

КОММЕНТАРИИ К НОВЫМ МЕЖДУНАРОДНЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА SSC 2021: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

COMMENTS ON THE NEW INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK SSC 2021: WHAT CHANGED IN CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS

Устьянцева И.М. Ustyantseva I.M.
Агаджанян В.В. Agadzhanyan V.V.

ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары»,
г. Ленинск-Кузнецкий, Россия
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
г. Кемерово, Россия,
ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России,
г. Новосибирск, Россия

Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection
named after The Holy Great Martyr Barbara,
Leninsk-Kuznetsky, Russia,
Kemerovo State Medical University,
Kemerovo, Russia,
Tsvyvan Novosibirsk Research Institute
of Traumatology and Orthopedics,
Novosibirsk, Russia

Цель – представление новых аспектов клинико-лабораторной диагностики в международных рекомендациях SSC 2021 по лечению взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком в условиях больницы.

Материалы и методы. Проведено сравнение международных диагностических критериев сепсиса и органной дисфункции, начиная с рекомендаций ACCP/SCCM 1992 г. до обновленных рекомендаций по лечению сепсиса и септического шока SSC 2021 г.

Представлены опубликованные ранее результаты исследований авторов статьи по сочетанию определения в крови уровня лактата, ЛПС-СП, аполипопротеинов А1 и В, индекса ApoA1/ApoB, СРБ, ПКТ, расширенных параметров воспаления статуса активации различных популяций лейкоцитов для диагностики сепсиса, оценки тяжести состояния и эффективности лечения.

Результаты. Отличительной особенностью рекомендаций SSC 2021 является отражение конкретных характеристик, таких как Recommendation Strength-Strong, Weak (Сила рекомендации – Убедительная, Слабая) и Quality of Evidence – Best practice statement, Very low quality of evidence (Качество доказательств – Лучший практический опыт, Очень низкое качество доказательств и т.д.) с учетом принципов доказательной медицины и передового практического опыта. При этом характер рекомендаций по их практическому использованию весьма неоднозначен.

С учетом данных наших исследований универсально доступными лабораторными показателями в ранней диагностике сепсиса являются следующие: лактат в качестве независимого прогностического

Objective – to present new aspects of clinical and laboratory diagnostics in the SSC 2021 international guidelines for the treatment of adult patients with sepsis or septic shock in a hospital setting.

Materials and methods. The international diagnostic criteria for sepsis and organ dysfunction were compared from the 1992 ACCP/SCCM recommendations to the updated 2021 SSC guidelines for the treatment of sepsis and septic shock.

Previously published results of studies by the authors of the article on the combination of blood levels of lactate, LPS-SP, apolipoproteins A1 and B, ApoA1/ApoB index, CRP, PCT, advanced parameters of inflammation of the activation status of various leukocyte populations for diagnosing sepsis, and assessing the severity of the condition and effectiveness are presented.

Results. A distinctive feature of the SSC 2021 recommendations is the reflection of specific characteristics, such as Recommendation Strength – Strong, Weak (Strength of recommendation – Convincing, Weak) and Quality of Evidence – Best practice statement, Very low quality of evidence (Quality of evidence – Best practice, Very low quality of evidence, etc.) taking into account the principles of evidence-based medicine and best practice. At the same time, the nature of the recommendations for their practical use is very ambiguous.

Taking into account the data of our studies, the following are universally available laboratory indicators in the early diagnosis of sepsis: lactate as an independent predictor of lethality; LPS-SP to confirm infection with gram-negative flora; monitoring of advanced indicators of

Для цитирования: Устьянцева И.М., Агаджанян В.В. КОММЕНТАРИИ К НОВЫМ МЕЖДУНАРОДНЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА SSC 2021: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2022. № 2, С. 6-17.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/396>

DOI: 10.24412/1819-1495-2022-2-6-17

фактора летальности; ЛПС-СП для подтверждения инфицирования грамотрицательной флорой; мониторинг расширенных показателей воспаления – активация нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции; биологические маркеры воспаления С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), аполипопротеина А1, В (АроА1, АроВ), индекса АроА1/АроВ для оценки генерализации процесса и эффективности лечения.

Заключение. Рекомендации не могут заменить знания, опыт и способность лечащего врача принимать решения – как с использованием клинической оценки течения заболевания, так и уникальных клинико-диагностических параметров с учетом передовой врачебной практики.

Проведение предложенных лабораторных исследований доступно для большинства лабораторий Российской Федерации. По-видимому, целесообразно было бы подготовить методические рекомендации по ранней диагностике сепсиса для здравоохранения РФ с учетом лучших отечественных практик.

Ключевые слова: SSC 2021; сепсис; лактат; ЛПС-СП; NEUT-RI; NEUT-GI; IG; AS-LYMP; RE-LYMP; СРБ; ПКТ; АроА1/ АроВ

Сепсис – это опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию [1]. Сепсис и септический шок являются серьезными проблемами здравоохранения, от которых ежегодно страдают миллионы людей во всем мире и умирает один из шести пациентов с этой патологией [2]. Раннее выявление и своевременное лечение в первые часы после развития сепсиса улучшают исходы.

Общество интенсивной терапии и реаниматологии (SCCM) и Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) обновили рекомендации по лечению сепсиса и септического шока у взрослых «Кампания «Выживание при сепсисе»: Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока 2021» / Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 (SSC 2021) [3], которые были опубликованы в конце 2021 года. Рекомендации, содержащиеся в этом документе, являются руководством для врача по лечению взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком в условиях больницы.

