

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Lycaena thersamon (Esper, 1784)
Червонец блестящий
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© А.А. Мишучков, М.Р. Акопян, 2019

УДК: 616.94/-053.31-07

А.А. Мишучков¹, М.Р. Акопян²

СЕПСИС: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

¹ Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия

² Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

В статье представлен обзор и сравнительный анализ «классического» (бактериологического) метода и современных методов ранней диагностики сепсиса на основе высокочувствительных биомаркеров (специфических белков), NAT-технологии, микро-РНК, иммунохроматографического теста, мультиплексной ПЦР, метода FISH. Точную диагностику, выявление патогенеза и лечение сепсиса может дать использование совокупности ряда методов (микробиологических и молекулярно-биологических). Эффективное выявление сепсиса возможно с помощью интегративного клинического и патофизиологического подходов.

Ключевые слова: сепсис, методы диагностики сепсиса, биомаркеры сепсиса, NAT-технологии, метод FISH

A.A. Mishuchkov¹, M.R. Hakobyan²

SEPSIS: COMPARATIVE ANALYSIS OF DIAGNOSTIC METHODS

¹ Orenburg State University Orenburg, Russia

² Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The article provides a review and comparative analysis of the "classical" (bacteriological) method and modern methods of early diagnosis of sepsis based on highly sensitive biomarkers (specific proteins), NAT-technology, micro-RNA, immunochromatographic test, multiplex PCR, fish method. Accurate diagnosis, detection of pathogenesis and treatment of sepsis can give a number of methods (microbiological and molecular biological). Effective detection of sepsis is possible with the help of integrative clinical and pathophysiological approaches.

Key words: sepsis, diagnosis of sepsis, sepsis biomarker, NAT-technology, FISH method.

Введение

Актуальность изучения сепсиса обуславливается высокой частотой заболевания и летальностью, значительным экономическим ущербом, наносимым заболеванием. В силу этого проблема диагностика и лечение сепсиса продолжает сохранять теоретическую и практическую значимость.

Частота возникновения сепсиса по всему миру оценивается ежегодно в 31,5 миллионов случаев, из которых 19,4 млн. – тяжелый сепсис, 6 млн. летальных случаев, из которых 2 млн. – детские [18]. «В США регистрируется в год около 750 тыс. случаев бактериального или грибкового сепсиса, из кото-

рых 215 тыс. заканчиваются летально. В Великобритании из 150 тыс. эпизодов сепсиса летальными становятся порядка 37 тыс. случаев. В Германии сепсис является третьей по частоте причиной смерти» [12, с. 295]. Задержка в диагностике сепсиса на один час приводит к увеличению вероятности смерти на 6-10%. Поэтому ранняя диагностика сепсиса с помощью сенсорных технологий позволяет значительно уменьшить риск летальности и повысить эффективность лечения.

Аристотель под термином сепсис (с древнегреческого «σῆψις» – разлагаться гнилью; латинского «sepsis» – гниение) понимал болезнь, связанную с нарушением соотношения жидкостей организма (кровь, слизь, желчь жёлтая, желчь чёрная). Гиппократ отделяет «пышащую лихорадку» от бешенства и летаргии. Гален под «гнилокровием» понимал любые изменения в организме, вызывающие лихорадку. Авиценна дифференцирует различные виды лихорадки, характерные для этого заболевания [8]. Н.И. Пирогов считал, что сепсис имеет заразное начало и диагностировал методом визуального осмотра с выделением наличия гноя в моче и кале. Он выделил две основные формы сепсиса: пиемию и септикемию [6, 7, 11].

Логика понимания сущности сепсиса смещалась от главенствующей роли инфекционного начала к признанию определяющего значения реактивности макроорганизма. С 1991 г. с подачи научного общества ACCP/SCCM (Чикаго, США) ключевым критерием определения сепсиса становится синдром системного воспалительного ответа (англ. «systemic inflammatory response syndrome» – SIRS) (Sepsis-1, 1991) [10, с.4].

