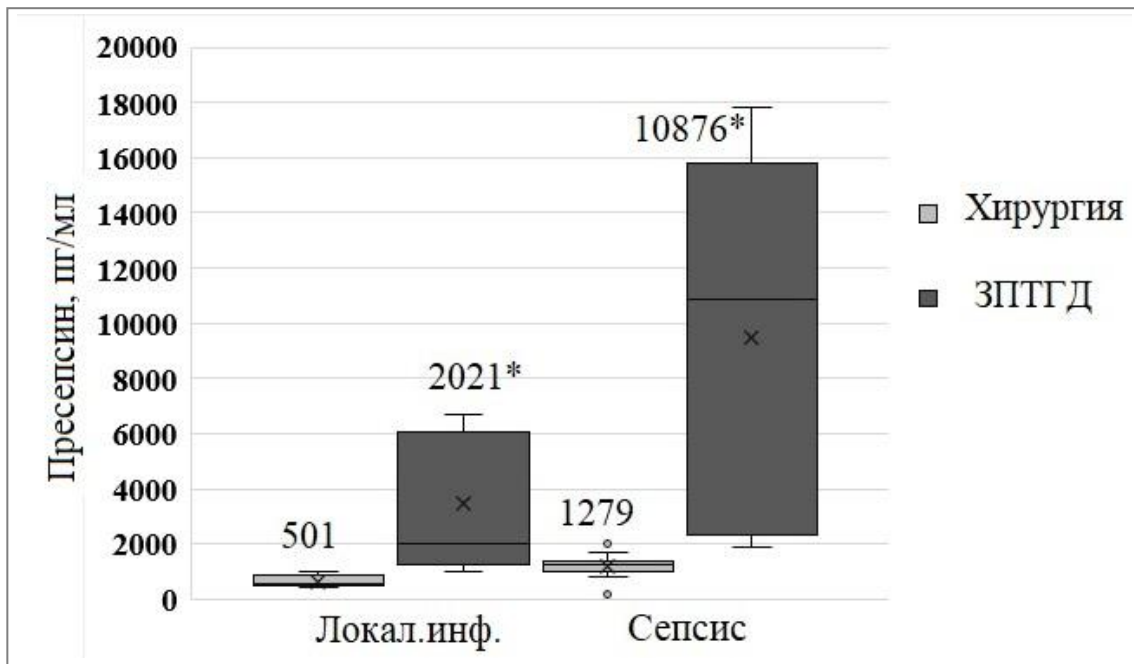
Следующей группой пациентов, у которых интерпретация результатов исследования пресепсина вызывает сложности, являются пациенты с нарушенной выделительной функцией почек. Известно, что пресепсин выделяется почками и при нарушении их выделительной функции может накапливаться в крови в связи с замедленной экскрецией, что может давать ложноположительные результаты при диагностике инфекции у пациентов с острым повреждением почек/хронической болезнью почек. В пилотном исследовании японской группы ученых была показана сильная положительная корреляционная связь пресепсина и креатинина [36].

### ***3.2.3 Пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии, получающие заместительную почечную терапию***

Кроме нарушения экскреции пресепсина почками увеличению его уровня у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (ЗПТГД), может способствовать контакт крови с диализными мембранами [71, 92]. Хроническая нагрузка тканевых макрофагов у диализных пациентов частицами, полученными из трубок, может привести к усиленному высвобождению IL-1 с последующей активацией воспалительных процессов.

Существуют данные, что некоторые диализные мембраны могут вызывать воспалительные реакции, проявляющиеся повышением окислительного метаболизма фагоцитов, агрегацией или адгезией лейкоцитов на диализной мембране [56, 68, 77, 121]. Во время гемодиализа циркулирующие мононуклеары могут стимулироваться в разной степени в зависимости от биосовместимости мембран. Активация клеток обычно приводит к агрегации и пролиферации. Некоторые исследования [35] показывают, что мембраны из купрофана индуцируют активацию мононуклеарных клеток, что приводит к клеточному апоптозу, что в теории может привести к появлению в кровотоке различных фрагментов клеток.

Учитывая имеющиеся данные литературы, пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом, мы выделили в отдельную группу. Уровень пресепсина в крови у этих больных оказался значимо выше, чем у пациентов без тяжелых нарушений выделительной функции почек. Так, в группе пациентов с локальной инфекцией Me пресепсина составила 2021 (1233; 6267) пг/мл, что было выше почти в 4 раза, чем у пациентов без заместительной почечной терапии. У пациентов с сепсисом и заместительной почечной терапией значения пресепсина (Me 10876 (2030; 15972) были выше почти в 8 раз, чем у пациентов без ЗПТГД (рисунок 8).



Примечание – \* – различие статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

Рисунок 8 – Концентрация пресепсина у пациентов с инфекционными осложнениями с ЗПТГД и без ОПП/ХБП

Однако, при проведении ROC анализа площадь под кривой AUC составила 0,8, что почти соответствовало значениям, полученным в группе пациентов без заместительной почечной терапии. Точка cut-off для пациентов с сепсисом, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом, соответствовала 2239 пг/мл, sen. 70%; specif. 70% (рисунок 9).

Аналогичные результаты были описаны японскими авторами [132] при исследовании уровня пресепсина у 247 пациентов с сепсисом и без сепсиса. Из них 135 имели различные стадии острого повреждения почек (ОПП), оцененные в соответствии с классификацией RIFLE (Risk –  $n=50$ , Injury –  $n=36$ , Failure –  $n=42$ , Loss function –  $n=7$ ). Правда, из анализа были исключены 7 пациентов, находившихся на диализе в связи с выбивающимися из выборки значениями пресепсина. По данным авторов, площадь под кривой AUC у больных сепсисом без ОПП составила 0,784, с ОПП – 0,698 ( $p=0,2$ ). Уровень пресепсина у пациентов с сепсисом без ОПП ( $n=37$ ) составил 1065 (пг/мл, медиана) против 1523 (пг/мл, медиана) у пациентов с сепсисом и сопутствующим ОПП ( $n=27$ ). На основании

проведенных исследований был сделан вывод, что тяжелая ренальная дисфункция снижает специфичность пресепсина при диагностике сепсиса. Данный показатель может использоваться для диагностики инфекции у пациентов с ОПП, но у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих ЗПТГД, пресепсин оказывается не слишком надежным маркером инфекции [43, 132].

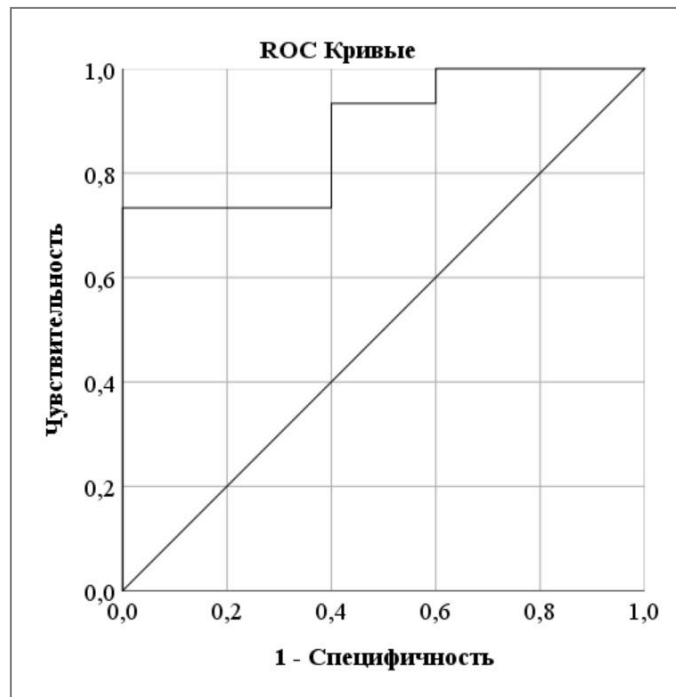


Рисунок 9 – ROC – кривые для пациентов с сепсисом на ЗПТГД

В отношении прокальцитонина, напротив, имеются данные о приемлемой его чувствительности и специфичности при диагностике инфекции у пациентов с различными стадиями ХБП, в том числе, находящихся на гемодиализе [62].

Таким образом, у этой категории больных биомаркером выбора для исключения/подтверждения инфекционного генеза СПОД является прокальцитонин. Пресепсин не может быть использован в качестве единственного показателя для скрининга инфекции у больных, находящихся на ЗПТГД.

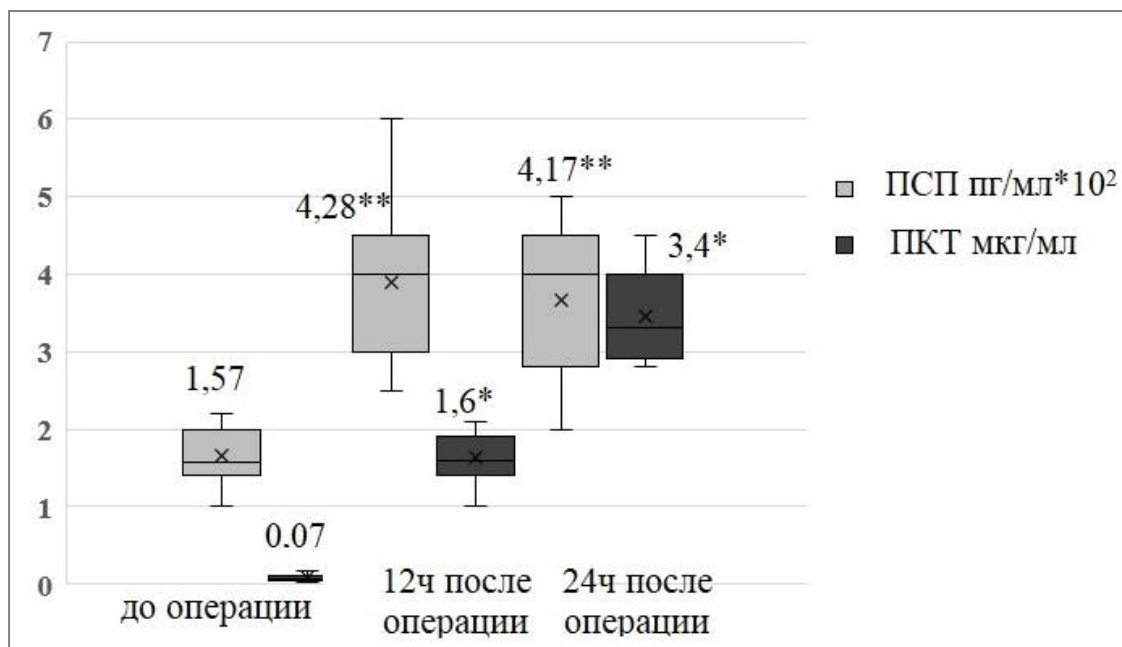
### **3.3 Диагностическая значимость пресепсина и прокальцитонина у пациентов после высокотравматичных операций**

«Цитокиновый» механизм активации синтеза прокальцитонина объясняет его повышение не только при системных инфекциях, но и при тяжелых травмах, ожогах, остром панкреатите, трансплантации органов, травматичных хирургических вмешательствах. Кроме того, ПКТ синтезируется по «несептическому» пути и при некоторых гематологических заболеваниях [91]. В ряде работ приводятся данные, показывающие, что прокальцитонин может повышаться в первые 24 часа после травмы, а выраженность концентрации может коррелировать с тяжестью полученной травмы [8, 11, 37]. Как показывают результаты других исследований, повышение концентрации ПКТ в крови у пострадавших может иметь место уже в ближайшие часы после травмы при отсутствии отчётливых клинических проявлений инфекционных осложнений. Это повышение трудно связывать исключительно с антигенемией бактериальной природы или тем более с бактериемией [11].

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что наряду с отводимой прокальцитонину ролью биомаркера инфекции, изменения его концентрации можно рассматривать в качестве критерия выраженности системного ответа организма на повреждение [8].

Так как динамика прокальцитонина является достаточно изученной, то с этих позиций интересным представлялось оценить, как будет себя вести пресепсин при воспалении, вызванном неинфекционными причинами, например, при травматичных хирургических вмешательствах. Для этого была проанализирована динамика пресепсина по сравнению с прокальцитонином в периоперационном периоде у 20 пациентов, подвергавшихся открытым операциям на сердце. Как и следовало ожидать, уровень прокальцитонина у них по сравнению с дооперационным значимо повышался через 12 ч после операции и достигал своего максимума через сутки, соответствуя значениям, свидетельствующим о развитии системной инфекции (но при ее отсутствии).

Концентрация пресепсина также значительно увеличивалась через 12 часов после операции, однако через 24 часа была отмечена тенденция к снижению этого показателя. Следует отметить, что кратность повышения прокальцитонина (в 22 раза) была значительно выше, чем пресепсина (в 3 раза) (рисунок 10).



Примечание – \* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции  $p \leq 0,01$ .

Рисунок 10 – Концентрация пресепсина и прокальцитонина у пациентов кардиохирургического профиля

Подобные результаты наблюдали и коллеги из НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) в исследовании на пациентах ( $n=17$ ) с нестабильной стенокардией, которым выполняли реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК) (длительность ИК  $90,5 \pm 15,4$  мин). До операции у них у всех отсутствовали признаки острого инфекционного процесса. Перед операцией пресепсин (пг/мл, медиана) составлял 126 (105-185). Сразу после искусственного кровообращения его уровень повысился до 330,5 (279,3-603,5), а через 24 ч он снизился до 262 (190,5-393) пг/мл. Авторы сделали вывод о том, что при оперативном лечении больных с ИБС в условиях ИК наблюдается значимое повышение в крови уровня ПСП (в среднем от 1,5 до 4,5 раз) [7]. Возможно, механизм ССВР при кардиохирургических операциях

в условиях искусственного кровообращения связан с контактом компонентов крови с синтетическим материалом экстракорпорального контура, что приводило к активации плазменных белковых систем (коагуляции, фибринолиза, комплемента) и клеток крови. Вазоактивные вещества, ферменты и микроэмболы, продуцируемые этими активированными компонентами, как было установлено некоторыми специалистами, инициируют системный воспалительный ответ [125].