Целью данной статьи явилось представление новых аспектов клинико-лабораторной диагностики в международных рекомендациях SSC 2021 по лечению взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком в условиях больницы.

Сравнительная характеристика международных диагностических критериев сепсиса и органной дисфункции с 1992 по 2021 гг. представлена в таблице.

Впервые формулировка и концепция системной воспалительной реакции (СВР) была предложена Bone R.C. с соавт. в 1991 г. [4] и одобрена на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в г. Чикаго [5]. Закономерности развития генерализованного внутрисосудистого воспаления – *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) / Синдром Системного Воспалительного Ответа (ССВО)* являются главной составляющей

inflammation – activation of neutrophils (NEUT-RI and NEUT-GI), immature granulocytes (IG) and lymphocytes (AS-LYMP, RE-LYMP) in the differential diagnosis of viral and bacterial infection; biological markers of inflammation of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), apolipoprotein A1, B (ApoA1, ApoB), ApoA1/ApoB index to assess the generalization of the process and the effectiveness of treatment.

Conclusion. Recommendations cannot replace the knowledge, experience and ability of the attending physician to make decisions – both using a clinical assessment of the course of the disease, and unique clinical diagnostic parameters, taking into account the best medical practice.

The proposed laboratory studies are available for most laboratories in the Russian Federation. Apparently, it would be advisable to prepare methodological recommendations for the early diagnosis of sepsis for the healthcare of the Russian Federation, taking into account the best domestic practices.

Key words: SSC 2021; sepsis; lactate; LPS-SP; NEUT-RI; NEUT-GI; IG; AS-LYMP; RE-LYMP; SRP; PCT; ApoA1/ApoB

генеза сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [6, 7]. SIRS диагностировали при наличии более чем одного критерия: температура тела $< 36,0^{\circ}\text{C}$ или $> 38,0^{\circ}\text{C}$; частота дыхания > 20 в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту; количество лейкоцитов $< 4000/\text{мл}$ или $> 12000/\text{мл}$ или более 10 % незрелых форм [4, 8] (табл.).

В 2001 году на конференции SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference расширен лист диагностических критериев и в качестве показателя тканевой гипоперфузии предложен повышенный уровень лактата [9]. В 2012 году при очередном пересмотре определений сепсиса Surviving Sepsis Campaign (SSC12) был дополнен перечень признаков, симптомов и лабораторных показателей (С-реактивный белок, прокальцитонин, глюкоза, лактат), свидетельствующих о возможном наличии сепсиса [10]. В феврале 2013 г. была опубликована усовершенствованная (третья) редакция международных клинических рекомендаций по определению сепсиса (SSC12) [10] (табл.).

В 2016 году рабочая группа «Sepsis-3» (Сепсис-3), созданная Обществом специалистов критической медицины (The Society of Critical Care Medicine (SCCM)) и Европейским обществом интенсивной терапии (The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)) переопределила сепсис как «жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную дисрегулированным ответом организма на инфекцию» [1]. Из определения сепсиса были исключены понятия SIRS и «тяжелый сепсис». Для скрининга пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса было предложено использовать критерии Quick SOFA (*Quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA (экспресс-SOFA)*) [1] (рис.). Рабочая группа SCCM/ESICM рекомендовала называть определения 2016 г. как «Sepsis-3» (Сепсис-3), а определения 1991 и 2001 гг. признать как «Sepsis-1» (Сепсис-1) и «Sepsis-2» (Сепсис-2) соответственно [1] (табл.).

Отличительной особенностью рекомендаций SSC 2021 г. является отражение конкретных характеристик, таких как Recommendation Strength – Strong, Weak (*Сила рекомендации – Убедительная, Слабая*) и Quality of Evidence – Best practice statement, Very low quality of evidence (*Качество доказательств – Лучший практический опыт, Очень низкое качество доказательств и т.д.*), с учетом принципов доказа-

тельной медицины и передового практического опыта [3]. Кроме того, отдельно представлены изменения по сравнению с рекомендациями ICDSSS 2016 года [3] (табл.).

Рассмотрим некоторые разделы рекомендаций SSC 2021, в которых представлены клинические и лабораторные критерии сепсиса у взрослых пациентов [3].

Таблица
 Диагностические критерии сепсиса и органной дисфункции
 Table
 Diagnostic criteria for sepsis and organ dysfunction