В 2001 г. учеными США была разработана система классификации по стратификации пациентов с сепсисом по следующим критериям: «P» – предрасположенность; «I» – тип и степень первичной инфекции; «R» – тип и степень ответа организма пациента; «O» – степень дисфункции органа («PIRO») (Sepsis-2, 2001) [28]. Данное определение сепсиса позволяло отделить первичное инфекционное заболевание от вторичной патологии, вызванной реакцией организма.

Таким образом, под сепсисом понимается патологический процесс как системная воспалительная реакция организма, вызванная тяжелым инфекционно-аллергическим процессом и чрезмерным иммунным ответом организма, в связи с попаданием в кровоток различных возбудителей и микроорганизмов (бактериальная, вирусная, грибковая инфекции), в том числе их токси-

нов, который носит жизнеугрожающий характер, мультиорганную дисфункцию и имеет высокую степень полиорганной недостаточности, способствует возникновению септического шока и высокой летальности. По определению И.А. Ерюхина (1997), сепсис – «это патологическая ситуация, развивающаяся при проникновении убиквитарной или нозокомиальной инфекции в кровоток, когда выявляется неспособность организма больного контролировать инфекционный процесс» [3].

Одним из последних определений сепсиса является следующее (Sepsis-3, 2016): сепсис – это синдром с неопределённой патофизиологией, с совокупностью патогенных внешних и внутренних факторов (физиологических, патологических и биохимических нарушений), приводящих к опасной для жизни дисфункции органов, вызванной нерегулируемой реакцией организма на инфекцию, повреждающей ткани и органы, в клиническом плане, который не имеет утвержденного универсального критерия стандартного диагностического теста [3]. Новым в данном определении является отход от «SIRS» как ключевого фактора в определении сепсиса и определяющая роль органной дисфункции, дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию, понимание важности защитных механизмов организма на клеточном уровне.

Существуют различные концепции этиологии и патогенеза сепсиса: бактериологическая (Давыдовский И.В., 1928), токсическая (Савельев В.С., 1976), аллергическая (Roуx I.C., 1983), нейротрофическая (Сперанский Г. Н., 1937), цитокиновая (Ertel W., 1991) [20].

Согласно цитокиновой теории эндотоксины вызывают поступление в кровь большого количества цитокинов, которые регулируют иммунитет в организме, что приводит к синдрому системной воспалительной реакции (ССВР) и иммунодепрессии. ССВР характеризуется двумя и более из следующих признаков: количество лейкоцитов более $12\ 000\ \text{кл}/\text{мм}^3$ или менее $4\ 000\ \text{кл}/\text{мм}^3$, или более 10% незрелых форм; температура тела выше 38°C или ниже 36°C ; пульс более 90 уд/мин; частота дыхания более 20/мин; парциальное давление CO_2 менее 32 мм рт. ст. [12].

Классическим методом диагностики сепсиса является бактериологический, одним из недостатков которого является то, что он медленный. Взятый образец крови на посев дает первые результаты только через 1-3 суток, полный анализ завершается через 5-7 дней [4, 5]. Данный метод подтверждает инфекционную этиологию и идентифицирует возбудителя и лишь корректи-

рует проводимую эмпирическую антибиотикотерапию сепсиса. Культуральный метод использует сложное и дорогостоящее оборудование, типа BacT/ALERT (BioMerieux) и Bactec 9240 (Becton Dickinson), которые основаны на результатах регистрации количества CO₂, выделяемого бактериями в процессе жизнедеятельности. Для культивирования ряда микроорганизмов, таких как микоплазмы, нокардии, риккетсии, хламидии используются серологические и молекулярно-биологические методы.

Современная медицинская наука заинтересована в разработке альтернативных высокочувствительных, быстрых методов диагностики сепсиса и оценки его тяжести. В современной ранней диагностике сепсиса используют специфические белки – биомаркеры, которых известно более 200, но из них клиническое применение нашли только некоторые (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика биомаркеров, используемых в ранней диагностике сепсиса

Биомаркер	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
С-реактивный белок	44-100	до 98
Прокальцитонин	89	75
Интерлейкин-6	89	80
Пресепсин	92	88

Оптимальным считается такой метод диагностики сепсиса, который был бы коммерчески недорогим, простым, функциональным, с высокой степенью ранней диагностики, высокоспецифичным и чувствительным, имеющим корреляцию в связи с генерализацией инфекции и проводимыми лечебными мероприятиями.