Для того, чтобы исключить влияние искусственного кровообращения на повышение пресепсина у кардиохирургических больных в периоперационном периоде, мы сопоставили результаты исследования его уровня у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК и без него (of-pump). Как оказалось, и у пациентов, оперированных без ИК, пресепсин в послеоперационном периоде также значительно нарастал, правда, достигая при этом меньших значений, чем в группе больных с ИК. Важно заметить, что эти различия оказались статистически незначимы (рисунок 11).

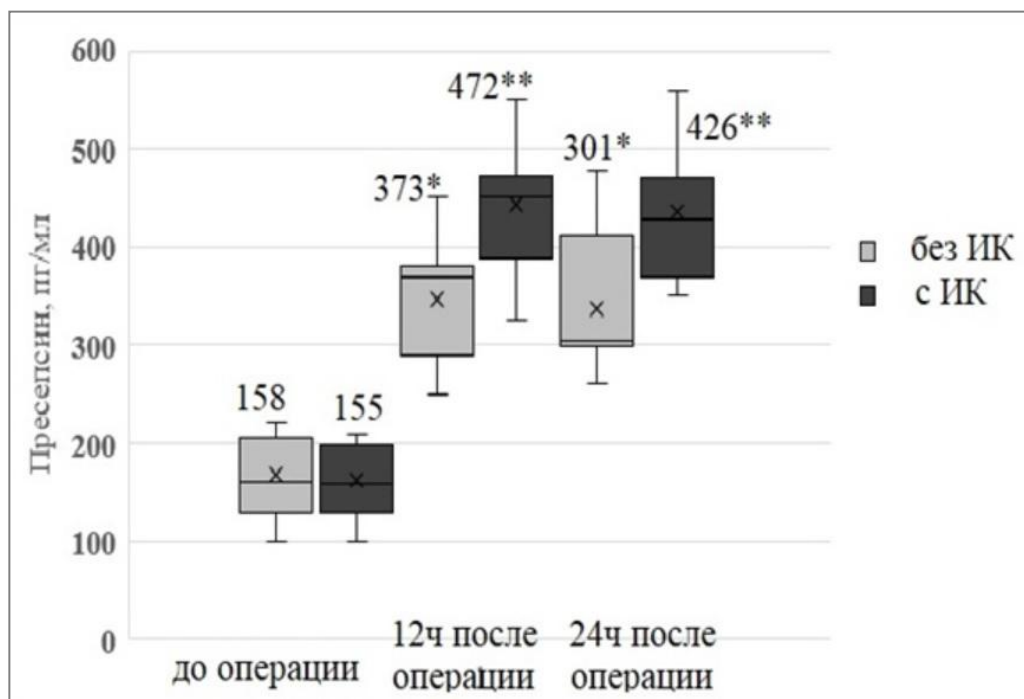


Рисунок 11 – Концентрация пресепсина  
у пациентов кардиохирургического профиля с АИК и без АИК

Примечание – \* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции  $p \leq 0,01$ .



Подобная динамика может быть объяснена тем, что триггерами ССВР при кардиохирургических операциях могут выступать не только активированные клетки в контуре циркуляции, но и непосредственно операционная травма, синдром ишемии-реперфузии, возможно – эндотоксинемия.

### 3.4 Роль проадреномедуллина в диагностике инфекционных осложнений

С целью изучения диагностической значимости ПАДМ для исключения инфекционных осложнений определялись концентрации проадреномедуллина сыворотки крови (pro-ADM, ПАДМ) у «здоровых доноров» (n=12), пациентов хирургического (n=10) и гематологического профиля (n=8), которые были так же разделены на подгруппы с локальной инфекцией (n=5), сепсисом (n=5) и септическим шоком (n=8). На рисунке 12 представлены Ме (25%; 75%) концентраций ПАДМ у пациентов различных профилей в подгруппах: контрольная группа – 0,42 нмоль/л (0,39; 0,47); локальная инфекция 1,7 нмоль/л (1; 2,1); пациенты с сепсисом 5,51 нмоль/л (2,9; 6,2); с септическим шоком нмоль/л 9,8 (4,3; 10,1), различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

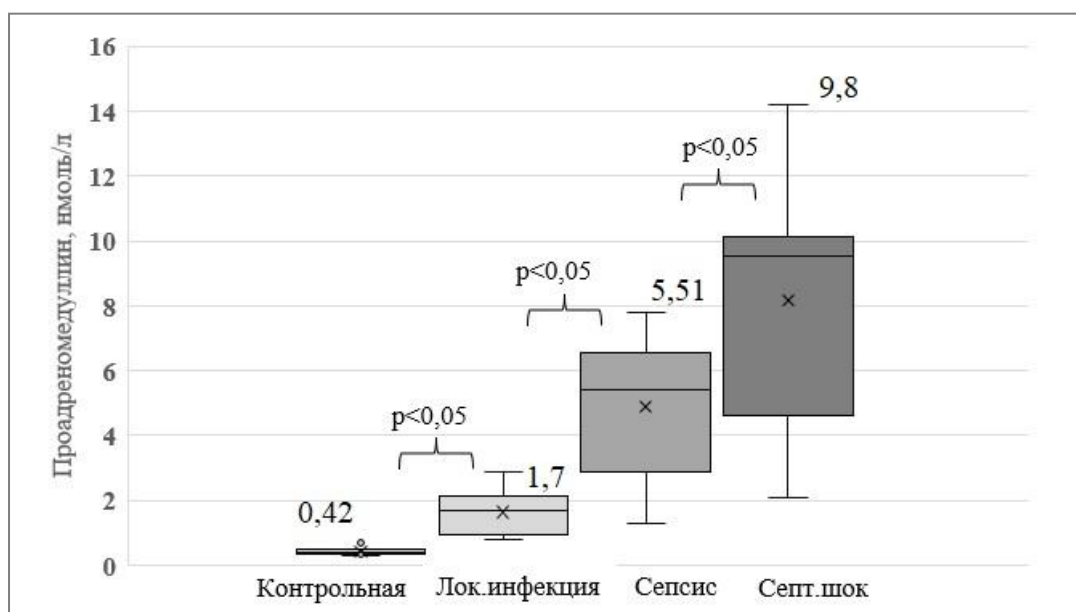


Рисунок 12 – Концентрация проадреномедуллина у пациентов с инфекцией общехирургического и гематологического профиля

Повышение уровней ПАДМ наблюдается у пациентов с развитием локальной инфекции и соответствует накопленным данным и представлению о том, что основным местом синтеза ПАДМ являются эндотелиоциты, макрофаги, лимфоциты – клетки, которые принимают непосредственное участие в развитии воспалительного ответа, сепсиса. Однако, обращается на себя динамика нарастания сывороточных концентраций ПАДМ при ухудшении состояния и прогрессии органной дисфункции – в подгруппе пациентов с сепсисом и септическим шоком наблюдается дальнейшее нарастание значений ПАДМ – при развитии сепсиса концентрации ПАДМ в 3,2 раза выше, чем при локальной инфекции, а при септическом шоке более, чем в 5,7 раз. Это подтверждает данные литературы о том, что повышение значений ПАДМ коррелирует с тяжестью течения заболевания, эндотелиальной дисфункцией, развитием синдрома полиорганной дисфункции [66, 73, 85, 97].

Учитывая, что ПАДМ один из немногих биомаркеров, позволяющих подтвердить инфекционную природу воспаления и органной дисфункции, коррелирует с тяжестью состояния больного, было принято решение проанализировать его уровень у пациентов с различным исходом заболеваний. Для этого все пациенты были разделены на выживших и умерших (таблица 6).

Таблица 6 – Подгруппы пациентов для исследования прогностической значимости ПАДМ

Показатель	Группы с учетом исхода	
	выжили	умерли
Пациенты хирургического и гематологического профиля		
Абс. число (%)	9 (50%)	9 (50%)
Возраст, Me (min; max)	60 (41; 92)	73 (70; 78)
SOFA, балл при поступлении в ОРИТ (Me (min; max))	2 (2; 4)	10 (7; 14)

Поскольку значимые межгрупповые различия в уровне ПАДМ у пациентов разных нозологий не были выявлены, дальнейший анализ проводился в общем массиве с учетом деления на группы в зависимости от выраженности инфекционного процесса. Следует подчеркнуть, что уровень ПАДМ измерялся в каждой группе пациентов в момент подозрения на присоединение бактериальной инфекции.

Как показал анализ результатов исследования, уровень ПАДМ в группе умерших (n=9) был значимо выше (Me 9,75 нмоль/л (2,9; 11)), чем в группе выживших (n=9) – Me 2,0 нмоль/л (0,9; 2,5),  $p=0,0004$  (рисунок 13).

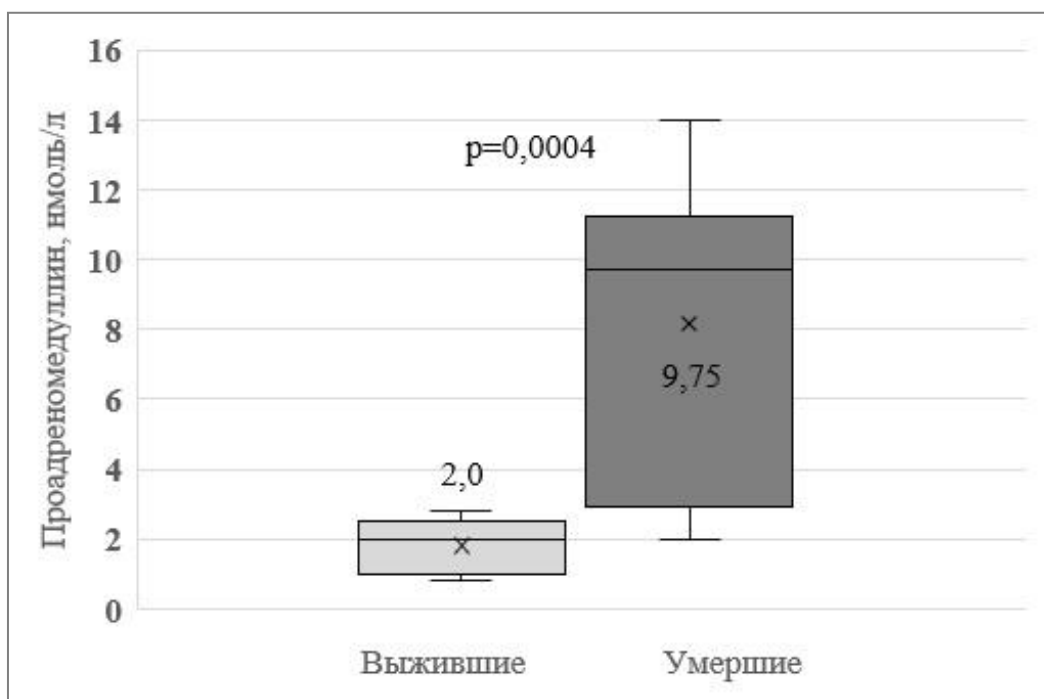


Рисунок 13 – Концентрация pro-ADM в группах выживших и умерших пациентов общехирургического и гематологического профиля

Полученные данные, еще раз продемонстрировали, что данный биомаркер напрямую коррелирует с тяжестью состояния пациента и может быть использован как прогностический показатель риска развития септического шока и летального исхода.

### **3.5 Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19**

Тяжелое течение Новой коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется развитием «цитокинового шторма», гиперцитокинемии. Клиническая картина может сопровождаться признаками ССВР, которые достаточно сложно дифференцировать от присоединения вторичной бактериальной инфекции. Диагностика бактериальной ко-инфекции при помощи биомаркеров крайне важна с позиции своевременного назначения антибактериальной терапии. Для проведения сравнительной характеристики диагностической значимости прокальцитонина, С-реактивного белка, проадреномедуллина у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в исследование включены 56 человек с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекцией тяжелого течения.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы в зависимости от наличия признаков бактериальной ко- или суперинфекции.

У пациентов с НКИ, включенных в исследование, было зарегистрировано 40 эпизодов локальной инфекции и 21 случай сепсиса. В 35 случаях имело место течение вирусной инфекции, неосложненное вторичными бактериальными осложнениями (таблица 7).

У пациентов с развитием сепсиса и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции основные локусы инфекции были представлены внутрибольничной вирусно-бактериальной пневмонией (n=11; 52,4%); бактериемией (n=3; 14,3%) и инфекцией мочевыводящих путей (n=2; 9,5%). В 23,8% случаев (n=5) было верифицировано несколько очагов инфекции, взаимно утяжелявших друг друга. Среди возбудителей бактериальной инфекции преобладали полирезистентные штаммы грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* – 28%, *A. baumannii* – 16%, *P. aeruginosae* – 4,5%).