| Диагностические критерии сепсиса Diagnostic criteria for sepsis | ACCP/SCCM (Sepsis-1) (1992 г.) | SCCM/ESICM/ACCP/CAP/SIS (Sepsis-2) (2001 г.)* Surviving Sepsis Campaign (SSC12)** | ICDSSS (Sepsis-3) (2016 г.) qSOFA*** | Surviving Sepsis Campaign (SSC18)**** | SSC21***** |
|---|--|--|--|---|--|
| Основные параметры / Main parameters | | | | | |
| Инфекция / Infection | + | + | | 3- и 6-часовая связки были соединены в одну связку 1-го часа Необходимо: определить уровень лактата и повторное определение уровня лактата в течение 2-4 часов, если изначальный лактат > 2 ммоль/л забор как минимум 2 посева крови (аэробный и анаэробный) до введения антибиотиков The 3-hour and 6-hour links were combined into one 1-hour link Necessary: determine the level of lactate and re-determination of the level of lactate within 2-4 hours, if the initial lactate > 2 mmol/L. taking at least 2 blood cultures (aerobic and anaerobic) before antibiotic administration | SIRS, NEWS или MEWS, а не qSOFA STRONG рекомендация SIRS, NEWS or MEWS, not qSOFA STRONG recommendation |
| Температура Temperature | < и/или > 38,0 °C < and/or > 38.0 °C | < и/или > 38,3 °C < and/or > 38.3 °C | | | |
| Частота сердечных сокращений (уд/мин) Heart rate (bpm) | > 90 | > 90 или > 2 sd выше возрастной нормы > 90 or > 2 sd above age norm | | | |
| Частота дыхания, (вдохов/мин) Respiratory rate, (breaths/min) | > 20 | > 30 | > 22 | | |
| Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) Systolic blood pressure (mm Hg) | | | ≤ 100 | | |
| | | | нарушение сознания disturbance of consciousness | | |
| Показатели воспаления / Indicators of inflammation | | | | | |
| Количество лейкоцитов (WBC) White blood cell count (WBC) | > 12 000/мкл и/или < 4 000/мкл, и/или > 10 % незрелых > 12,000/μl and/or < 4000/μl, and/or > 10% immature | > 12 000/мкл и/или < 4 000/мкл, и/или > 10 % незрелых > 12,000/μl and/or < 4000/μl, and/or > 10% immature | | | |
| С-реактивный белок C-reactive protein | н/у not considered | > 2 SD выше нормы > 2 SD above normal | | | |

| | | | | | |
|--|-----------------------|---|--|--|--|
| Прокальцитонин Procalcitonin | н/у not considered | > 2 SD выше нормы > 2 SD above normal | | | Не использовать для определения старта а/м терапии WEAK рекомендация Do not use to determine the start of a / m therapy WEAK recommendation |
| Показатели тканевой перфузии / Tissue perfusion indicators | | | | | |
| Гиперлактатемия Hyperlactatemia | н/у not considered | выше лабораторной нормы (> 1 ммоль/л) above the laboratory norm (> 1 mmol/l) | | | Cutoff 1.6 – 2.5 ммоль/л WEAK рекомендация Cutoff 1.6 – 2.5 mmol/l WEAK recommendation |

Примечание: SCCM (Society of Critical Care Medicine) — Общество интенсивной терапии, ESICM (The European Society of Intensive Care Medicine) — Европейское общество интенсивной терапии, ACCP (The American College of Chest Physicians) — Американская Коллегия врачей, ATS (The American Thoracic Society) — Американское Торакальное Общество, SIS (The Surgical Infection Society) — Хирургической Инфекции Общество, н/у — не учитывалось.

Note: SCCM – Society of Critical Care Medicine, ESICM – The European Society of Intensive Care Medicine, ACCP – The American College of Chest Physicians, ATS – The American Thoracic Society, SIS – The Surgical Infection Society.

* Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E. [et al.], 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit Care Med. - 2003. - Vol. 31, №4. – P.1250–1256.

**Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012.// Crit Care Med.- 2013.-Vol.41.- P.580-637.

*** Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315. №. 8. P. 801-810.

**** Surviving Sepsis Campaign // Intensive Care Medicine, 2018.

*****Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine. 2021; 49(11): e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337

СКРИНИНГ И РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендация SSC 2021

1. «Для больниц и систем здравоохранения рекомендуется использовать программу повышения эффективности лечения сепсиса, включающую скрининг на сепсис для остро больных пациентов с высоким риском и стандартные операционные процедуры для лечения».

Убедительная рекомендация, умеренное качество доказательств для скрининга.

Убедительная рекомендация, доказательства очень низкого качества для стандартных операционных процедур.

СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Обоснование

Программы повышения эффективности лечения сепсиса обычно состоят из скрининга на сепсис, обучения, оценки эффективности результатов лечения

сепсиса [11, 12]. Несмотря на некоторую противоречивость, мета-анализ 50 отобранных исследований по влиянию программ повышения эффективности диагностики и лечения показал, что они были связаны с лучшей приверженностью к лечению сепсиса, а также снижением смертности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,61–0,72) у пациентов с сепсисом и септическим шоком [13].

Инструменты скрининга на сепсис предназначены для его раннего выявления и состоят из ручных методов или автоматизированного использования электронной медицинской карты. Существуют большие различия в диагностической чувствительности и специфичности конкретных показателей, причем большинство имеют низкую прогностическую ценность, хотя использование некоторых из них было связано с улучшением процессов оказания медицинской помощи [14–17]. Для скрининга сепсиса используются множество клинических переменных и шкал, таких как критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), жиз-

Рисунок 1
Критерии и классификация сепсиса (SSC 2012-2021 гг.)

Было (SCCM 2001г, SSC 2012 г) *

Сепсис - 1.2 = Очаг инфекции + ССВР

Стало (ICDSSS 2016г) **

Сепсис 3 = Очаг инфекции + qSOFA/SOFA

Шкала Quick
SOFA
(Экспресс
SOFA)

GCS < 15
ЧД ≥ 22; изменения ментального статуса; АД_{ср}
≤ 100 мм рт. ст.