На настоящий момент, идеального маркера для диагностики сепсиса не найдено. Наиболее известный биомаркер – прокальцитонин, введенный в Германии в 1996 г. как иммунолюциметрический метод диагностики сепсиса [21]. Достоинство метода в том, что он позволяет проводить более точно дифференциальную диагностику бактериального воспаления и отражает динамику инфекции. Если в обычном состоянии у людей концентрация прокальцитонина составляет 0,5 нг/мл, то при сепсисе она может достигать 5420 нг/мл [21]. В случае возникновения сепсиса прокальцитонин вырабатывается в ответ на эндотоксины (грамотрицательный сепсис) или цитокины. Клинически распространенным в России является оценка уровня прокальцитонина

в крови пациентов при использовании теста В.Р.А.Н.М.С. РСТ на анализаторах Vidas и miniVidas, результаты известны через 20 минут. Далее выясняют этиологию сепсиса (прямая идентификация возбудителя), используя анализаторы Bact/ALERT и Vitek (результат через 30 минут), а также берут кровь на выявление гемокультуры (результат через 1-5 суток). Недостаток метода заключается в том, что он не до конца позволяет оценить тяжесть состояния пациента, эффективность лечения и исход болезни.

По этой причине для постановки точного диагноза и оценки тяжести состояния больных сепсисом необходимо проводить современные молекулярно-генетические, микробиологические и молекулярно-биологические исследования с использованием других маркеров, в частности пресепсина и интерлейкина-6 [1, 2, 19]. Чувствительность к бактериальной инфекции у прокальцитонина составляла 89%, у пресепсина – 92%, у интерлейкина-6 – 89%. Частота ложноположительных результатов у прокальцитонина составляла 25%, у пресепсина – 12,5%. Чувствительность определения пресепсина достигала 95% при грамположительном сепсисе и 78% при грамотрицательном сепсисе [12].

Важным в диагностике сепсиса является использование технологии нуклеиновых кислот (НАТ-технологий) для индикации вирусов и микроорганизмов, таких как микоплазмы, уреоплазмы, хламидии и др. Метод позволяет проводить мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов и имеет два подхода: использование ПЦР для видовой идентификации микроорганизмов, выявленных микробиологически; выявление нуклеиновых кислот бактерий и грибов непосредственно в биоматериале [12]. Из неамплификационных методов идентификации микробов выделяется метод время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS), который идентифицирует бактерии и грибы по их белковому профилю. Но данный метод доступен только для высокотехнологичных лабораторий.

Еще один метод диагностики сепсиса – обнаружение такого маркера сепсиса как С-реактивный белок (С-РБ), вырабатываемый в печени при повышении интерлейкина-6 (ИЛ-6). Чувствительность С-РБ для диагностики сепсиса составляет от 44 до 100%, специфичность – от 58 до 98%. Данный метод не подходит для прогноза развития инфекции или сепсиса, но полезен для дифференцирования септических и асептических заболеваний. Биомаркер интерлейкин-6 является провоспалительным цитокином, который выра-

батывается в ответ на инфекцию. Его диагностическая чувствительность составляет 76-100% и специфичность 70-96%. Ученые Стратклайдского университета в Шотландии разработали недорогой и эффективный метод сенсорной диагностики с помощью игольчатого микроэлектрода для электрохимического обнаружения биомаркера сепсиса интерлейкин-6 [27]. Время анализа составляет около 30 минут, что говорит о возможности ранней диагностики сепсиса.