Таблица 7 – Общая характеристика подгрупп пациентов с НКИ COVID-19

Показатель (абс. число (%))	Всего	Критерии CCBP (Ме 25;75)	Баллы по SOFA (Ме 25;75)
Пациенты с COVID-19			
Общее количество эпизодов	96	–	–
Вирусная пневмония без бак. инфекции	35	2 (1; 2)	3 (1; 4)
Локальная инфекция	40	2 (1; 3)	3 (1; 2)
Сепсис	21	3 (2; 4)	10 (4; 12)

Частота выявления среди них штаммов, резистентных к карбапенемам, достигала 85%. Среди грамположительных микроорганизмов наиболее часто выявлялся *E. faecalis* (5%), золотистый и коагулазонегативные стафилококки: в 1,2 и 2,4% случаев соответственно (доля метицилрезистентных штаммов среди них достигала 75%). Особенностью этой категории пациентов стало частое присоединение микотической флоры. Доля штаммов *Candida spp.* составила 30% среди всех выявленных микроорганизмов. Резистентность к флуконазолу выявлена в 15% случаев, к вориконазолу – в 9% (рисунок 14).



Рисунок 14 – Спектр возбудителей бактериальной инфекции  
у пациентов с НКИ COVID-19

### ***3.5.1 Сравнение биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19***

Учитывая роль «цитокинового шторма» в патогенезе и исходах лечения COVID-19 было интересно проанализировать информативность ПКТ, синтез которого происходит под действием провоспалительных цитокинов и проадреномедуллина, который считается гормоном с цитокиноподобным действием для дифференциальной диагностики между вирусной и бактериальной инфекции в сравнении с рутинно используемым СРБ и НЛО.

Анализ этих биомаркеров проводили в группах пациентов с COVID-19 тяжелого течения без присоединения бактериальной инфекции и в группе пациентов с COVID-19, осложненным развитием бактериального сепсиса и септического шока в динамике при поступлении в ОРИТ и далее при развитии или усугублении СПОД, требовавшего исключения присоединения суперинфекции, как причины ухудшения состояния.

Данные, представленные в таблице 8, продемонстрировали отчетливые различия между пациентами двух групп в выраженности выбранных для исследования показателей системного воспалительного ответа и выраженности СПОД. Прежде всего это нашло отражение в динамике уровня ПКТ, медиана которого в группе 1 не превысила 0,4 мкг/л, в то время как у пациентов с сепсисом ее значения на момент ухудшения их состояния достигли 1,5 мкг/л. При COVID-19 без сепсиса (группа 1) ухудшение состояния (нарастание дыхательной недостаточности) не сопровождалось усилением воспалительной реакции. По крайней мере, достоверные отличия в контрольных точках значений использованных в исследовании показателей отсутствовали. В то же время в группе 2 (пациенты с инфекцией) все изменения оказались значимыми.

Таблица 8 – Динамика выраженности системного воспалительного ответа и СПОД у пациентов с COVID-19 без – (группа 1) и с присоединением бак. инфекции (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=35)			Группа 2 (n=21)		
	точка № 1 Me (min; max)	точка № 2 Me (min; max)	p	точка № 1 Me (min; max)	точка № 2 Me (min; max)	p
Прокальцитонин	0,22 (0,1; 0,45)	0,4 (0,14; 1,6)	0,18	0,24 (0,1; 1,2)	1,5 (0,9; 9)	0,04
СРБ	55 (20; 300)	106 (15; 280)	0,7	88 (34; 188)	200 (110; 291)	0,03
Нейтрофильно- лимфоцитарное отношение	12 (6; 28,6)	10 (4; 23,2)	0,6	11 (4; 20)	25 (4,3; 41,8)	0,05
Тяжесть состояния по шкале NEWS, балл	5 (3; 10)	7 (4; 10)	0,87	7 (5; 8)	9 (8; 12)	0,03
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	3 (2; 6)	4 (3; 9)	0,1	4 (2; 6)	9 (7; 12)	0,03
Примечание – точка № 1 – исходная, при поступлении пациента в ОРИТ; точка № 2 – момент ухудшения состояния, требовавший исключения присоединения бактериальной инфекции.						

Таким образом, полученные данные подтвердили возможность использования этих биомаркеров для исключения вклада бактериальной инфекции в прогрессию СПОД при COVID-19 тяжелого течения.

Однако, с учетом цитокин-опосредованного синтеза ПКТ потребовалось отдельно проанализировать динамику этого биомаркера у пациентов, получавших терапию моноклональными антителами к ИЛ-6 и рецепторам ИЛ-6. С этой целью были сформированы 4 подгруппы из пациентов, получавших антицитокиновую

терапию моноклональными антителами к ИЛ-6 и не получавших АЦТ, с присоединением бактериальной суперинфекции и без нее. Динамика уровня прокальцитонина анализировалась на 1, 3, 5 и 7-е сутки. Обращает на себя внимание динамика значения ПКТ у пациентов с присоединением бактериальной инфекции, которым применялась антицитокиновая терапия моноклональными антителами (МАТ) – максимум достигал 0,3 мкг/л на 7 сутки пребывания в ОРИТ, когда уже присутствовали отчетливые признаки присоединения суперинфекции (рисунок 15).

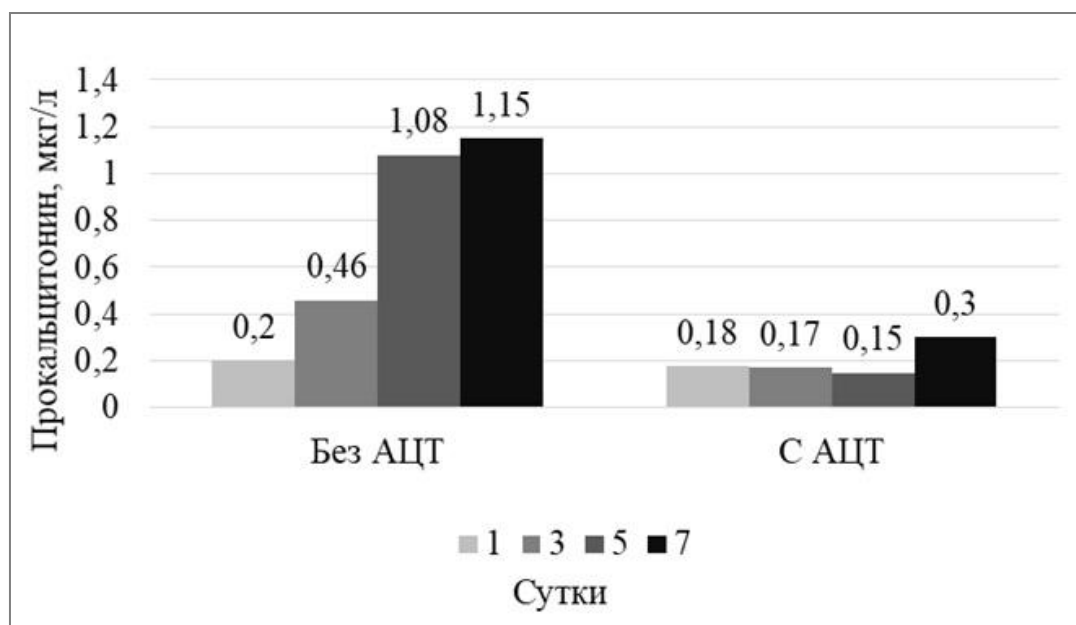


Рисунок 15 – Значения прокальцитонина у пациентов с инфекцией в подгруппах без и с- антицитокиновой терапией

При помощи ROC-анализа была определена точка Cut-off для диагностики присоединения бактериальной инфекции у пациентов с антицитокиновой терапией моноклональными антителами (МАТ). Она оказалась значительно ниже уровня, рекомендованного инструкцией производителя (0,25 мкг/л) и методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции (0,5 мкг/л) и составила 0,17 мкг/л (sen. 75%; spec. 81%), AUC ROC 0,88 (рисунок 16).



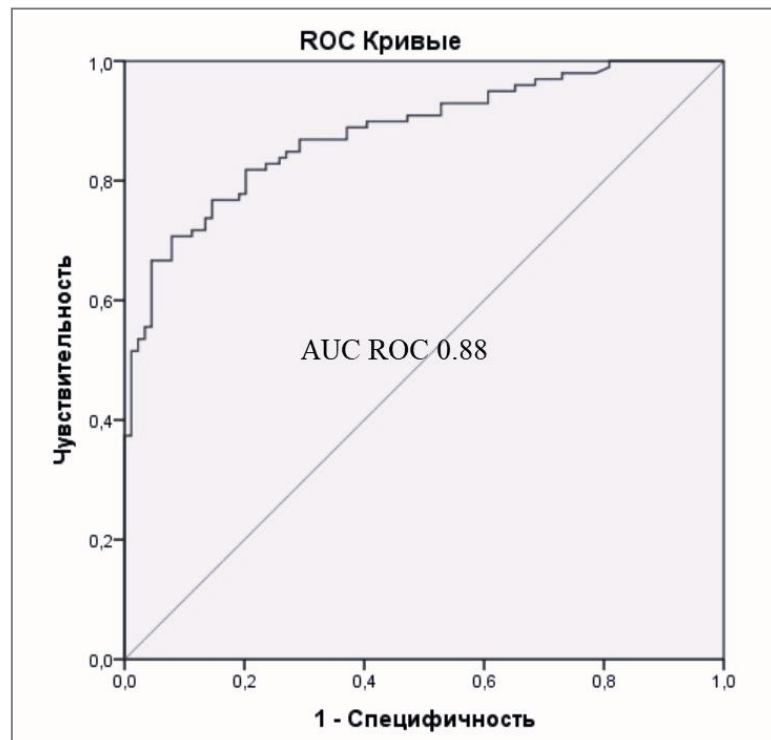


Рисунок 16 – Чувствительность и специфичность прокальцитонина для диагностики бактериальной инфекции у пациентов с НКИ, получающих АЦТ МАТ

Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению Новой коронавирусной инфекции [6] одним из показаний назначения антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 является уровень прокальцитонина 0,5 мкг/л. Результаты исследования показали, что у пациентов с COVID-19, получавших антицитокиновую терапию моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6, при решении вопроса о назначении антибактериальной терапии следует ориентироваться на динамику прироста прокальцитонина в совокупности с другими клинико-лабораторными признаками бактериальной инфекции, а не на конкретное значение (выше 0,5 мкг/л). Наши данные показали, что уровень ПКТ равный 0,17 мкг/л у пациентов, получавших терапию моноклональными антителами с высокой долей вероятности может свидетельствовать о присоединении бактериальной суперинфекции.

Отдельного изучения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией потребовал недавно появившийся биомаркер инфекции – проадреномедуллин. В ходе исследования мы планировали оценить, насколько он позволяет проводить дифференциальный диагноз между вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией, можно ли его использовать для оценки тяжести течения инфекционного процесса и вероятности неблагоприятного исхода заболевания. По данным литературы на эту тему были проведены единичные исследования [44].

При сопоставлении результатов исследования различных биомаркеров инфекции у пациентов с COVID-19 при тяжелом течении и присоединении бактериального сепсиса, оказалось, что у пациентов с сепсисом уровень ПАДМ, так же, как и уровень ПКТ, был значимо выше, чем в группе сравнения (рисунок 17). Обращает на себя внимание, что медиана ПАДМ в группе 1 тоже была выше референтного значения ( $<0,75$  нмоль/л) и составляла 1,1 (0,5; 4,3) нмоль/л, однако у пациентов с бактериальными осложнениями, уровень ПАДМ повышался более существенно – до 2,8 (1,1; 5,7) нмоль/л. Межгрупповые различия оказались значимыми ( $p=0,0019$ ). Информативность динамики СРБ является спорной, так как на фоне применения специфической антицитокиновой терапии моноклональными антителами к ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  реакция со стороны этого показателя часто отсутствовала или не всегда являлась адекватной. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение также не отнесено к весомым диагностическим тестам с учетом угнетенного лимфоидного ростка кроветворения на фоне тяжелой вирусной инфекции и развития у подавляющего числа пациентов исследования абсолютной лимфопении. Результаты данной работы показали лишь пограничную значимость ( $p=0,06$ ) прироста значений этого показателя.