Предикторы
летальности

КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

Локальная инфекция = инфекционный очаг ± синдром СВР

Сепсис = инфекционный очаг + синдром СВР + СПОН

Септический шок = инфекционный очаг + синдром СВР + необходимость использования катехоламинов

NEW (SSC 2021г) ***

1. «Для больниц и систем здравоохранения мы рекомендуем использовать программу повышения эффективности лечения сепсиса у пациентов с высоким риском и стандартные операционные процедуры для лечения».
2. «Мы не рекомендуем использовать qSOFA по сравнению с SIRS, NEWS, MEWS в качестве единого инструмента скрининга сепсиса или септического шока».
3. «Взрослым с подозрением на сепсис мы предлагаем измерять уровень лактата в крови».

Примечание: *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31(4): 1250-1256; Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41: 580-637.

**Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 801-810.

***Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine. 2021; 49(11): e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337

Figure 1
Criteria and classification of sepsis (SSC 2012-2021)

It was (SCCM 2001, SSC 2012) *

Sepsis - 1.2 = Infection focus + CCBP

Now (ICDSSS 2016) **

Sepsis 3 = Infection focus + qSOFA/SOFA

Mortality predictors

CRITERIA AND CLASSIFICATION OF SEPSIS

Local infection = infection focus ± SIRS

Sepsis = infection focus + SIRS + MODS

Septic shock = infection focus + SIRS + need for catecholamines

NEW (SSC 2021г) ***

1. For hospitals and healthcare systems, we recommend to use the program for increasing efficiency of sepsis treatment in patients of high risk, and standard surgical procedures for treatment
2. We do not recommend to use qSOFA as the single tool for screening of sepsis and septic shock, as compared to SIRS, NEWS and MEWS.
3. We offer to measure the blood lactate level in adult patients with suspected sepsis.

Note: *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31(4): 1250-1256; Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41: 580-637.

**Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 801-810.

***Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine. 2021; 49(11): e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337

ненно важные показатели, наличие признаков инфекции, Шкала Последовательной Оценки Органной Недостаточности (SOFA), *qSOFA* (*экспресс-SOFA*), Национальная Шкала Оценки Раннего Предупреждения (NEWS) или Модифицированная Шкала Оценки Раннего Предупреждения (MEWS) [12, 18].

Различные методики балльной оценки с помощью шкал могут быть использованы у пациентов стационарных отделений, отделений неотложной помощи или интенсивной терапии [14-16, 18]. Несмотря на большие различия в чувствительности и специфичности шкал для скрининга сепсиса, они являются важным компонентом раннего выявления сепсиса для своевременного и эффективного лечения [19-21].

Стандартные операционные процедуры – это набор методов, которые определяют предпочтительный ответ на конкретные клинические проявления [22]. Стандартные операционные процедуры при сепсисе, первоначально определенные как ранняя целенаправленная терапия, превратились в «обычную помощь», которая включает стандартный подход при лечении сепсиса – раннюю идентификацию, определение лактата, микробиологические посе­вы, применение антибиотиков и инфузионной терапии [23]. В больницах с более высоким соответствием требованиям протоколов лечения сепсиса регистрируется убедительное снижение смертности [24].

Рекомендация SSC 2021

2. «Не рекомендуется использовать *qSOFA* по сравнению с SIRS, NEWS или MEWS в качестве единственного инструмента скрининга на сепсис или септический шок».

Убедительная рекомендация, доказательства среднего качества.

Обоснование

qSOFA использует три переменные для прогнозирования смерти и длительности пребывания в отделении интенсивной терапии у пациентов с известным или предполагаемым сепсисом: оценка комы по Глазго < 15 баллов, частота дыхания ≥ 22 вдохов/мин и систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. Когда любые две из этих переменных присутствуют одновременно, пациент считается *qSOFA* положительным. При анализе данных, использованных для поддержки рекомендаций Третьего Международного консенсуса, Конференция по определению сепсиса определила *qSOFA* как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с известной или подозреваемой инфекцией, но не проведен анализ оценки этого показателя в качестве инструмента скрининга [25]. С тех пор в многочисленных исследованиях изучалось потенциальное использование *qSOFA* в качестве инструмента скрининга сепсиса [26-28]. Результаты оказались противоречивыми. Исследования показали, что шкала *qSOFA* более специфична, но менее чувствительна, чем наличие двух из четырех критериев SIRS для раннего выявления вызванной инфекцией органной дисфункции [26-29]. Ни SIRS, ни *qSOFA* не являются идеальными инструментами скрининга сепсиса, и лечащий врач должен понимать ограничения каждого из них. В первоначальном исследовании авторы обнаружили, что только 24 % инфицированных пациентов имели оценку по шкале *qSOFA*, равную 2 или 3, и на долю этих пациентов приходилось 70 % плохих исходов [25]. Аналогичные результаты были также получены при сравнении с Национальной Оценкой Раннего Предупреждения (NEWS) и Модифици-

рованной Оценкой Раннего Предупреждения (MEWS) [30]. Хотя наличие положительного *qSOFA* должно предупредить врача о возможности сепсиса во всех медицинских учреждениях; учитывая низкую чувствительность *qSOFA*, SSC 2021 вынесли убедительную рекомендацию против его использования в качестве единственного инструмента скрининга.

Рекомендация SSC 2021

3. «Взрослым с подозрением на сепсис предлагается измерить уровень лактата в крови».

Слабая рекомендация, низкий уровень доказательности.

Обоснование

Связь уровня лактата со смертностью у пациентов с подозрением на инфекцию и сепсис хорошо установлена [31, 32]. Его использование в настоящее время рекомендуется как часть пакета SSC Hour-1 для лечения сепсиса [33, 34], а повышенный уровень лактата является одним из критериев Сепсиса-3 для диагностики септического шока [35]. Было высказано предположение, что лактат может быть использован для скрининга у взрослых пациентов с клинически подозреваемым, но не подтвержденным сепсисом [36-38] (табл.).