Проанализируем разработки зарубежных и отечественных ученых новейших методов диагностики сепсиса и выделим их преимущества (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика новых методов ранней диагностики сепсиса

Метод	Научная школа	Механизм	Чувствительность	Преимущество
Экспресс-метод с выделением микро-РНК	Группа ученые во главе с профессором Грэм Лордом (Graham Lord), Лондонский королевский колледж	Выделение из крови больных сепсисом биомаркера - микро-РНК	Около 86 %	Требуется менее 2 часов для диагностики
Saliva suPAR	Исследователь Анна Густафссон (Anna Gustafsson) Университет Мальме (Malmö University)	Использование для диагностики сепсиса белка suPAR	Около 80%	Безболезненность для пациента
Иммунохроматографические тесты	Группа российских ученых во главе с Александром Осиповым Университет МИСиС, г. Москва	Тест-полоски с гибридными молекулами, помеченными наночастицами золота	Более 90 %	Способ может использоваться на месте обследования
Метод FISH	Группа российских ученых: Елена Щуплова, Сергей Черкасов, Андрей Плотников Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург	Взаимодействие микроорганизма с эритроцитом	Более 80%	Обнаружение и идентификация бактерий; требуется не более 2-8 часов.

Экспресс-метод диагностики сепсиса создали исследователи из Лондонского королевского колледжа (King's College London) во главе с профессором Грэм Лордом (Graham Lord), которые выделили из крови больных сепсисом биомаркеры этого заболевания – микро-РНК в повышенных количествах (не кодирующих РНК – miR-150 и miR-4772-5p-iso) [19]. Метод позволяет определить уровень экспрессии данных микро-РНК в группе больных тяжелым сепсисом до 86%, а для получения результата требуется не более 2 часов.

Исследователь Анна Густафссон (Anna Gustafsson) из Университета Мальме (Malmö University) для диагностики сепсиса использовала белок suPAR. В ходе научной работы было обнаружено, что концентрация этого белка в слюне в 10 раз выше, чем в крови. Брать образцы слюны гораздо проще, чем образцы крови. Кроме того, биомаркер белок suPAR можно использовать для диагностики и других серьезных заболеваний, таких как рак и сахарный диабет [18].

Группа российских ученых во главе с Александром Осиповым разработала диагностический метод в виде тест-системы для полуколичественного иммунохроматографического анализа моноклональных антител [9]. Данный способ позволяет определить присутствие маркера и его концентрацию в образце.

С помощью метода мультиплексной ПЦР в наборе Huplex BloodScreen (BAG, Германия) происходит идентификация нескольких бактериальных видов, включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы стафилококки, стрептококки и энтерококки, а также грамотрицательные бактерии и маркеры резистентности (гены *van* и несколько генов β -лактамаз). Метод занимает 3-4 часа при чувствительности и специфичности до 100% [24]. Набор SepsitTest (Molzum, Германия) позволяет провести полную видовую дифференцировку бактерий и грибов с помощью секвенирования генома, в частности выявить ген 16S рРНК бактерий и ген 18S рРНК грибов [25]. Недостаток метода – получение данных возможно через 8-12 часов и невысокая точность результатов. Набор LightCyclerSeptiFastTest (RocheMolecular Systems, США) на основе метода мультиплексной ПЦР позволяет идентифицировать около 25 видов бактерий и грибов – возбудителей нозокомиальных септицемий с высокой степенью точности [26].

Один из современных методов – молекулярно-генетический метод FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация), который позволяет без выделения гемокультуры работать с образцами крови. Микробиологический тест

PNA-FISH, разработанный в США является одним из перспективных направлений в диагностике сепсиса [23]. В его основе лежит механизм гибридизации *in situ* флуоресцентно меченных пептидно-нуклеотидных проб к ограниченному набору бактерий. Чувствительность и специфичность метода приближается к 100% и выполняется за 3 часа.

С помощью метода FISH оренбургские ученые С.В. Черкасов, А.О. Плотников, Е.А. Щуплова разработали способ подготовки эритроцитов для экспресс-диагностики сепсиса. Данный метод позволяет обнаружить микроорганизмы в эритроцитах и по количеству бактерий установить тяжесть течения заболевания. При изучении взаимодействия эритроцитов с микроорганизмами методом FISH в качестве фиксатора эритроцитов используется раствор глутарового альдегида [15, 16]. Данный экспресс-метод имеет точность диагностики 80% и занимает от 2 до 8 часов. Метод оренбургских ученых является высокоточным, простым, технологичным, высокочувствительным и специфичным методом диагностики сепсиса.