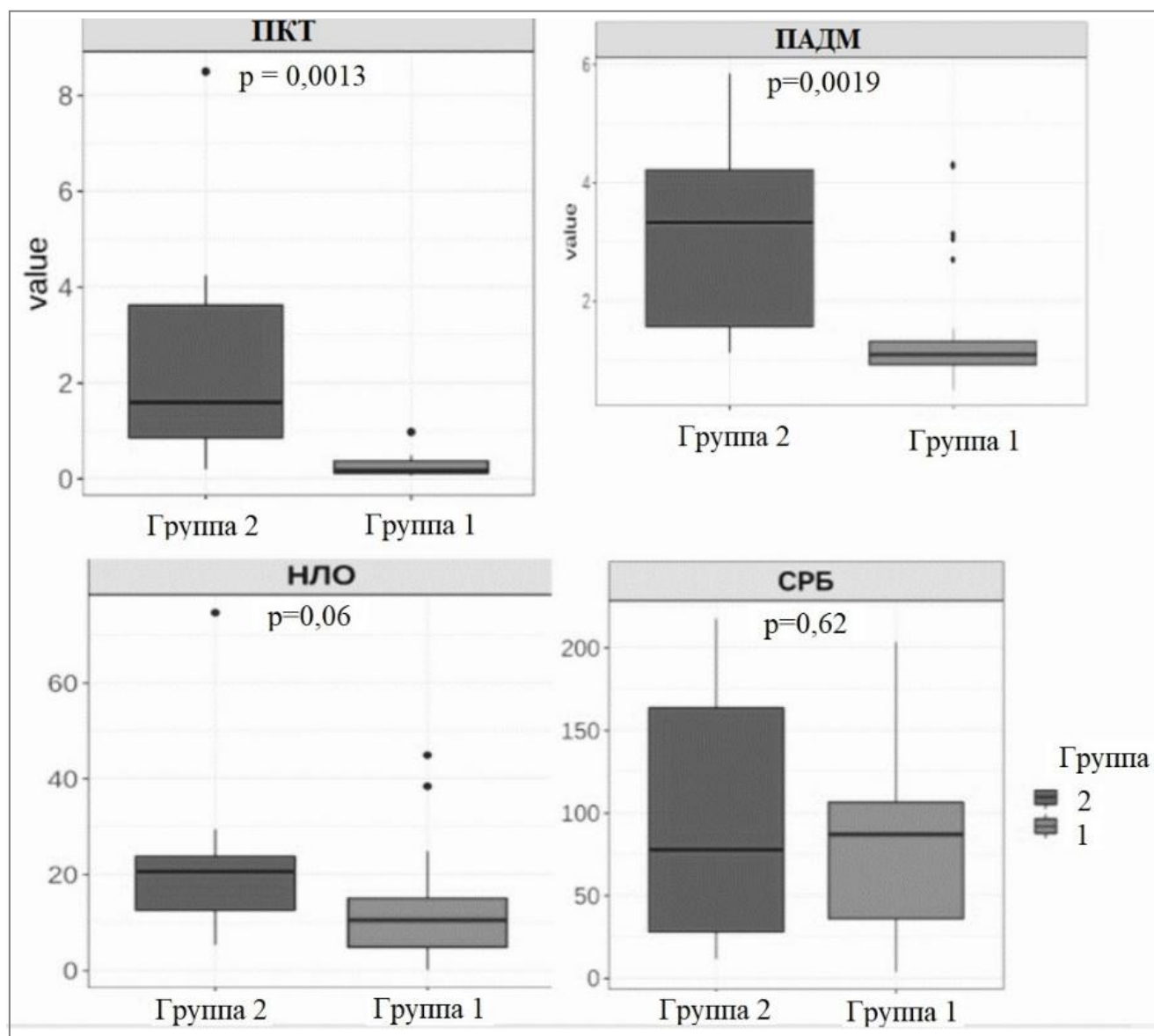


Рисунок 17 – Диаграммы размаха (box plots) для проадреномедуллина, прокальцитонина, СРБ и НЛО у пациентов 1-й и 2-й групп на момент исключения/подтверждения присоединения бактериальной инфекции

Группа 1 – пациенты с COVID-19 без бак. инфекции (n=35);

Группа 2 – пациенты с COVID-19 и сепсисом (n=21).

В виду того, что уровень ПАДМ был повышен и у пациентов с вирусной инфекцией, для уточнения его информативности при дифференциальной диагностике вирусной и вирусно-бактериальной инфекции были отдельно проанализированы значения ПАДМ в подгруппах пациентов без- и с присоединением бактериальной инфекции (рисунок 18).

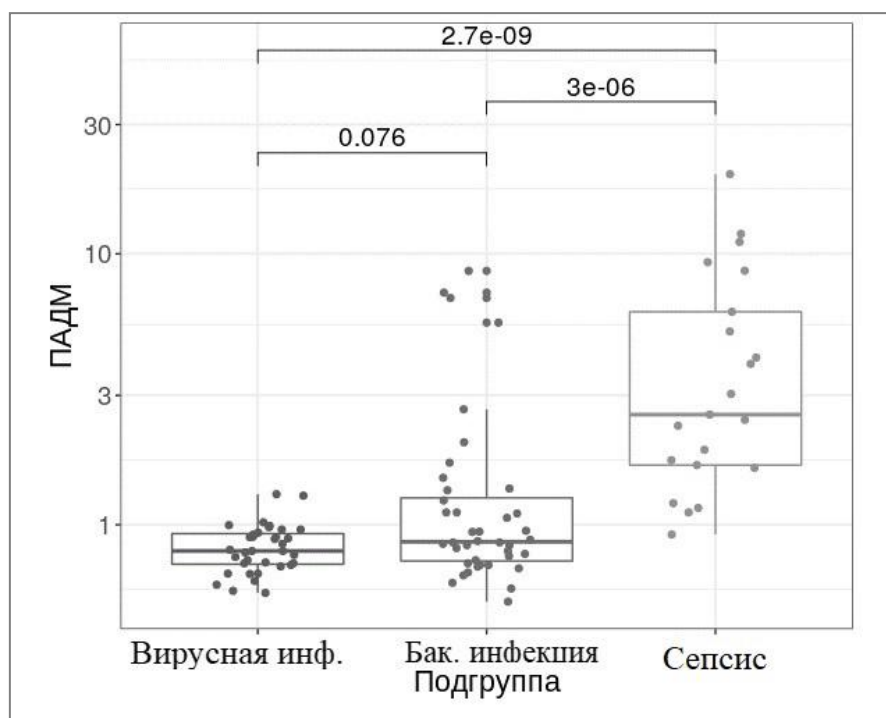


Рисунок 18 – ПАДМ в подгруппах пациентов с COVID-19

Примечания – Ме (25%; 75%); вирусная инфекция – 0,8 нмоль/л (0,71; 0,93); бак. инфекция 0,87 нмоль/л (0,73; 1,26); бактериальный сепсис 2,55 нмоль/л (1,66; 6,1).

Анализ полученных результатов показал, что при вирусной инфекции COVID-19 медиана уровня ПАДМ в сыворотке крови составила 0,8 нмоль/л (в 2 раза выше, чем в группе «здоровых добровольцев» – 0,42 нмоль/л). При присоединении вторичной бактериальной инфекции без сепсиса значимого прироста уровня ПАДМ по сравнению с пациентами с вирусной инфекцией не наблюдалось – 0,87 нмоль/л. Однако, при развитии сепсиса медиана ПАДМ в сыворотке крови достигала значений 2,55 нмоль/л. Стоит отметить, что различия были значимыми только между пациентами подгрупп с бактериальной, вирусной инфекцией и сепсисом. Повышение ПАДМ коррелировало с тяжестью состояния, достигая максимальных значений у пациентов с септическим шоком, что позволяет рассматривать ПАДМ как маркер тяжести состояния, органной дисфункции.

Сопоставление изменений концентрации ПАДМ, СРБ и ПКТ в крови пациентов, заболевших COVID-19, продемонстрировало диагностическую

значимость ПКТ как биомаркера воспаления, имеющего бактериальную природу. Повышение его уровня выше референтного значения в крови пациентов с бактериальными осложнениями на фоне НКИ, было существенным и значимым. Уровень ПАДМ при отсутствии бактериальной инфекции на момент первичного исследования тоже повышался (примерно на 30% от нормы), но это повышение было менее отчетливым, чем у пациентов с сепсисом, у которых данный показатель превышал норму более чем в 3 раза. Фактически изменения ПАДМ были аналогичны сдвигам ПКТ, который тоже резко повышался при присоединении бактериальной инфекции.

### ***3.5.2 Оценка прогностической значимости проадреномедулина у больных COVID-19***

Для оценки прогностической значимости ПАДМ у больных COVID-19, пациенты с Новой коронавирусной инфекцией были разделены на группы в зависимости от исхода заболевания (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристики групп пациентов для оценки прогностической значимости проадреномедулина в результаты

Показатель	Группы с учетом исхода	
	выжили	умерли
Абс. число (%)	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Возраст, Me (min; max)	67 (50; 83)	71 (55; 90)
SOFA, балл при поступлении в ОРИТ (Me (min; max))	3 (1; 5)	5 (3; 14)
NEWS, балл при поступлении в ОРИТ (Me (min; max))	4 (3; 7)	5 (3; 8)

При сопоставлении данных между группами, сформированными с учетом исхода, выявлена следующая картина (рисунок 19). Исходные уровни ПАДМ (измеренные на момент поступления в ОРИТ) значительно различались между группами больных: в группе выживших медиана составила 0,99 (0,5; 3,14) нмоль/л, а в группе умерших – 2,70 (0,94; 5,86) нмоль/л ( $p < 0,0007$ ).

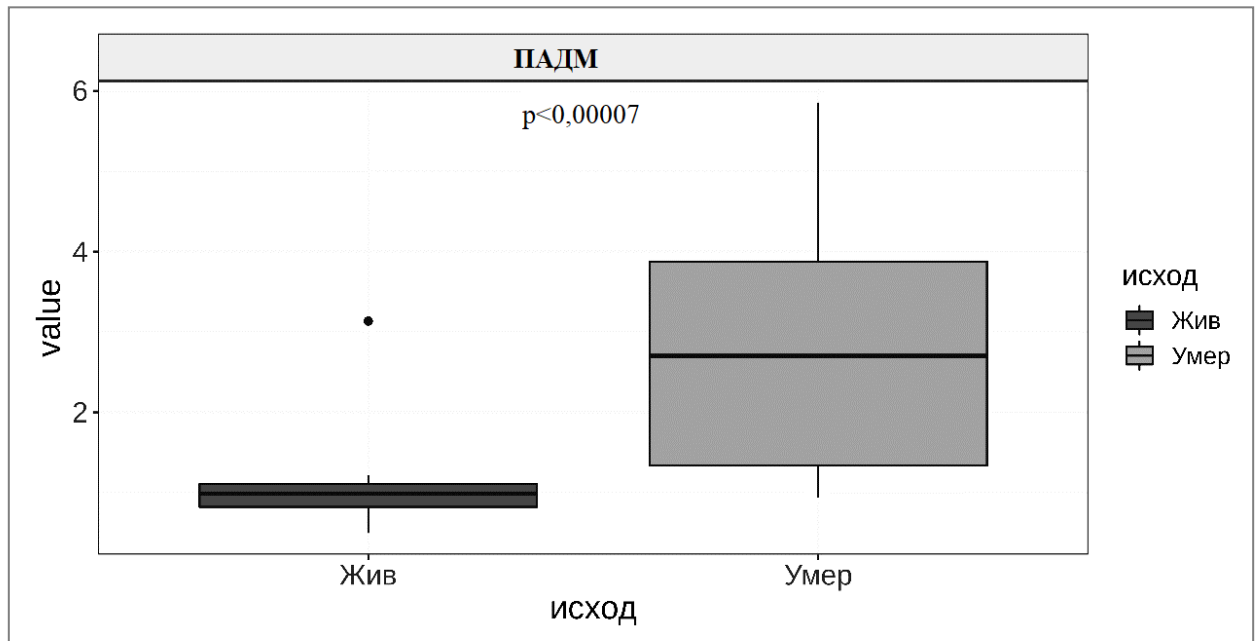


Рисунок 19 – Диаграмма размаха значений проадреномедулина у выживших и умерших пациентов

Проверка практической значимости такого различия и возможности использования показателей ПАДМ в качестве прогностического критерия тяжести течения и исхода заболевания была проведена с помощью линейной регрессии. В силу того, что забор крови на исследование (как первичное, так и повторное) совершали по мере необходимости, а не в заранее определенные временные интервалы пребывания пациента в ОРИТ, за точку отсчета выбрали дату исхода (перевод из ОРИТ/смерть) с последующей нумерацией дней, в которые оценивался уровень ПАДМ, ретроградно (с отсчетом от даты исхода назад). На рисунке 20 отображена динамика показателя в группах выживших и умерших пациентов. У выживших пациентов динамика показателя имела линейное распределение в течение всего периода пребывания в ОРИТ. У умерших

пациентов в течение 20 суток до летального исхода наблюдалась тенденция к значимому нарастанию показателя, который достигал максимума к конечной (нулевой) точке.

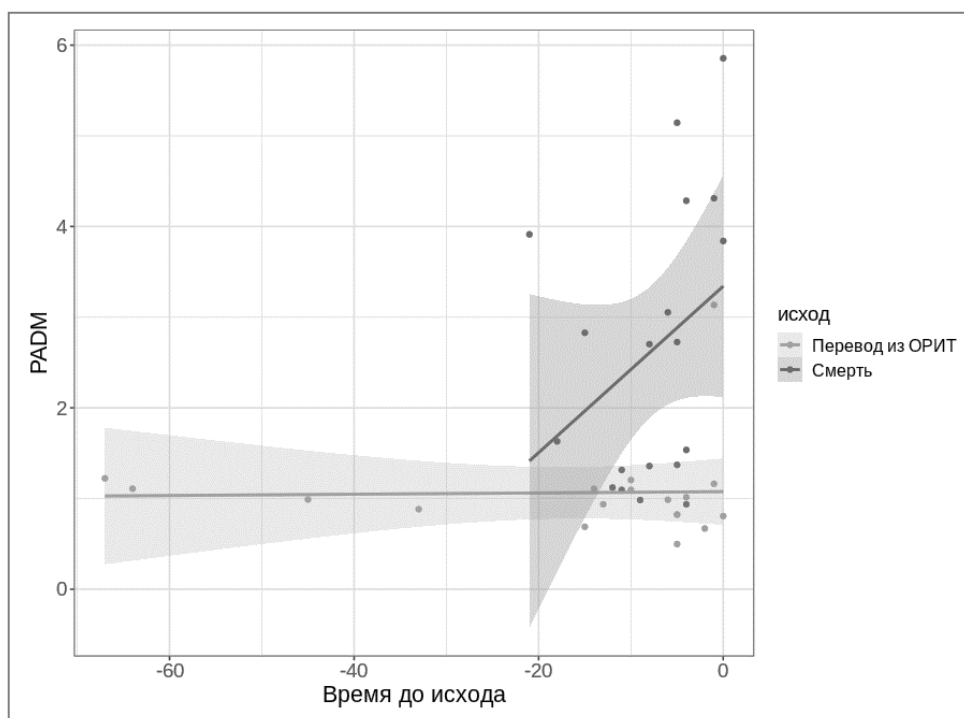


Рисунок 20 – Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших пациентов

Отчетливое нарастание уровня ПАДМ демонстрировало связь с исходом, поскольку межгрупповая разница значений его медиан была очень близка к значимой ( $p=0,0674$ ). Аналогичные данные были получены Marilena Minieri et al., которые продемонстрировали в своем исследовании, что при повышении уровня ПАДМ выше порогового значения 1,105 нмоль/л отмечалось трехкратное увеличение летальности (OR 2,97; IC 1,7-5,28) [113].