Пороговые значения лактата, определяющие повышенный уровень, варьировались от 1,6 до 2,5 ммоль/л, хотя диагностические характеристики были одинаковыми независимо от порогового значения. Чувствительность колеблется в пределах 66-83 %, а специфичность – в пределах 80-85 %. Объединенные положительные и отрицательные коэффициенты правдоподобия из трех исследований составляют 4,75 и 0,29 соответственно. Исследования показали связь

между использованием измерений уровня лактата при оказании медицинской помощи и снижением смертности [39].

В ранее представленном нами исследовании на примере когорты 475 пострадавших с политравмой показано, что первоначальные значения уровня лактата в крови, измеренные в течение 3 часов после травмы, обеспечивают дополнительную прогностическую информацию к традиционным клиническим предикторам летальности у пациентов с зарегистрированным сепсисом [40-42]. Так, при концентрации лактата в крови $< 2,5$ ммоль/л летальность составила 5,4 % (95% ДИ, 4,5–6,2 %), при значениях лактаемии в пределах 2,5-3,9 ммоль/л – 6,4 % (95% ДИ 5,1–7,8 %), а при уровнях ≥ 4 ммоль/л – 18,8 % (95% ДИ, 15,7–19,9 %) [42]. Кроме того, нами обнаружена сложная взаимосвязь между систолическим артериальным давлением, лактатом и летальностью у пациентов с гипотензией (САД < 90 мм рт. ст.). Показано, что по мере прогрессирования тяжести гипотензии увеличение уровня лактаемии ассоциируется с повышенным риском смерти у пациентов с сепсисом [42]. Уровень лактата в цельной крови у пациентов с сепсисом является независимым прогностическим фактором летальности [42].

Таким образом, наличие повышенного или нормального уровня лактата значительно увеличивает или уменьшает, соответственно, вероятность окончательного диагноза сепсиса у пациентов с подозрением на сепсис (табл.). Однако сам по себе лактат не является ни чувствительным, ни специфичным, чтобы самостоятельно исключить или опровергнуть диагноз. Тестирование на лактат может быть недоступно во многих условиях с ограниченными ресурсами [43-50]. Поэтому SSC 2021 отметил слабую силу рекомендации по использованию определения лактата в сыворотке крови в качестве дополнительного теста для предварительной оценки вероятности сепсиса у пациентов с подозрением, но не подтвержденным сепсисом.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ

Рекомендация SSC 2021

4. «У взрослых с подозрением на сепсис или септический шок с неподтвержденной инфекцией рекомендуется постоянно пересматривать, искать альтернативные диагнозы и прекратить эмпирическую противомикробную терапию, если доказана или высока вероятность альтернативной причины заболевания».

Лучший практический опыт

Обоснование

В целом, учитывая высокий риск смерти при септическом шоке и сильную связь между временем приема противомикробных препаратов и смертностью, комиссия вынесла убедительную рекомендацию о немедленном, в течение одного часа, назначении противомикробных препаратов всем пациентам с потенциальным септическим шоком. Кроме того, пациентам с подтвержденным / очень вероятным сепсисом рекомендуется немедленно вводить противомикробные препараты.

Для пациентов с возможным сепсисом без шока мы рекомендуем провести быструю оценку инфекционной и неинфекционной этиологии заболевания, чтобы определить в течение 3 часов, следует ли назначать антибиотики или отложить их прием, продолжая внимательно наблюдать за пациентом. Литературные данные, полученные в условиях ограниченных ресурсов, свидетельствуют о том, что своевременное назначение противомикробных препаратов пациентам с сепсисом и септическим шоком является важным и практически доступным [51-56]. Однако выбор из широкого спектра противомикробных препаратов в таких условиях может варьировать [43, 44]. При этом сильно различаются сроки выполнения лабораторных исследований, экспресс-диагностика, диагностика инфекционной и неинфекционной этиологии заболевания, применение различных методов визуализации и т.д. в зависимости от регионов и материально-технических условий [46, 48, 50]. Недавние рекомендации, касающиеся применения противомикробных препаратов

у пациентов с сепсисом и септическим шоком в условиях ограниченных ресурсов, соответствуют текущим рекомендациям [53].

Ранее нами были опубликованы исследования, в которых для расширения объема диагностического поиска выраженности СВР, сепсиса обоснована возможность использования определения в крови липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) [40]. При критических состояниях высокая диагностическая эффективность данного теста (ЛПС-СП – 335 мкг/мл, ROC-curve: 0,867 (95% ДИ: 0,792–0,943)) в первые трое суток позволяет подтвердить факт инфицирования грамотрицательной микрофлорой в отличие от стандартной микробиологической диагностики (первые положительные результаты лишь на 5-7-е сутки у 58 % явно инфицированных пациентов) [40].

В недавно опубликованных исследованиях мы показали возможность использования инновационных гематологических параметров воспаления – активированных нейтрофилов (NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI – интенсивность реактивности нейтрофилов) и лимфоцитов (RE-LYMP – реактивные лимфоциты; AS-LYMP – лимфоциты, синтезирующие антитела) – у пациентов в критическом состоянии для диагностики сепсиса [57].