Заключение

Таким образом, проанализировав новейшие методы диагностики сепсиса, необходимо констатировать, что универсального и идеального метода в настоящее время не существует. Каждый метод имеет свои плюсы и минусы. Точную диагностику, уточнение патогенеза и оптимизацию лечения сепсиса может обеспечить использование совокупности микробиологических и молекулярно-биологических методов.

Эффективное выявление, управление и стратификация сепсиса возможна в единстве интегративного клинического и патофизиологического подходов. NAT-технологии диагностики сепсиса позволяют, например, определять и идентифицировать в крови, не растущие на обычных средах бактерии и грибы. Недостаток молекулярно-биологических методов заключается в их высокой стоимости. Но при развитии медицинских технологий скоро NAT-тестирование станет нормой в ранней диагностике сепсиса.

В настоящее время ранняя диагностика сепсиса имеет трудность в следствии гетерогенности природы септического заболевания и недостаточной специфичности его клинических проявлений. Разработка и совершенствование методов ранней диагностики сепсиса позволят снизить летальность от сепсиса в условиях генерализации инфекции и повысить уровень клинического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев А.А., Малинина Д.А., Колчанова В.Н., Шлык И.В., Полушин Ю.С., Ковальчук Ю.П. Место пресепсина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. 15(4): 23-33. (URL: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33>).
2. Батырбаева Д.Ж., Рамазанова Б.А., Бекназарова А., Алибаева Ж.С., Абдраимова А.А., Нурахова А.Д., Ибраева Н.К., Батырханова Р.С. Новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер неонатального сепсиса – пресепсин. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016. № 4: 275-282.
3. Голуб И.Е., Сорокина Л.В., Нетесин Е.С. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия: Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2015. 47с.
4. Катаева А.В., Бахтина Ж.А. Сокращение признакового пространства в диагностики сепсиса. ИТНОУ: Информационные технологии в науке, образовании и управлении. 2018. № 5 (9): 30-33.
5. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методы диагностики. Клинико-лабораторный консилиум. 2014. № 2 (49): 20-40.
6. Лазаренко В.А. Сепсис: (современный взгляд на этиологию, патогенез, клинические варианты течения и лечение): учебное пособие для врачей-хирургов, реаниматологов, клинических ординаторов и хирургов-интернов. Курск: Изд-во Курского гос. мед. ун-та, 2015. 90 с.
7. Малярчук В.И., Паутин Ю.Ф. Курс лекция по общей хирургии: учебное пособие. Казань, 2015. 196 с.
8. Никонов В.В., Соколов А.С., Феськов А.Э. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века. Медицина неотложных состояний. 2017. № 3 (82): 73-81.
9. Осипов А.П., Григоренко В.В., Андреева И.П., Кондаков С.Э. Тест-система для полуколичественного иммунохроматографического анализа. Патент на изобретение РФ RU2510510C1. Бюл. 2014. № 1.
10. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновлённые ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2016. № 4: 3-18.
11. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается. Инфекции в хирургии. 2015. № 2: 6-10.
12. Чеботкевич В.Н., Кайтанджан Е.И., Бурyleв В.В., Щетинкина Е.Е.. Современные методы лабораторной диагностики сепсиса. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. Т.15. №4: 295-300.
13. Щуплова Е.А., Стадников А.А., Фадеев С.Б. Роль биологических свойств *Staphylococcus epidermidis* во внутриэритроцитарной инвазии и изменении активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов при экспериментальной генерализованной инфекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 159 (1): 79-82.
14. Щуплова Е.А., Черкасов С.В., Плотников А.О. Применение метода FISH для выявления бактерий локализованных на поверхности и внутри эритроцитов. Клиническая лабораторная диагностика. 2017. 62(7): 431-435.
15. Щуплова Е.А. Адаптация метода FISH для изучения взаимодействия микроорганизмов с эритроцитами. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2017. 4. 8с. (URL:<http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-4/Articles/EAS-2017-4.pdf>).
16. Щуплова Е.А. Роль микробов-ассоциантов в процессах взаимодействий бактерий с эритроцитами. Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. № 9 (209): 111-114.
17. Gustafsson A. Aspects on sepsis: treatment and markers. Malmö, 2012: 73 с.

18. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated sepsis – current estimates and limitations. 2015. 87p.
19. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2013. 13(5): 426-435.
20. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. 416 с.
21. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А., Бурневич С.З. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии. *Вестник интенсивной терапии*. 2003 г. №1: 53.
22. Gramm H-J., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin – a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir. Gastroenterol*. 1995. 11 [Suppl]: 51-54.
23. Wilson D.A., Joyce M.J., Hall L.S. et al. Multicenter evaluation of a *Candida albicans* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization probe for characterization of yeast isolates from blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2005. 43: 12.
24. Wellinghausen N., Wirths B., Essig A., Wassill L. Evaluation of the Hyplex Blood Screen multiplex PCR enzymelinked immunosorbent assay system for direct identification of gram-positive cocci and gram-negative bacilli from positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2004. 42: 52.
25. Wellinghausen N., Kochem A-J., Disqué C., et al. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *J Clin Microbiol*. 2009. 47(9): 65.
26. Lehmann L.E., Hunfeld K.P., Emrich T., et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol*. 2008. 197:313-24.
27. Christopher Russell, Andrew C. Ward, Vincent Vezza, Paul Hoskisson, David Alcorn, D. Paul Steenson, Damion K. Corrigan. Development of a needle shaped microelectrode for electrochemical detection of the sepsis biomarker interleukin-6 (IL-6) in real time. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. № 9. (126): 806-814.
28. Opal, S.M. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2005. 6 (3.): 55-60.

Поступила 19 августа 2019 г.

(Контактная информация: Мишучков Андрей Александрович – кандидат философских наук, доцент, магистрант кафедры управления персоналом, сервиса и туризма Оренбургского государственного университета; адрес: 460000 г. Оренбург, пр. Победы, 13; моб. тел. 8-987-876-52-25; e-mail: unitatem@mail.ru;

Акопян Мариам Ромиковна - ординатор Оренбургского государственного медицинского университета; адрес: 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6; моб. тел. 8-919-852-60-96; e-mail: mariam029595@gmail.com)

LITERATURA

1. Afanasyev A.A., Malinina D.A., Kolchanova V.N., Shlyk I.V., Polushin Yu.S., Kovalchuk Yu.P. Place of presepsin in the screening of infection in patients in critical condition. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2018. 15 (4): 23-33. (URL: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33>).
2. Batyrbaev D.J., Ramazanov B.A., Beknazarova A. et al. New highly sensitive and highly specific marker of neonatal sepsis – presepsis. *Bulletin of the Kazakh National medical University*. 2016. № 4: 275-282.
3. Golub I.E., Sorokina L.V., Netesin E.S. Sepsis: definition, diagnostic concept, pathogenesis and intensive care: Textbook. Irkutsk: igmu, 2015. 47p.