При исключении из выборки умерших «септических» больных средний уровень ПАДМ среди оставшихся пациентов, причиной смерти которых явилась исключительно вирусная пневмония, также оказался значимо выше на 2,75 единицы, чем у выживших ( $p=0,0001$ ), а динамика его нарастания приобрела статистическую значимость ( $p=0,00338$ ) (рисунок 21). Это имеет клиническое значение с точки зрения определения тактики лечения у пациентов с динамически нарастающим уровнем ПАДМ.

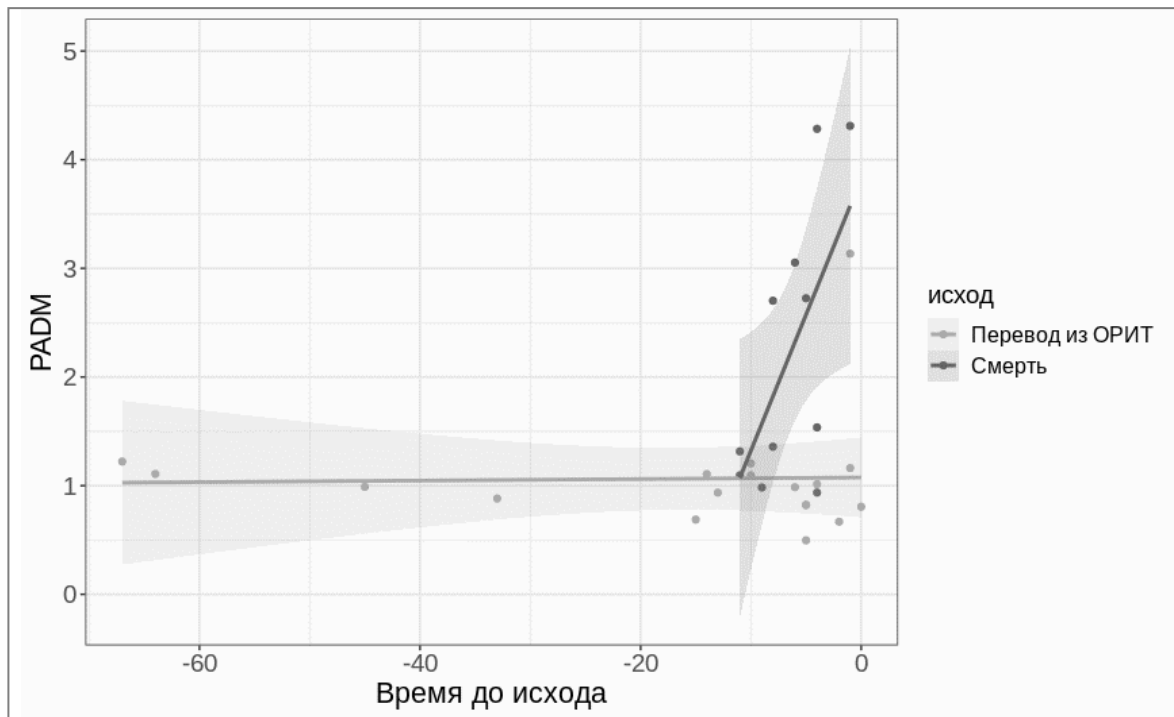


Рисунок 21 – Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших без учета пациентов с сепсисом

Полученные результаты наглядно показывают, что отсутствие повышения концентрации ПАМД в течение госпитализации может свидетельствовать не только о стабильном течении и правильно выбранной тактике лечения, но и о благоприятном прогнозе заболевания. Напротив, нарастание концентрации ПАМД может свидетельствовать о высокой вероятности неблагоприятного исхода, ассоциированного при COVID-19 с прогрессией вирусной и/или бактериальной инфекции.

Для определения порогового значения ПАДМ при прогнозировании развития неблагоприятного исхода были проанализированы значения ПАДМ. Поскольку в группе умерших повышение проадреномедулина происходило задолго до летального исхода, были проанализированы значения ПАДМ, взятые при поступлении пациентов в отделение реанимации. С целью определения точки cut-off был проведен ROC-анализ, по результатам которого, ее значение составило 1 нмоль/л с AUC-ROC 0,77 (чувствительность и специфичность 70%) (рисунок 22).



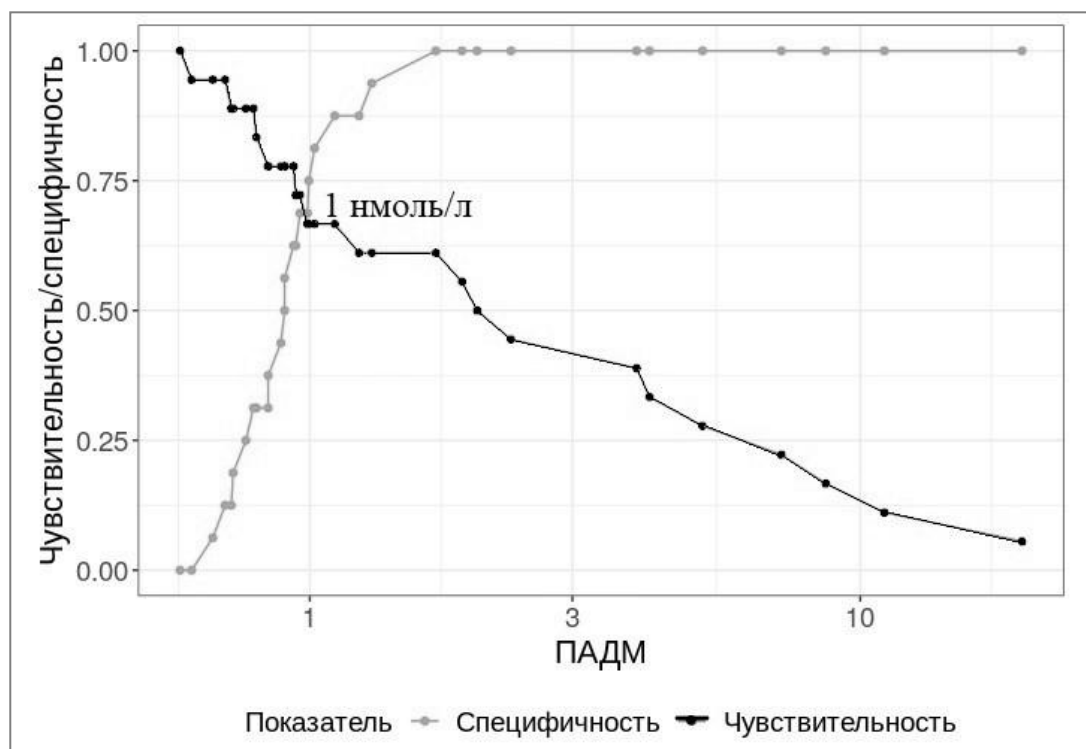


Рисунок 22 – Прогностическая значимость ПАДМ

При аналогичном исследовании значений ПАДМ, СРБ и шкалы SOFA в отдельности мы не получили высоких значений AUC-ROC.

С целью повышения чувствительности и специфичности прогностических моделей была предпринята попытка использовать комбинацию различных аргументов прогнозирования: ПАДМ+СРБ и ПАДМ+SOFA. Как показал результат проведенного анализа, значения AUC-ROC для прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода увеличились до 0,83 и 0,79, соответственно (рисунок 23). Аналогичные попытки использования комбинации показателей для прогнозирования течения заболевания COVID-19 предпринимались и другими авторами [1, 55]. Однако, по данным опубликованных исследований, использование ПАДМ для оценки риска развития неблагоприятного исхода в комбинации со шкалой CURB-65 и С-реактивным белком повышало чувствительность и специфичность этих моделей до 0,81 (95% ДИ: 0,77-0,86) для летального исхода и 0,74 (95% ДИ: 0,70-0,79) для «неблагоприятного события» [55].

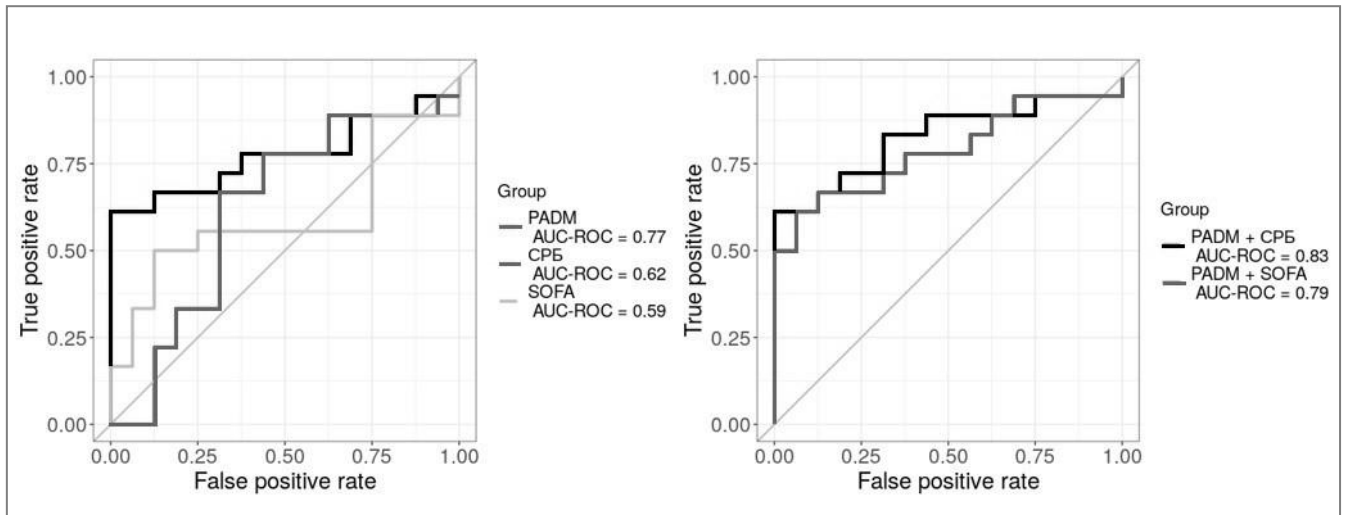


Рисунок 23 – Комбинированные прогностические модели ПАДМ  
для оценки риска развития неблагоприятного исхода

Таким образом, проадреномедуллин показал хорошую прогностическую значимость в оценке риска развития неблагоприятного исхода заболевания. Использование комбинированной модели ПАДМ+СРБ увеличивает информативность данных показателей.

Прогностическая оценка тяжести заболевания на ранних этапах его развития в совокупности с клиническими данными позволяет своевременно определить показания для госпитализации больных новой коронавирусной инфекции в отделение реанимации и интенсивной терапии, что является важным организационным моментом с учетом перегрузки этих отделений в период пандемии. Определение лечебной тактики при тяжелых формах заболевания новой коронавирусной инфекцией, основанной на прогностической оценке тяжести заболевания, позволит сформулировать более четкие показания к использованию различных таргетных препаратов, в том числе и моноклональных антител к адреномедулину, abortирующих развитие СПОД), сорбционных технологий, abortирующих развитие «цитокинового шторма» и эндотелиальной дисфункции.

Накопление опыта и данных по использованию проадреномедулина позволит конкретизировать его значения, позволяющие четко прогнозировать варианты течения заболевания, маршрутизацию пациента и тактику применяемой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) имеет подавляющее большинство пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии. Наиболее неблагоприятные прогнозы связаны с развитием множественной органной дисфункции на фоне сепсиса, частота которого в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигает 30%.

Своевременная диагностика инфекционных причин развития ССВР и СПОД определяет тактику лечения и снижает риски летального исхода. Для дифференциальной диагностики инфекционной и неинфекционной этиологии ССВР и СПОД в настоящее время используют различные биомаркеры инфекции, число которых достигает 180 молекул. В повседневной клинической практике наиболее часто используют прокальцитонин, С-реактивный белок. В последнее время в клиническую практику внедряются новые биомаркеры – пресепсин, проадреномедуллин. Оценить их информационную и прогностическую значимость у пациентов в критическом состоянии явилось целью исследования, для реализации которой, было обследовано 184 пациента в ОРИТ с проявлениями СПОД, ССВР. С целью оценки информативности пресепсина по сравнению с прокальцитонином и СРБ для дифференциальной диагностики причин развития СПОД и ССВР у пациентов реанимационного профиля, ретроспективно была изучена их динамика у 65 пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии после плановых и экстренных хирургических вмешательствах на органах грудной и брюшной полости с клинико-лабораторными признаками ССВР. На проспективном этапе с этой же целью оценивалась динамика проадреномедулина (ПАДМ) у 18 пациентов общехирургического и гематологического профиля, а также уточнялась чувствительность и специфичность пресепсина у больных с нарушенной

выделительной функцией почек, получающих сеансы заместительной почечной терапии (n=17) и у пациентов гематологического профиля с лейкопенией (n=8).

Для оценки диагностической значимости пресепсина в сравнении с прокальцитонином у пациентов после высоко травматичных операций динамика этих биомаркеров изучалась на примере больных после открытых кардиохирургических вмешательств (n=20).

Исследование информационной значимости биомаркеров инфекции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией проводилось на 56 пациентах с подтвержденным диагнозом COVID-19 тяжелого течения. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы в зависимости от наличия признаков бактериальной ко- или суперинфекции.

У пациентов с НКИ, включенных в исследование, было зарегистрировано 40 эпизодов развития локальной инфекции и 21 случай сепсиса. В 35 случаях имело место течение вирусной инфекции, неосложненное вторичными бактериальными осложнениями.