Была выявлена значительная связь NEUT-RI ($p = 0,03$) и NEUT-GI ($p = 0,02$) с инфекцией, подтвержденной микробиологически в более поздние сроки. Увеличение значений NEUT-RI на 10 FI было связано с увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 1,9; доверительный интервал 95%; 1,1–3,6). При этом абсолютное увеличение значения NEUT-GI на 10 SI было связано с менее значительным увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 2,7; доверительный интервал 95%; 1,1–6,6) [58].

В другом исследовании мы обнаружили значительное увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела AS-LYMP, в 6 раз ($p < 0,001$) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внеболь-

ничной пневмонией, вызванной штаммом вируса SARS-CoV-2, что является признаком клеточно-опосредованной или гуморальной иммунной реакции на патогены [59]. По-видимому, мониторинг статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) может быть использован в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции.

Для подтверждения этого предположения мы использовали опубликованные ранее ретроспективные данные гематологических параметров воспаления от двух разных когорт инфицированных пациентов: 1) пациентов с сепсисом, подтвержденным микробиологически [58], и 2) пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, вызванной штаммом вируса SARS-CoV-2 [59]. Эти две когорты различались типом возбудителя. Обоснованием использования данных активации клеточных популяций лейкоцитов от двух разных когорт служит факт значительного увеличения статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) у пациентов с сепсисом [58], а также выраженного увеличения активации лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) у пациентов с COVID-19 [59]. Мониторинг статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) может быть использован в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции. Для бактериальной инфекции характерно увеличение функциональной активности нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), тогда как наличие вирусной инфекции может сопровождаться увеличением функциональной активности лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) [60].

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ НАЧАЛА ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ

Рекомендация SSC 2021

5. «У взрослых с подозрением на сепсис или септический шок не ре-

комендуется использовать уровень прокальцитонина в сочетании с клинической оценкой для принятия решения о начале приема противомикробных препаратов, по сравнению с только клинической оценкой».

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств.

Обоснование

Известно, что прокальцитонин (ПКТ) быстро повышается в ответ на провоспалительные стимулы, особенно бактериальные инфекции [61]. В связи с этим теоретически предположили, что уровень ПКТ в сочетании с клиническим обследованием может быть использован в диагностике серьезных бактериальных инфекции и определении оптимальной точки для раннего назначения противомикробных препаратов. В мета-анализе 30 исследований (3244 пациента) ПКТ имел объединенную чувствительность 77 % и специфичность 79 % у тяжелобольных пациентов с сепсисом [62].

Мета-анализ трех исследований ($n = 1769$ пациентов отделения интенсивной терапии), в которых сравнивались протоколы назначения антибиотиков с использованием уровня ПКТ по сравнению с обычным лечением, не выявил различий в краткосрочной смертности (RR 0,99; 95% CI 0,86–1,15), продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (MD, 0,19 дней; 95% CI, от -0,98 до 1,36) или продолжительность госпитализации (MD, 7,00 дней; 95% CI от -26,24 до 12,24) [63-65]. Опубликованные рекомендации по лечению внебольничной пневмонии рекомендуют начинать прием противомикробных препаратов пациентам с внебольничной пневмонией независимо от уровня ПКТ [66].

При отсутствии очевидной пользы, неизвестных затратах и ограниченной доступности в некоторых условиях SSC 2021 отметила слабую силу (не убедительную) рекомендации по использованию уровня ПКТ для определения начала противомикробной терапии в дополнение к клинической оценке.

Диагностическая чувствительность и специфичность маркеров воспаления для диагностики сепси-

са составила: С-реактивного белка (СРБ) (> 26 мг/дл) – 80 % (ROC-curve: 0,81; $p < 0,001$). Для прокальцитонина (ПКТ) ($> 0,35$ нг/мл) диагностическая чувствительность – 90 %, тогда как специфичность – 43 % (ROC-curve: 0,707; $p = 0,006$). Кроме того, значительное снижение концентрации аполипопротеина В (АроВ) в крови (менее чем 50 % от нижней границы контрольных значений) связано с максимальным риском развития сепсиса. Высокая диагностическая чувствительность (100 %) порогового уровня АроВ ($< 43,7$ мг/дл) позволяет использовать его для оценки генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса [67]. Возможно использование расчетного показателя – индекса АроА1/АроВ, предложенного нами ранее для оценки тяжести состояния пострадавших в острый период политравмы и оценки эффективности лечебных мероприятий [68].

Сочетание определения ЛПС-СП, аполипопротеинов А1 и В, индекса АроА1/АроВ, СРБ, ПКТ в сыворотке крови позволит усилить их прогностическую ценность для оценки выраженности системной воспалительной реакции, тяжести состояния, развития осложнений [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной статье мы сосредоточили внимание на некоторых аспектах клинической и лабораторной диагностики международных рекомендаций SSC 2021 по лечению взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком в условиях больницы. Как мы видим, ранняя диагностика сепсиса очень важна, но характер рекомендаций по их практическому использованию весьма неоднозначен.

Рекомендации не могут заменить знания, опыт и способность лечащего врача принимать решения, как с использованием клинической оценки течения заболевания, так и уникальных клиничко-диагностических параметров с учетом передовой врачебной практики.

Важными показателями в ранней диагностике сепсиса являются:

- определение уровня лактата в крови в качестве независимого

прогностического фактора летальности;

- определение липополисахарид-связывающего протеина (ЛПС-СП) для подтверждения инфицирования грамотрицательной флорой;

- мониторинг расширенных показателей воспаления — активация нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции;

- биологические маркеры воспаления С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), аполипротеина А1, В (АроА1, АроВ), индекса АроА1/ АроВ для оценки генерализации процесса и эффективности лечения.