4. Kataev, A. V., Bakhtina well.And. The reduction of the feature space in the diagnosis of sepsis. ITNOW: Information technologies in science, education and management. 2018. № 5 (9): 30-33.
5. In Goats.K. Sepsis, severe sepsis, septic shock: pathogenetic substantiation of the diagnosis, clinical interpretation, principles and methods of diagnosis. Clinical and laboratory consilium. 2014. № 2 (49): 20-40.
6. Lazarenko A. Sepsis: (modern view on etiology, pathogenesis, clinical variants of course and treatment): textbook for surgeons, resuscitators, clinical residents and surgeons-interns. Kursk: Publishing house of the Kursk State Medical. Un., 2015. 90 PP.
7. Malyarchuk V.I., Pautin Yu. F. Course lecture on General surgery: textbook. Kazan, 2015. 196p.
8. Nikon V., Sokolov A.S., Feskov A.E. Sepsis from antiquity to the present. Glance through the centuries. Emergency medicine. 2017. № 3 (82): 73-81.
9. Osipov P., Grigorenko V.V., Andreeva I.P., Kondakov S.E. Test system for semi-quantitative immunochromatographic analysis. Ru ru ru2510510c1. Bul. 2014. No. 1.
10. In Rudnev.A., Kulabukhov V. V. Sepsis-3: updated key provisions, potential problems and further practical steps. Westn. anesthesiol. and resuscitation. 2016. № 4: 3-18.
11. In Rudnev.A., Kulabukhov V. V. Evolution of ideas about sepsis: history continues. Infections in surgery. 2015. № 2: 6-10.
12. Chebotkevich V.N., Kaitandzhan E.I., Burylev V.V., Shchetinkina E.E. Modern methods of laboratory diagnostics of sepsis. Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2013. Vol. 15. №4: 295-300.
13. Schuplova E. A., Stadnikov A. A., Fadeev S. B. Epid Staphylococcus epidermidis in intra-erythrocyte invasion and changes in the activity of catalase and superoxide dismutase of erythrocytes in experimental generalized infection. Bulletin of experimental biology and medicine. 2015. № 159 (1): 79-82.
14. Shchuplova E. A., Cherkasov S. V., and Plotnikov.About. The application of the fish method for the detection of bacteria localized on the surface and inside of red blood cells. Clinical laboratory diagnostics. 2017. 62 (7): 431-435.
15. Schuplova E. A. Adaptation of the fish method to study the interaction of microorganisms with erythrocytes. Bulletin of the Orenburg scientific center, Ural branch, Russian Academy of Sciences. 2017. 4. 8C. (URL:<http://elmag.Uranium.ru:9673/journal/issues/2017-4/articles/EAC-2017-4.PDF> document.)
16. Schuplova E. A. Microbes-associates Role in the processes of interactions of bacteria with erythrocytes. Bulletin of Orenburg state University. 2017. № 9 (209): 111-114.
17. Anna Gustafsson. Aspectsonsepsis: treatmentandmarkers. Malmö. 2012: 7p.
18. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. (2015) assessment of global morbidity and mortality from hospital sepsis-current estimates and limitations. 2015: 87c.
19. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases 2013. 13 (5): 426-435.
20. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. Ed. N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova, E. G. Gromova. Moscow: ID "ABV-press", 2018: 416 p.
21. Gelfand B.R., Filimonov M.I., Brazhnik T.B., Sergeev B.A., Burnevich S.Z. procalcitonin: a new laboratory diagnostic marker of sepsis and purulent-septic complications in surgery. Herald of intensive care. 2003 №1: 53c.
22. Gramm H-J., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin is a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. Chir. Of gastroenterology. 1995. 11 [Supplement]: 51-54.
23. A. D. Wilson, Joyce J. Hall S. L., et al. Multicenter assessment of a fluorescent in situ hybridization probe of peptide nucleic acid Candida albicans for characterization of yeast isolates from blood cultures. Jay Microbiol2005 Wedge. 43: 12C.

24. Wellinghausen N., Wirths B., Essig A., Wassill L. evaluation of the enzyme immunoassay system Hyplex Blood Screen multiplex PCR for direct identification of gram-positive cocci and gram-negative bacilli from positive blood cultures. *Jay Microbiology Wedge*. 2004. 42: 52p.
25. Wellinghausen N., Kochem a-Zh., Disqué S. et al. Diagnosis of bacteremia in whole blood samples using the commercial universal 16S rRNA gene based on PCR and sequence analysis. *Jay Microbiology Wedge*. 2009. 47 (9): 65 degrees centigrade.
26. Lehmann L.E., Hunfeld K.P., Emrich T. et al. Real-time multiplex PCR analysis for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Medical Microbiology Immunol*. 2008. 197: 313-24.
27. Russell C., Ward A.C., Vezza V., Paul Hoskisson, David Alcorn, D. Paul Stenson, Damien K. Corrigan. Development of needle microelectrode for electrochemical determination of interleukin-6 (IL-6) sepsis biomarker in real time. *Biosensors and bioelectronics*. 2018. No. 9. (126): 806-814.
28. Opal S.M. The concept of pyro as a new conceptual framework for understanding sepsis. *Pediatr. Critical. Care Med*. 2005. 6 (3): S55-S60.

Образец ссылки на статью:

Мишучков А.А., Акопян М.Р. Сепсис: сравнительный анализ методов диагностики. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019. № 3. 10 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/MAA-2019-3.pdf>).

DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13007.