Полученные результаты исследования продемонстрировали, что каждый из изученных биомаркеров инфекции имеет свои преимущества и ограничения в зависимости от клинической ситуации. Полученные результаты исследования показали, что диагностическая ценность пресепсина и прокальцитонина для подтверждения инфекции более значима, чем концентрация С-реактивного белка. Причем более высокую чувствительность и специфичность для диагностики инфекции показал пресепсин (AUC ROC составила 0,9; cut-off=572 пг/мл (sen. 0,82; spec. 0,89). Несмотря на то, что пресепсин является растворимым фрагментом клеточного рецептора моноклеаров (CD-14), его уровень значимо повышался при развитии бактериального сепсиса и у гематологических больных с лейкопенией, что подтверждает возможность его использования, как биомаркера бактериальной инфекции и у этой категории больных. Однако, пресепсин имеет почечный клиренс, поэтому может иметь ложноположительные значения при тяжелой почечной дисфункции. По нашим данным у пациентов, получавших сеансы ЗПТГД уровень при присоединении бактериальных осложнений,

его уровень был в 8 раз выше, чем в аналогичной группе больных, но без нарушения выделительной функции почек.

Факты повышения уровня прокальцитонина, не связанные с бактериальным воспалением при тяжелых травмах и операциях достаточно хорошо изучены. Динамика пресепсина при воспалении, вызванном неинфекционными причинами, например, при травматичных хирургических вмешательствах недостаточно изучена. В нашем исследовании была проанализирована динамика пресепсина по сравнению с прокальцитонином в периоперационном периоде у 20 пациентов, подвергавшихся открытым операциям на сердце. Как и следовало ожидать, уровень прокальцитонина у них по сравнению с дооперационным значимо повышался через 12 ч после операции и достигал своего максимума через сутки, соответствуя значениям, свидетельствующим о развитии системной инфекции, но при ее отсутствии. Концентрация пресепсина также значимо увеличивалась через 12 часов после операции, однако через 24 часа была отмечена тенденция к снижению этого показателя. Следует отметить, что кратность повышения прокальцитонина (в 22 раза) была значительно выше, чем пресепсина (в 3 раза). Таким образом, прокальцитонин в большей степени, чем пресепсин повышается в раннем послеоперационном периоде после травматичных оперативных вмешательств, что требует его динамической оценки после первых суток наблюдения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. При скрининге инфекции в ближайшем послеоперационном периоде использование пресепсина для исключения инфекционного генеза ССВР и СПОД возможно только совместно с другими клинико-лабораторными маркерами.

Для изучения диагностической значимости еще одного, появившегося не так давно биомаркера инфекции – проадреномедуллина в ходе исследования определялись концентрации проадреномедуллина сыворотки крови (pro-ADM, ПАДМ) у «здоровых доноров» (n=12), пациентов хирургического (n=10) и гематологического профиля (n=8), у которых исключали присоединение бактериальных осложнений. Все больные, включенные в исследование, были разделены на подгруппы пациентов с локальной инфекцией, сепсисом

и септическим шоком. При анализе прогностической значимости этого биомаркера больные, вошедшие в исследование, ретроспективно были разделены на умерших и выживших. Полученные результаты исследования продемонстрировали значимое повышение ПАДМ у больных при присоединении бактериальной инфекции (Ме 1,7 нмоль/л) в сравнении с контрольной группой. Наиболее значительное его повышение отмечалось у пациентов с сепсисом (Ме 5,51 нмоль/л) и септическим шоком (Ме 9,98 нмоль/л). При изучении прогностической ценности ПАДМ оказалось, что он значимо повышался у больных с неблагоприятным исходом.

Полученные результаты, еще раз продемонстрировали, что данный биомаркер напрямую коррелирует с тяжестью состояния пациента и может быть использован как прогностический показатель риска развития септического шока и летального исхода.

Одна из особенностей тяжелого течения COVID-19 – гиперцитокинемия, развитие выраженной воспалительной реакции с первых дней заболевания. Эти клинико-лабораторные симптомы характерны не только для течения вирусной инфекции, но и при присоединении вторичной бактериальной инфекции, которая может осложняет течение вирусной пневмонии, приводить к развитию сепсиса и септического шока. Поэтому вопрос ранней диагностики бактериальных осложнений для своевременного назначения антибактериальной терапии крайне важен для больных с COVID-19.

Учитывая роль «цитокинового шторма» в патогенезе COVID-19 было важно оценить возможность использования биомаркеров инфекции с цитокинопосредованным синтезом (ПКТ, проадреномедуллин) для дифференциальной диагностики между вирусной и бактериальной инфекции в сравнении с рутинно используемым СРБ и НЛЮ.

Анализ этих биомаркеров проводили в группах пациентов с COVID-19 тяжелого течения без присоединения бактериальной инфекции и в группе пациентов с COVID-19, осложненным развитием бактериального сепсиса и септического шока в динамике при поступлении в ОРИТ и далее при развитии

или усугублении СПОД, требовавшего исключения присоединения суперинфекции, как причины ухудшения состояния. Как показали результаты исследования, прокальцитонин может быть использован для диагностики присоединения бактериальной инфекции у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-COV2. Его уровень был значимо выше в группе пациентов с бактериальным сепсисом (Me 1,65 мкг/л (0,84; 3,76)). Межгрупповые различия оказались значимыми ( $p=0,0019$ ). Напротив, информативность динамики СРБ представляется спорной, так как на фоне применения специфической антицитокиновой терапии моноклональными антителами к ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  реакция со стороны этого показателя часто отсутствует или не всегда адекватна. На фоне угнетения лимфоцитарного ростка гемопоэза на фоне течения тяжелой вирусной инфекции показатель нейтрофильно-лимфоцитарного отношения также не отнесен к весомым диагностическим тестам. Результаты нашего исследования показали лишь пограничную значимость ( $p=0,06$ ) прироста значений НЛО у пациентов с присоединением инфекции.

Как показал анализ полученных данных, у пациентов, получивших терапию моноклональными антителами к ИЛ-6 или его рецептору, в случае присоединения бактериальной инфекции уровень прокальцитонина был значимо ниже, чем у пациентов с инфекцией без применения биологической терапии. По нашим данным точка Cut-off прокальцитонина для диагностики присоединения бактериальной инфекции у пациентов с антицитокиновой терапией моноклональными антителами составила 0,17 мкг/л (сен. 75%; спец. 81%), AUC ROC 0,88. Напомним, что в соответствии с последними версиями Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению Новой коронавирусной инфекции (COVID-19), антибактериальную терапию следует начинать при повышении уровня прокальцитонина выше 0,5 мкг/л и клинической картине бактериальной инфекции. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с COVID-19, получавших антицитокиновую терапию моноклональными антителами к ИЛ-6, при решении вопроса о назначении антибактериальной терапии следует ориентироваться на динамику прироста

прокальцитонина в совокупности с другими клинико-лабораторными признаками бактериальной инфекции, а не на конкретное значение (выше 0,5 мкг/л).

Таким образом, у пациентов с COVID-19 оценку уровня ПКТ в крови можно использовать для уточнения факта присоединения бактериальной инфекции на фоне пневмонии, вызванной вирусом SARS-COV2. У пациентов, получающих терапию моноклональными антителами диагностический порог прокальцитонина существенно ниже (0,17 мкг/л по нашим данным) это необходимо иметь в виду при исключении присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19.

При изучении информативности проадреномедуллина, как биомаркера инфекции у больных с COVID-19, было выявлено, что его значение в подгруппе пациентов с вирусной инфекцией составило 0,8 нмоль/л и было выше референтных значений, заявленных производителем (0,5 нмоль/л) и значимо выше показателей, полученных нами в контрольной группе (0,47 нмоль/л). При присоединении бактериальной инфекции мы не получили значимого нарастания уровня данного биомаркера по сравнению с больными с COVID-19 без бактериальных осложнений (0,87 нмоль/л). Значимое повышение уровня ПАДМ было получено только у пациентов с тяжелыми формами ко-инфекции (сепсис и септический шок). Особенно высокий уровень ПАДМ регистрировался у пациентов с септическим шоком. Высокая концентрация адреномедуллина в плазме крови у пациентов с сепсисом, вероятно, несет прямую ответственность за развитие гипотонии, характерной для септического шока и вызывает развитие вазодилатации. Именно эти механизмы являются точкой приложения для использования «нокаутных технологий», а именно применение антитела к адреномедуллину, разработка которого ведется на данный момент.

При изучении возможности использования проадреномедуллина для оценки тяжести течения заболевания и риска летального исхода выявлена его хорошая прогностическая значимость. На этапе изучения проадреномедуллина у больных хирургического и гематологического профиля были продемонстрированы значимые различия его уровня у выживших и умерших больных.



Аналогичные данные были получены и при анализе этого показателя у больных COVID-19. В группе «умерших» пациентов отмечалось динамическое нарастание уровня ПАДМ за 10 дней до летального исхода. Для определения порогового значения ПАДМ при прогнозировании развития неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 был проведен ROC-анализ, в ходе которого определена точка cut-off равная 1 нмоль/л с чувствительностью и специфичностью 70%, AUC ROC 0,77.

С целью повышения чувствительности и специфичности прогностической оценки тяжести состояния при COVID-19 с помощью ПАДМ была предпринята попытка использовать комбинацию различных аргументов прогнозирования: ПАДМ+СРБ и ПАДМ+SOFA. Как показал результат проведенного анализа, значения AUC-ROC для прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода при использовании комбинированных моделей увеличились до 0,83 и 0,79, соответственно. Прогностическая оценка тяжести заболевания COVID-19 позволяет объективизировать показания для госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, что имеет важное значение в связи с перегрузкой этих отделений в период пандемии, а также своевременно решать многие вопросы лечебной тактики (использование различных таргетных препаратов, в том числе и моноклональных антител к адреномедуллину, abortирующих развитие СПОД, сорбционных технологий), прерывающих развитие «цитокинового шторма» и эндотелиальной дисфункции. С этих позиций, полученные результаты по изучению прогностической роли ПАДМ могут иметь большое практическое значение.

Каждый из рассмотренных выше биомаркеров инфекции имеет свои преимущества и ограничения в зависимости от клинической ситуации. Повышение НЛО и СРБ сопровождает не только развитие бактериального воспаления, но и множество других заболеваний: онкологические, аутоиммунные и т. д. Цитокин-опосредованный синтез прокальцитонина обуславливает его повышение после травмы, оперативных вмешательств, ожогов и других состояний, концентрация пресепсина может повышаться у пациентов

с нарушением выделительной функции почек. При трактовке данных крайне важно понимать какие физиологические и патологические состояния могут привести к повышению концентраций биомаркеров в крови. В наиболее сложных клинических ситуациях наиболее приемлемый результат может быть получен при одновременном использовании разных биомаркеров с их оценкой в динамике.

## ВЫВОДЫ

1. Пресепсин обладает наибольшей информативностью для подтверждения бактериальной инфекции, как причины развития синдрома системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции у пациентов в критическом состоянии, AUC ROC составила 0,9 с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,83; точка cut-off 572 пг/мл (sen. 0,82; spec. 0,89). Чувствительность и специфичность прокальцитонина для подтверждения бактериальной инфекции составили 0,65 и 0,79 соответственно (AUC ROC 0,73), а точка cut-off для пациентов с инфекцией =2,2 мкг/л (sen. 0,65; spec. 0,7). С-реактивный белок же показал низкую площадь под кривой ( $AUC \leq 0,4$ ).
2. Пресепсин может использоваться для исключения бактериальной инфекции у гематологических пациентов с лейкопенией. У пациентов с нарушением выделительной функции почек, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом, пресепсин обладает меньшей чувствительностью и специфичностью для диагностики бактериальной инфекции (2239 пг/мл, sen. 60%; specif. 60%,).
3. У пациентов после открытых операций на сердце через 12 часов после операции отмечено значимое повышение всех изучаемых биомаркеров инфекции, не связанное с присоединением бактериальной инфекции. Кратность повышения от исходного уровня у прокальцитонина (в 22 раза) была значительно выше, чем пресепсина (в 3 раза).
4. У пациентов с вирусной пневмонией (COVID-19) для диагностики присоединения бактериальной инфекции наиболее информативным биомаркером является прокальцитонин. Исключением являются пациенты, получавшие антицитокиновую терапию моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. Точкой отсечения уровня прокальцитонина при развитии

сепсиса у таких пациентов является значение 0,17 мкг/л, AUC ROC 0,88 (сен. 75%; спец. 81%),