Проведение предложенных лабораторных исследований доступно для большинства лабораторий Российской Федерации. По-видимому, целесообразно было бы подготовить методические рекомендации

по ранней диагностике сепсиса для здравоохранения РФ с учетом лучших отечественных практик.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021; 49(11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6): 1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
5. Society of critical Care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6): 864-874.
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23(10): 1638-1652. DOI: 10.1097/00003246-199510000-00007
7. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin*. 2000; 16(2): 353-366. DOI: 10.1016/s0749-0704(05)70114-7
8. Bagnenko SF, Baybarina EN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, Belykh AN, Buslaeva GN et al. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment: the manual. Edited by Gelfand R. Russian Academy of Specialists in Surgical Infections. 4th edition revised and updated. Moscow. Medical Information Agency (MIA). 2017. 406 p. Russian (Багненко С.Ф., Байбарина Е.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Бельых А.Н., Буслаева Г.Н. и др. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство /под ред. кад. РАН Б.Р. Гельфанда; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ). 4-е изд., доп. и перераб. Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2017. 406 с.)
9. Schorr C, Odden A, Evans L, Escobar GJ, Gandhi S, Townsend S, et al. Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med*. 2016; 11(Suppl 1): S32-S39. DOI: 10.1002/jhm.2656
10. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0125827. DOI: 10.1371/journal.pone.0125827.
11. Alberto L, Marshall AP, Walker R, Aitken LM. Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2017; 96(4): 305-315. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.05.005
12. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest*. 2017; 151: 898-907.
13. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD. Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: a systematic review. *J Hosp Med*. 2015; 10: 396-402.
14. Warttig S, Alderson P, Evans DJ, Lewis SR, Kourbeti IS, Smith AF. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6(6): CD012404. DOI: 10.1002/14651858.CD012404.pub2
15. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: a meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019; 170: 1-9. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.12.027
16. Downing NL, Rolnick J, Poole SF, Hall E, Wessels AJ, Heidenreich P, et al. Electronic health record-based clinical decision support alert for severe sepsis: a randomised evaluation. *BMJ Qual Saf*. 2019; 28(9): 762-768. DOI: 10.1136/bmjqs-2018-008765
17. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP, Martin JB, Gowda SS, Semler MW, et al. Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit*. *Crit Care Med*. 2012; 40(7): 2096-2101. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318250a887
18. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, Mataraso SJ, Das R. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4(1): e000234. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000234
19. Rao TS, Radhakrishnan R, Andrade C. Standard operating procedures for clinical practice. *Indian J Psychiatry*. 2011; 53: 1-3.
20. Osborn TM. Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): what is optimal resuscitation? *Crit Care Clin*. 2017; 33: 323-344.
21. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, Chang CH, Chong DH, Hershey TB, et al. Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA*. 2019; 322(3): 240-250. DOI: 10.1001/jama.2019.9021
22. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288

23. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, et al. Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018; 168(4): 266-275. DOI: 10.7326/M17-2820
24. Herwanto V, Shetty A, Nalos M, Chakraborty M, McLean A, Eslick GD, et al. Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor.* 2019; 1(9): e0043.
25. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2018; 153(3): 646-655. DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.015
26. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, Dellinger RP. The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care.* 2020; 57: 108-117. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.02.004
27. Liu VX, Lu Y, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Akel M, et al. Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit. *JAMA. Netw Open.* 2020; 3(5): e205191. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5191
28. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 4): 391-394. DOI: 10.1258/acb.2011.011227
29. Liu G, An Y, Yi X, et al. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Exp Med.* 2017; 10: 37-47.
30. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018; 46: 997-1000.
31. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 925-928.
32. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Sepsis definitions task force: developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 775-787.
33. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(2): 167-172. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.11.003
34. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem.* 2017; 50(16-17): 956-958. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014
35. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181704. DOI: 10.1371/journal.pone.0181704
36. Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Bruel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract.* 2017; 67(665): e859-e870. DOI: 10.3399/bjgp17X693665
37. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YA. Dynamics of the lipopolysaccharide-binding protein and blood lactate of the patients with polytrauma. The general critical care medicine. 2014; 10(5): 18-26. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А. Динамика липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в крови пациентов с политравмой //Общая реаниматология. 2014. Т. 10, № 5. С. 18-26.)
38. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA, Agalaryan Akh. The prognostic value of the inflammation markers, lipopolysaccharide-binding protein and blood lactate in the sepsis development in patients with polytrauma. *Polytrauma.* 2014; (3): 15-23. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Агаларян А.Х. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой //Политравма. 2014. № 3. С. 15-23.)
39. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Agadzhanian VV. Blood lactate level as a predictor of mortality in patients with polytrauma. *Polytrauma.* 2016; (4): 53-58. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Агаджанян В.В. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой //Политравма. 2016. № 4. С. 53-58.)
40. Abdu M, Wilson A, Mhango C, Taki F, Coomarasamy A, Lissauer D. Resource availability for the management of maternal sepsis in Malawi, other low-income countries, and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 140(2): 175-183. DOI: 10.1002/ijgo.12350
41. Baelani I, Jochberger S, Laimer T, Otieno D, Kabutu J, Wilson I, et al. Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care.* 2011; 15(1): R10. DOI: 10.1186/cc9410
42. Baelani I, Jochberger S, Laimer T, Rex C, Baker T, Wilson IH, et al. Identifying resource needs for sepsis care and guideline implementation in the Democratic Republic of the Congo: a cluster survey of 66 hospitals in four eastern provinces. *Middle East J Anaesthesiol.* 2012; 21(4): 559-575.
43. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G, Jochberger S, Grander W, Baelani I, et al. Nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(11): 839-846. DOI: 10.2471/BLT.10.077073
44. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(7): 654-664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071
45. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(11): 1180-1189. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5
46. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G, Baelani JI, Azevedo LCP, Pattnaik R, et al. International Surviving Sepsis Campaign guidelines 2016: the perspective from low income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(9): 893-895. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30453-X
47. Taniguchi LU, Azevedo LCP, Bozza FA, Cavalcanti AB, Ferreira EM, Carrara FSA, et al. Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019; 31(2): 193-201. DOI: 10.5935/0103-507X.20190033
48. Chalya PL, Mabula JB, Koy M, Kataraihya JB, Jaka H, Mshana SE, et al. Typhoid intestinal perforations at a University teaching hospital.