5. Уровень проадреномедуллина у пациентов с COVID-19 был повышен как у пациентов с вирусной пневмонией, так и при присоединении бактериальной инфекции (0,8 нмоль/л; 0,87 нмоль/л;  $p=0,07$ ), что не позволяет на ранних стадиях проводить дифференциальный диагноз между вирусной и вирусно-бактериальной. Значимое повышение было отмечено при развитии сепсиса (2,55 нмоль/л,  $p=0,02$ ), что позволяет рассматривать его как маркер «эндотелиальной дисфункции» и тяжести состояния.
6. Повышение уровня проадреномедуллина более 1 нмоль/л у больных COVID-19 свидетельствует о высоком риске летального исхода (AUC-ROC 0,77 (чувствительность и специфичность 70%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ХБПС5д, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом для исключения или подтверждения бактериальной инфекции целесообразно использовать в качестве биомаркера инфекции прокальцитонин. При использовании пресепсина для диагностики бактериальной инфекции необходимо ориентироваться на СКФ, т.к. пресепсин может давать ложноположительные результаты, связанные с нарушением его выведения.
2. У пациентов, перенесших высокотравматичные хирургические вмешательства, наблюдается диагностически значимое повышение уровня прокальцитонина и пресепсина, но не достигающее значений, регистрируемых при развитии бактериальной инфекции. В связи с этим для исключения развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, требуется оценка значения данных биомаркеров в динамике.
3. У пациентов с НКИ COVID-19, получивших в составе терапии моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии целесообразно ориентироваться на пороговое значение более 0,17 мкг/л, или динамику прироста этого показателя.
4. Для прогностической оценки тяжести состояния и риска летального исхода при COVID-19 целесообразно использовать оценку уровня ПАДМ в комбинации с СРБ или SOFA.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является дальнейшее накопление опыта по использованию проадреномедуллина с целью прогностической оценки тяжести течения заболевания. С практической точки зрения это имеет значение для выбора тактики лечения и более быстрой и правильной маршрутизации пациентов при поступлении в стационар. Особый интерес представляет продолжение исследования антитела к адреномедуллину – адрецизумаба (исследование AdrenOSS – 2) [116], которое демонстрирует его способность улучшать функцию эндотелиального барьера, снижать потребность в вазопрессорных препаратах и улучшать исход у пациентов в критическом состоянии с септическим шоком и высокими концентрациями адреномедуллина в плазме.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БОФ	– белки острой фазы
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПТГД	– заместительная почечная терапия гемодиализом
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИЛ-1	– интерлейкин – 1
ИЛ-6	– интерлейкин – 6
ИЛ-8	– интерлейкин – 8
ИЛ-12	– интерлейкин – 12
ИЛ-18	– интерлейкин – 18
ИФН- $\gamma$	– интерферон-гамма
ЛПС	– липополисахарид
МАК	– мембраноатакующий комплекс
МАТ	– моноклональные антитела
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
мяРНП	– малый ядерный рибонуклеопротеин
НЛО	– нейтрофильно-лимфоцитарное отношение
ОД	– органная дисфункция
ОПП	– острое почечное повреждение
ОРДС	– острый респираторный дистресс синдром
ПАДМ	– проадреномедуллин
ПКТ	– прокальцитонин
ПСП	– пресепсин
СКВ	– системная красная волчанка
СМОД	– синдром мультиорганной дисфункции
СПОД	– синдром полиорганной дисфункции

СРБ	– С-реактивный белок
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХБПС5д	– хроническая болезнь почек 5 стадии на ЗПТГД
Ц-АМФ	– циклический аденозинмонофосфат
C1q	– complement 1q
CD14	– cluster of differentiation 14
CGRP	– calcitonin gene-related peptide
COVID-19	– Новая коронавирусная инфекция COVID-19
eGFR	– estimated glomerular filtration rate
IgG	– иммуноглобулин G
NEWS	– National Early Warning Score
NO	– nitric oxide/ оксид азота
RIFLE	– Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure
SARS-CoV2	– severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SOFA	– Sequential Organ Failure Assessment
TLR4	– Toll-like receptor 4
TNF- $\alpha$	– tumor necrosis factor-alpha – фактор некроза опухоли-альфа



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания / В.В. Кулабухов, А.К. Шабанов, И.В. Андреева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 175-187.
2. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 19-24.
3. Вельков, В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум / В.В. Вельков // Научно-практический журнал. – 2012. – Т. 42, № 2. – С. 56-62.
4. Вельков, В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум / В.В. Вельков // Научно-практический журнал. – 2008. – Т. 25, № 6. – С. 46-52.
5. Вельков, В.В. С-реактивный белок-структура, функция, методы определения, клиническая значимость / В.В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2006. – Т. 8. – С. 1-7.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. – Москва. – URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения 20.05.2022).
7. Динамика уровня пресепсина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения / И.Н. Полякова, М.В. Андросова, М.Х. Мазанов, М.А. Годков // Современные технологии и методы диагностики различных групп

- заболеваний, лабораторный анализ : VII научно-практическая конференция. – Москва, 2014. – С. 106-107.
8. Изменения прокальцитонина в посттравматическом периоде и его роль в системном ответе на травму / Ю.С. Полушин, А.А. Афанасьев, И.В. Шлык [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 5-13.
  9. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике / Е.В. Григорьев, В.Г. Матвеева, Д.Л. Шукевич [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 18-29.
  10. Информационная ценность однократно измеренного при поступлении в ОРИТ проадреномедуллина в крови у пациентов с септическим шоком / В.А. Руднов, А.В. Молдованов, М.Н. Астафьева [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 63-70.
  11. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой / Ю.С. Полушин, А.А. Афанасьев, Л.П. Пивоварова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46-53.
  12. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы / В.Б. Белобородов, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 7-1. – С. 15-51.
  13. Руднов, В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая). Ч. 1 / В.А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 1. – С. 48-57.
  14. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4-11.

15. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – Москва: Литтерра, 2006. – 176 с.
16. Сорокин, И.Д. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции / И.Д. Сорокин, А.А. Афанасьев, Д.А. Малинина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 91-92.
17. Фомин, В.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В.В. Фомин, Л.В. Козловская // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 247-250.
18. Шлык, И.В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Шлык Ирина Владимировна. – Санкт-Петербург, 2009. – 268 с.
19. Шляпников, С.А. Дефиниции сепсиса – пути достижения консенсуса клиницистов и морфологов / С.А. Шляпников, В.В. Федорова // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2014. – № 1. – С. 113-119.
20. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma / K. Kitamura, K. Kangawa, M. Kawamoto [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 1993. – Vol. 192, № 2. – P. 553-560. – doi: 10.1006/bbrc.1993.1451.
21. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury / M.G. Dehne, A. Sablotzki, A. Hoffmann [et al.] // Burns. – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 535-542. – doi: 10.1016/s0305-4179(02)00050-5.
22. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? / G. Gurol, İ.H. Çiftci, H.A. Terizi [et al.] // Journal of Microbiology and Biotechnology. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 521-525. – doi: 10.4014/jmb.1408.08060.
23. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing / T.M. Rawson, L.S.P. Moore,

- N. Zhu [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 9. – P. 2459-2468. – doi: 10.1093/cid/ciaa530.
24. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B.J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1622-1629. – doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
  25. Becker, K.L. Immuno-cytochemical localisation of calcitonin in Kulschitzky cells of human lung / K.L. Becker, K.G. Monaghan, O.L. Silva // *Lab. Med.* – 1999. – Vol. 134. – P. 49-55.
  26. Benoist, J.F. Procalcitonin in severe trauma / J.F. Benoist, O. Mimoz, M. Assicot // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. – 1998. – Vol. 56, № 5. – P. 571-574.
  27. Berman, S. Binding of C-reactive protein to nucleated cells leads to complement activation without cytolysis / S. Berman, H. Gewurz, C. Mold // *The Journal of Immunology*. – 1986. – Vol. 136, № 4. – P. 1354-1359.
  28. Binding of human C-reactive protein to mouse macrophages is mediated by distinct receptors / K. Zahedi, J.M. Tebo, J. Siripont [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 1989. – Vol. 142, № 7. – P. 2384-2392.
  29. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit / A.J.M. Loonen, C.P. de Jager, J. Tosserams [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e87315. – doi: 10.1371/journal.pone.0087315.
  30. Bistran, B.R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response / B.R. Bistran // *Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 27, № 3. – P. 452-453.
  31. Bohuon, C. A brief history of procalcitonin / C. Bohuon // *Intensive Care Medicine*. – 2000. – Vol. 26, № S2. – P. S146-S147.
  32. Boyer, K.M. Diagnosis of neonatal sepsis / K.M. Boyer // *Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine*. – 1982. – Vol. 21. – P. 40-46.

33. Brunkhorst, F.M. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis / F.M. Brunkhorst, U. Heinz, Z.F. Forycki // *Intensive care medicine*. – 1998. – Vol. 24, № 8. – P. 888.
34. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape / G.P. Dunn, A.T. Bruce, H. Ikeda [et al.] // *Nature immunology*. – 2002. – Vol. 3, № 11. – P. 991-998. – doi: 10.1038/ni1102-991.
35. Cell aggregation and apoptosis induced by hemodialysis membranes / J. Carracedo, R. Ramirez, O. Pintado [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1995. – Vol. 6, № 6. – P. 1586-1591. – doi: 10.1681/ASN.V661586.
36. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study / J. Saito, E. Hashiba, T. Kushikata [et al.] // *Journal of anesthesia*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 174-177. – doi: 10.1007/s00540-015-2065-1.
37. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients / M. Wojtaszek, G. Staśkiewicz, K. Torres [et al.] // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 78-82. – doi: 10.5603/AIT.2014.0015.
38. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine / K. Sato, Y. Hirata, T. Imai [et al.] // *Life sciences*. – 1995. – Vol. 57, № 2. – P. 189-194. – doi: 10.1016/0024-3205(95)00259-9.
39. Chen, Y.X. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED / Y.X. Chen, C.S. Li // *The American journal of emergency medicine*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1017-1021.
40. Chen, Y.X. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study / Y.X. Chen, C.S. Li // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 1-8.
41. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China /

- W. Yang, Q. Cao, L. Qin [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. 388-393. – doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
42. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1730-1741. – doi: 10.1111/all.14238.
  43. Clinical evaluation of presepsin considering renal function / M. Miyoshi, Y. Inoue, M. Nishioka [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. e0215791. – doi: 10.1371/journal.pone.0215791.
  44. Clinical utility of midregional proadrenomedullin in patients with COVID-19 / B. Lo Sasso, C.M. Gambino, N. Scichilone [et al.] // *Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 52, № 5. – P. 493-498. – doi: 10.1093/labmed/lmab032.
  45. Dahaba, A.A. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis / A.A. Dahaba, P.H. Rehak, W.F. List // *Intensive care medicine*. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 579-583.
  46. Daland, G.A. Cell respiration studies: II. A comparative study of the oxygen consumption of blood from normal individuals and patients with increased leucocyte counts (sepsis; chronic myelogenous leukemia) / G.A. Daland, R. Isaacs // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1927. – Vol. 46, № 1. – P. 53.
  47. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644-1655. – doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
  48. Description and predictive factors of infection in patients with chronic kidney disease admitted to the critical care unit / D. Contou, G. d'Ythurbide, J. Messika [et al.] // *Journal of Infection*. – 2014. – Vol. 68, № 2. – P. 105-115. – doi: 10.1016/j.jinf.2013.10.003.
  49. Du Clos, T.W. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein / T.W. Du Clos // *The Journal of Immunology*. – 1989. – Vol. 143, № 8. – P. 2553-2559.

50. Du Clos, T.W. Function of C-reactive protein / T.W. Du Clos // *Annals of medicine*. – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 274-278.
51. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762-768. – doi: 10.1093/cid/ciaa248.
52. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study / G. Montrucchio, G. Sales, F. Rumbolo [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. e0246771. – doi: 10.1371/journal.pone.0246771.
53. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial / E. de Jong, J.A. van Oers, A. Beishuizen [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 7. – P. 819-827. – doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
54. El-Hag, A. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system / A. El-Hag, R.A. Clark // *The Journal of Immunology*. – 1987. – Vol. 139, № 7. – P. 2406-2413.
55. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm / W.C. Albrich, F. Dusemund, K. Rüegger [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 1-12. – doi: 10.1186/1471-2334-11-112.
56. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients: a randomized prospective study / B. Descamps-Latscha, B. Goldfarb, A.T. Nguyen [et al.] // *Nephron*. – 1991. – Vol. 59, № 2. – P. 279-285. – doi: 10.1159/000186565.
57. Eto, T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides / T. Eto // *Peptides*. – 2001. – Vol. 22, № 11. – P. 1693-1711.

58. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis / Y. Yaegashi, K. Shirakawa, N. Sato [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 11. – № 5. – P. 234-238. doi: 10.1007/s10156-005-0400-4.
59. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF $\alpha$  and endotoxin levels early after thermal injury / H. Carsin, M. Assicot, F. Feger [et al.] // *Burns*. – 1997. – Vol. 23, № 3. – P. 218-224. – doi: 10.1016/s0305-4179(96)00124-6.
60. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) / M. Cascella M. Rajnik, A. Aleem [et al.] // Statpearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. – PMID: 32150360.
61. Global Sepsis Alliance. – URL: <http://www.global-sepsis-alliance.org> (дата обращения 01.06.2022).
62. Grace, E. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy / E. Grace, R.M. Turner // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Vol. 59, № 12. – P. 1761-1767.
63. High granulocyte/lymphocyte ratio and paucity of NKT cells defines TB disease in a TB-endemic setting / J.S. Sutherland, D.J. Jeffries, S. Donkor [et al.] // *Tuberculosis*. – 2009. – Vol. 89, № 6. – P. 398-404. – doi: 10.1016/j.tube.2009.07.004.
64. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin [et al.] // *The Lancet*. – 1993. – Vol. 341, № 8844. – P. 515-518. – doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
65. Hinson, J.P. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide / J.P. Hinson, S. Kapas, D.M. Smith // *Endocrine reviews*. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 138-167.
66. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients / J. Struck, C. Tao, N.G. Morgenthaler, A. Bergmann // *Peptides*. – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 1369-1372. – doi: 10.1016/j.peptides.2004.06.019.



67. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A.K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1564-1581. – doi: 10.1111/all.14364.
68. Improved biocompatibility by modified cellulosic membranes: the case of hemophan / L. Lucchi, D. Bonucchi, M.A. Acerbi [et al.] // *Artificial Organs*. – 1989. – Vol. 13, № 5. – P. 417-421. – doi: 10.1111/j.1525-1594.1989.tb01550.x.
69. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue / P. Linscheid, D. Seboek, E.S. Nylen [et al.] // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, № 12. – P. 5578-5584. – doi: 10.1210/en.2003-0854.
70. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients / M.M. Churpek, F.J. Zdravetz, C. Winslow [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 192, № 8. – P. 958-964. – doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC.
71. Increased amounts of C3a and the terminal complement complex at high dialysis blood-flow: The relation with dialysis efficiency / R. Skroeder, P. Kjellstrand, B. Holmquist [et al.] // *Nephron*. – 1996. – Vol. 72, № 4. – P. 523-529. – doi: 10.1159/000188933.
72. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis / Y. Hirata, C. Mitaka, K. Sato [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1996. – Vol. 81, № 4. – P. 1449-1453. – doi: 10.1210/jcem.81.4.8636349.
73. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock / K. Nishio, Y. Akai, Y. Murao [et al.] // *Critical care medicine*. – 1997. – Vol. 25, № 6. – P. 953-957. – doi: 10.1097/00003246-199706000-00010.
74. Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy / B.A. Lavín-Gómez, R. Palomar-Fontanet, M. Gago-Fraile [et al.] // *Advances in*

- peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis. – 2011. – Vol. 27. – P. 33-37.
75. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients / C. Lelubre, S. Anselin, K. Zouaoui Boudjeltia [et al.] // *BioMed research international*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 124021. – doi: 10.1155/2013/124021.
  76. Jialal, I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? / I. Jialal, S. Devaraj, S.K. Venugopal // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 6-11.
  77. Kubatiev, A. Complement activation and neutrophil aggregation changes during haemodialysis / A. Kubatiev, I. Rudko, V. Ermolenko // *International journal of clinical pharmacology research*. – 1993. – Vol. 13, № 6. – P. 293-299.
  78. Lachmann, G. The History of Biomarkers: How Far Have We Come? / G. Lachmann, K. Reinhart // *Critical Care Clinics*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 1-10.
  79. Mapping of the adrenomedullin-binding domains in human complement factor H / A. Martínez, R. Pío, P.F. Zipfel, F. Cuttitta // *Hypertension Research*. – 2003. – Vol. 26, Suppl. – P. S55-S59. – doi: 10.1291/hypres.26.s55.
  80. Marshall, J.C. Biomarkers of sepsis / J.C. Marshall, K. Reinhart // *Critical care medicine*. – 2009. – Vol. 37, № 7. – P. 2290-2298. – doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc.
  81. Marshall, J.C. International sepsis forum. Biomarkers of sepsis / J.C. Marshall, K. Reinhart // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 7. – P. 2290-2298.
  82. Mayadas, T.N. The multifaceted functions of neutrophils / T.N. Mayadas, X. Cullere, C.A. Lowell // *Annual review of pathology*. – 2014. – Vol. 9. – P. 181.
  83. Mean cell volume of neutrophils and monocytes compared with C-reactive protein, interleukin-6 and white blood cell count for prediction of sepsis and nonsystemic bacterial infections / D. Mardi, B. Fwity, R. Lobmann, A. Ambrosch // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 410-418. – doi: 10.1111/j.1751-553X.2009.01202.x.

84. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000 / J.C. Marshall, J.L. Vincent, M.P. Fink [et al.] // *Critical care medicine*. – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 1560-1567. – doi: 10.1097/01.CCM.0000065186.67848.3A.
85. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study / M. Christ-Crain, N.G. Morgenthaler, J. Struck [et al.] // *Critical care*. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 816-824. – doi: 10.1186/cc4955.
86. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy / S. Herget-Rosenthal, T. Klein, G. Marggraf [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. – 2005. – Vol. 61, № 2. – P. 180-186. – doi: 10.1111/j.0300-9475.2005.01545.x.
87. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis / N. Aikawa, S. Fujishima, S. Endo [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 152-159. – doi: 10.1007/s10156-005-0388-9.
88. Naeim, F. Atlas of hematopathology: morphology, immunophenotype, cytogenetics, and molecular approaches / F. Naeim. – Academic Press, 2012. – 167 p.
89. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population / M. Song, B.I. Graubard, C.S. Rabkin, E.A. Engels // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 464. – doi: 10.1038/s41598-020-79431-7.
90. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape / D. Mittal, M.M. Gubin, R.D. Schreiber, M.J. Smyth // *Current opinion in immunology*. – 2014. – Vol. 27. – P. 16-25. – doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004.
91. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders / H.J. Dornbusch, V. Strenger, P. Sovinz [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2008. – Vol. 16, № 9. – P. 1035-1040. – doi: 10.1007/s00520-007-0381-1.

92. Particles from dialysis tubing stimulate interleukin-1 secretion by macrophages / J. Bommer, T. Weinreich, D.H. Lovett [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1990. – Vol. 5, № 3. – P. 208-213. – doi: 10.1093/ndt/5.3.208.
93. Pepys, M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *The Journal of clinical investigation*. – 2003. – Vol. 111, № 12. – P. 1805-1812. – doi: 10.1172/JCI18921.
94. Pepys, M.B. CRP or not CRP? That is the question / M.B. Pepys // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 1091-1094.
95. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin / Y. Arai, K. Mizugishi, K. Nonomura [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 564-569. – doi: 10.1016/j.jiac.2015.04.011.
96. Pierrakos, C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J.L. Vincent // *Critical care*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 1-18.
97. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis / R. Marino, J. Struck, A.S. Maisel [et al.] // *Critical care*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. R34. – doi: 10.1186/cc13731.
98. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study / S. Endo, Y. Suzuki, G. Takahashi [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 30-34. – doi: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
99. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial / S. Masson, P. Caironi, E. Spanuth [et al.] // *Critical care*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. R6. – doi: 10.1186/cc13183.
100. Procalcitonin – a sepsis parameter in severe burn injuries / D. Von Heimburg, W. Stieghorst, R. Khorram-Sefat, N. Pallua // *Burns*. – 1998. – Vol. 24, № 8. – P. 745-750. – doi: 10.1016/s0305-4179(98)00109-0.

101. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker, A. Prkno, F.M. Brunkhorst, P. Schlattmann // *The Lancet infectious diseases*. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 426-435. – doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
102. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis / B. Uzzan, R. Cohen, P. Nicolas [et al.] // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34, № 7. – P. 1996-2003. – doi: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36.
103. Procalcitonin as monocytic marker for early diagnosis in septic abortion / S. Russwurm, M. Wiederhold, M. Oberhoffer [et al.] // *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*. – 2000. – Vol. 204, № 1. – P. 34-38. – doi: 10.1055/s-2000-10194.
104. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis / P.M. Sexton, G. Christopoulos, A. Christopoulos [et al.] // *Critical care medicine*. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 1637-1640. – doi: 10.1097/CCM.0b013e318170a554.
105. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects / P. Dandona, D. Nix, M.F. Wilson [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1994. – Vol. 79, № 6. – P. 1605-1608. – doi: 10.1210/jcem.79.6.7989463.
106. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery / D. Mokart, M. Merlin, A. Sannini [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2005. – Vol. 94, № 6. – P. 767-773. – doi: 10.1093/bja/aei143.
107. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients / C. Cheval, J.F. TimsitF, M. Garrouste-Orgeas [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. S153-S158. – doi: 10.1007/BF02900729.

108. Procalcitonin vs immunological markers in infection/inflammation / P. Oberhoffer, D. Bîgel, A. Meier-Hellmann [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 1996. – Vol. 76. – P. A348-A348.
109. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study / X. Liu, Y. Shen, H. Wang [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8191254. – doi: 10.1155/2016/8191254.
110. Raghavendra, D.S. Presepsin: a novel and potential diagnostic biomarker for sepsis / D.S. Raghavendra, D. Sanjeev // *American Journal of Medical and Biological Research*. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 97-100.
111. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients / G.A. Wanner, M. Keel, U. Steckholzer [et al.] // *Critical care medicine*. – 2000. – Vol. 28, № 4. – P. 950-957. – doi: 10.1097/00003246-200004000-00007.
112. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock / F. Riché, E. Gayat, R. Barthélémy [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 439. – doi: 10.1186/s13054-015-1144-x.
113. Role of MR-proADM in the risk stratification of COVID-19 patients assessed at the triage of the Emergency Department / M. Minieri, V.N. Di Lecce, M.S. Lia [et al.] // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 407. – doi: 10.1186/s13054-021-03834-9.
114. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever / A. Naess, S.S. Nilssen, R. Mo [et al.] // *Infection*. – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 299-307. – doi: 10.1007/s15010-016-0972-1.
115. Rosales, C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? / C. Rosales // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 113.
116. Safety and tolerability of non-neutralizing adrenomedullin antibody adrecizumab (HAM8101) in septic shock patients: the AdrenOSS-2 phase 2a biomarker-guided

- trial / P.F. Laterre, P. Pickkers, G. Marx [et al.] // Intensive care medicine. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1284-1294. – doi: 10.1007/s00134-021-06537-5.
117. Schneider, H.G. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review / H.G. Schneider, Q.T. Lam // Pathology. – 2007. – Vol. 39, № 4. – P. 383-390.
  118. Sepsis in general surgery: the 2005-2007 national surgical quality improvement program perspective / L.J. Moore, F.A. Moore, S.R. Todd [et al.] // Archives of surgery. – 2010. – Vol. 145, № 7. – P. 695-700. – doi: 10.1001/archsurg.2010.107.
  119. Sepsis: Something old, something new, and a systems view / R. Namas, R. Zamora, R. Namas [et al.] // Journal of critical care. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 314.e1-314.e11. – doi: 10.1016/j.jcrc.2011.05.025.
  120. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria / P.E. Charles, S. Ladoire, S. Aho [et al.] // BMC infectious diseases. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 38. – doi: 10.1186/1471-2334-8-38.
  121. Soluble complement receptor 1 inhibits both complement and granulocyte activation during ex vivo hemodialysis / J. Himmelfarb, E. McMonagle, D. Holbrook, C. Toth // The Journal of laboratory and clinical medicine. – 1995. – Vol. 126, № 4. – P. 392-400.
  122. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.] // Intensive care medicine. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181-1247. – doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
  123. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis / D. Andaluz-Ojeda, R. Cicuéndez, D. Calvo [et al.] // Journal of Infection. – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 136-139. – doi: 10.1016/j.jinf.2015.02.002.
  124. Targeting endothelial dysfunction in eight extreme-critically ill patients with COVID-19 using the anti-adrenomedullin antibody adrecizumab (HAM8101) / M. Karakas, D. Jarczak, M. Becker [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 1171. – doi: 10.3390/biom10081171.

125. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis / O.J. Warren, A.J. Smith, C. Alexiou [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 223-231. – doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007.
126. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function / M. Meisner, J. Schmidt, H. Hüttner, K. Tschaikowsky // *Intensive care medicine*. – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. S212-S216. – doi: 10.1007/BF02900740.
127. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // *Jama*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810. – doi: 10.1001/jama.2016.0287.
128. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients / J.V. Sakran, C.P. Michetti, M.J. Sheridan [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73, № 2. – P. 413-418. – doi: 10.1097/TA.0b013e31825ff5b7.
129. Tillett, W.S. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus / W.S. Tillett, T. Francis Jr // *The Journal of experimental medicine*. – 1930. – Vol. 52, № 4. – P. 561.
130. Trauma peptide induction of lymphocyte changes predictive of sepsis / D.B. Hoyt, A.N. Ozkan, J.L. Ninnemann [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 1988. – Vol. 45, № 4. – P. 342-348. – doi: 10.1016/0022-4804(88)90129-1.
131. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis / B. Müller, J.C. White, E.S. Nylén [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 396-404. – doi: 10.1210/jcem.86.1.7089.
132. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury / Y. Nakamura, H. Ishikura, T. Nishida [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 88. – doi: 10.1186/1471-2253-14-88.
133. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (PTS) / P. Makarova, G. Galstyan, A. Krechetova [et al.] // *Conference: 27th*



- Annual Congress of the European-Society-of-Intensive-Care-Medicine. Intensive Care Medicine. – 2014. – Vol. 40. – P. S23-S23.
134. 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 / T. Shozushima, G. Takahashi, N. Matsumoto [et al.] // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 764-769. – doi: 10.1007/s10156-011-0254-x.
  135. Usefulness of presepsin (soluble CD14 subtype) as a diagnostic marker for sepsis / S. Endo, G. Takahashi, T. Shozushima, N. Matsumoto // Nihon Kyukyu Igakukai Zasshi. – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 27-38. – doi: 10.3893/jjaam.23.27.
  136. Usefulness of presepsin (soluble CD14 subtype) as a diagnostic marker of sepsis in Egyptian patients with acute myeloid leukemia / M. Maurice, D. Nafea, M. El Sawy1 [et al.] // American Journal of Molecular Biology. – 2014. – Vol. 4, № 04. – P. 169. – doi: 10.4236/ajmb.2014.44019.
  137. Usefulness of sCD14-ST in the diagnosis of sepsis in patient with renal failure / D. Galeano, L. Zanolì, P. Fatuzzo, A. Granata // Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia. – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. gin/33.2.6.
  138. Volanakis, J.E. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers / J.E. Volanakis, K.W.A. Wirtz // Nature. – 1979. – Vol. 281, № 5727. – P. 155-157.
  139. Whicher, J. Procalcitonin as an acute phase marker / J. Whicher, J. Bienvenu, G. Monneret // Annals of clinical biochemistry. – 2001. – Vol. 38, № 5. – P. 483-493.
  140. Wickham, H. Ggplot2: Elegrant graphics for data analysis / H. Wickham – Springer, 2016. – P. 213.
  141. Yoon, N.B. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia / N.B. Yoon, C. Son, S.J. Um // Annals of laboratory medicine. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 105-110.