- tal in Northwestern Tanzania: A surgical experience of 104 cases in a resource-limited setting. *World J Emerg Surg.* 2012; 7: 4. DOI: 10.1186/1749-7922-7-4.
49. Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. DOI: 10.1136/bmj.d3245
50. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM. Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 2040-2042.
51. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z, Nyiringabo V, Ntihinurwa P, Baelani JI, et al. Sepsis in Resource-Limited Nations Workgroup of the Surviving Sepsis Campaign: Increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Crit Care Med.* 2018; 46(8): 1357-1366. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003227
52. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z, Nyiringabo V, Ntihinurwa P, Baelani JI, et al. Sepsis in Resource-Limited Nations Workgroup of the Surviving Sepsis Campaign. Increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Intensive Care Med.* 2018; 44(9): 1436-1446. DOI: 10.1007/s00134-018-5266-x
53. Yokota PK, Marra AR, Martino MD, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock – a quality improvement study. *PLoS One.* 2014; 9(11): e104475. DOI: 10.1371/journal.pone.0104475
54. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Goloshumov NP, Agadzhanian VV. Innovative laboratory techniques in sepsis diagnosis. *Polytrauma.* 2018; (1): 52-59. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса //Политравма. 2018. № 1. С. 52-59.)
55. Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. A relationship of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) with risk of infection in polytrauma. *Polytrauma.* 2019; (3): 6-15. Russian (Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) с риском развития инфекции при политравме //Политравма. 2019. № 3. С. 6-15.)
56. Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Guselnikov YuA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. SARS-COV-2. Inflammation markers. *Polytrauma.* 2020; (4): 35-43. Russian (Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. SARS-COV-2. Маркеры воспаления //Политравма. 2020. № 4. С. 35-43.)
57. Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. Clinical and laboratory features of the systemic inflammation syndrome, taking into account the etiology of the infectious process (viral and bacterial). *Polytrauma.* 2021; (3): 17-27. Russian (Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Клинико-лабораторные особенности синдрома системного воспаления с учетом этиологии инфекционного процесса (вирусной и бактериальной) //Политравма. 2021. № 3. С. 17-27.)
58. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2019; 85: 158-166. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.05.034.
59. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 426-435. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
60. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011; 39(9): 2048-2058. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821e8791
61. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2012; 40(8): 2304-2309. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318251517a
62. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, Shariat Moharari R, Etezadi F, Ahmadi A, et al. The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med Iran.* 2015; 53(9): 562-567.
63. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(7): e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
64. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA. Predictive significance of apolipoproteins A1 and B (apoA1 and apoB) in development of sepsis in patients with polytrauma. *Polytrauma.* 2016; (4): 15-22. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А. Прогностическая значимость аполипротеинов А1 и В (apoA1 и apoB) в развитии сепсиса у пациентов с политравмой //Политравма. 2016. № 4. С. 15-22.)
65. Agadzhanian VV, Ustyantseva IM, Pronskikh AA, Novokshonov AV, Agalaryan AKH. *Polytrauma. Septic complications.* Novosibirsk: Nauka Publ., 2005. 391 p. Russian (Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А., Новокшонон А.В., Агаларян А.Х. Политравма. Септические осложнения. Новосибирск: Наука, 2005. 391 с.)

Сведения об авторах:

Устьянцева И.М., д.б.н., профессор, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; профессор кафедры медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор, советник главного врача, ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары», г. Ленинск-Кузнецкий,

Information about authors:

Ustyantseva I.M., doctor of biological sciences, professor, deputy chief physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia; professor at department of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Agadzhanian V.V., MD, PhD, professor, chief physician's advisor, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia; scientific consultant, Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novokuznetsk, Russia.

г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; научный консультант, ННИИТО им.
Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Адрес для переписки:

Устьянцева Ирина Марковна, ГБУЗ ККЦОЗШ, ул. 7 микрорайон,
№ 9, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская область, Россия, 652509

Тел: +7 (384-56) 2-38-88

E-mail: irmaust@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022

Рецензирование пройдено: 26.05.2022

Подписано в печать: 01.06.2022

Address for correspondence:

Ustyantseva Irina Markovna, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health
Protection, 7th district, 9, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo region, Russia,
652509

Tel: +7 (384-56) 2-38-88

E-mail: irmaust@mail.ru

Received: 16.05.2022

Review completed: 26.05.2022

Passed for printing: 01.06.2022

