УДК 616.5-017-076 : 614.873.4/6 DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-59-67 Г.С. Голобоков¹, Е.В. Зиновьев², Д.В. Костяков², Д.А. Лиознов¹

СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОЖОГОВОГО СЕПСИСА

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева (Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17); ² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе (Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А)

Актуальность. В настоящее время не существует общепризнанного стандартного метода диагностики сепсиса у пациентов с ожоговой травмой, что обуславливает большое количество вариаций при учете и регистрации септических состояний и высокую летальность больных данной категории. Традиционно оценка состояния пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии, проводится с помощью клинических шкал SOFA, APACHE II–IV или SAPS II–III. Однако большинство из известных клинических шкал не всегда могут быть применены для оценки тяжести состояния пациентов с тяжелой ожоговой травмой. В свою очередь своевременно не распознанный септический процесс может привести к развитию синдрома множественной органной дисфункции, который является основной причиной смерти обожженных больных. Определение, систематизация и стандартизация новых критериев сепсиса и предикторов его развития могут существенно повысить качество оказания медицинской помощи больным данной категории и снизить уровень летальности.

Цель – обзор результатов исследований биомаркеров ожогового сепсиса, опубликованных в Национальном центре биотехнологической информации (National Centerfor Biotechnological Information) и Научной электронной библиотеке (eLIBRARY) за период 2003–2017 гг.

Методика. В данной статье представлен обзор наиболее перспективных клинико-лабораторных маркеров сепсиса, которые обладают высокой прогностической и диагностической эффективностью и могут быть применены для прогноза и оценки тяжести состояния пациента с ожоговой травмой.

Результаты и их анализ. За последние 15 лет изучено большое количество потенциальных биомаркеров ожогового сепсиса. Наиболее перспективными из них являются: фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерлейкин-27, пресепсин, эндотоксин грамотрицательных бактерий, липополисахарид-связывающий белок, растворимый рецептор активатора плазминогена типа урокиназы, триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках, – имиелопероксидаза. Самым актуальным на сегодняшний день методом лабораторной диагностики данных биомаркеров может являться иммуноферментный анализ в формате биочипа.

Заключение. Комплексное и одновременное измерение в одном исследовании обозреваемых в этой статье маркеров сепсиса в будущем может оказаться полезным для диагностики сепсиса у тяжело-обожженных больных.

Ключевые слова: ожог, ожоговая болезнь, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, синдром множественной органной дисфункции, клиническая лабораторная диагностика, иммуноферментный анализ.

Введение

Современное определение сепсиса характеризует его как «угрожающую жизни органную дисфункцию, вызванную дисрегулированным ответом организма на инфекцию» [29]. Медицинским сообществом было приложено немало усилий для разработки ранних методов диагностики сепсиса в рамках проектов Общества критических состояний в медицине (Society of Critical Care Medicine) и Ев-

ропейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine), «Компания по спасению больных с сепсисом» («Surviving Sepsis Campaign»). Рабочая группа, созданная членами этих сообществ, признала, что сепсис – это синдром без приемлемых в настоящее время критериев для проведения стандартного диагностического теста. Не существует единой методики, позволяющей оценить переменные биологические маркеры

Голобоков Георгий Станиславович – аспирант, науч. сотр., Науч.-исслед. ин-т гриппа им. А.А. Смородинцева (197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17), e-mail: llama228@yandex.ru;

Зиновьев Евгений Владимирович – д-р мед. наук проф., вед. науч. сотр., Санкт-Петерб. науч.-исслед. ин-т им. И.И. Джанелидзе (192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. A), e-mail: evz@list.ru;

Костяков Денис Валерьевич – канд. мед. наук, науч. сотр., Санкт-Петерб. науч.-исслед. ин-т им. И.И. Джанелидзе (192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. A), e-mail: kosdv@list.ru;

Лиознов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, зам. директора по науч. работе, Науч.-исслед. ин-т гриппа им. А.А. Смородинцева (197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17), e-mail: dlioznov@yandex.ru

сепсиса [39]. Это обуславливает сложность диагностики септических состояний, приводит к большому количеству вариаций при регистрации обожженных с сепсисом и высокой смертности от него [20].

Тяжелая ожоговая травма является актуальной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно за медицинской помощью обращаются до 6 млн человек, пострадавших от ожогов разной степени тяжести. Распространенность ожоговой травмы в настоящее время достигает 1 на 1000 населения ежегодно. На территории Российской Федерации за медицинской помощью обращаются около 450 тыс. пострадавших от ожогов. Около 7-8% таких пациентов погибают от осложнений, связанных с развитием ожоговой болезни, - сложного комплекса взаимосвязанных патофизиологических реакций и системных клинических проявлений в ответ на ожоговое поражение кожи и подлежащих тканей. Известно, что смертность от сепсиса у пациентов с ожогами выше, чем у пациентов с другими травмами и больных, находящихся в отделении интенсивной терапии [1]. Показатель летальности у тяжелообожженных достигает 32% [22].

Сепсис у пациентов с ожогами обусловлен тяжелым иммунодефицитом на фоне системной воспалительной реакции [24]. Пока рана остается открытой, пациент с ожогами находится под угрозой развития сепсиса. В свою очередь не распознанный вовремя септический процесс может привести к развитию синдрома множественной органной дисфункции, который является основной причиной смерти обожженных больных [16].

Инвазивные процедуры, такие как длительная катетеризация сосудов и мочевого пузыря, интубации трахеи и другие, значительно увеличивают риск развития сепсиса [24]. Высокий риск возникновения септических осложнений сохраняется до периода окончательного восстановления кожного покрова. За длительный период ожоговой болезни сепсис может развиваться неоднократно [16].

Диагностические критерии, используемые для ранней диагностики сепсиса у пациентов инфекционных и хирургических стационаров, часто не применимы к ожоговым больным, находящимся в реанимации [16]. В свою очередь определение и поиск новых эффективных биомаркеров сепсиса и предикторов его развития может повысить эффективность диагностики и лечения пострадавших от ожогов.

Традиционно оценка состояния пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии, проводится с помощью клинических шкал SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE II–IV (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) или SAPS II–III (Scalefor the Assessment of Positive Symptoms) [29].

Однако большинство из известных клинических шкал не всегда могут быть эффективны для оценки тяжести состояния пациентов с тяжелой ожоговой травмой [8]. Именно поэтому продолжаются исследования, направленные на разработку новых диагностических подходов, использующих уже известные клиниколабораторные параметры, в том числе применяемые в вышеуказанных шкалах [14, 37].

Материал и методы

Представлен обзор результатов исследований биомаркеров ожогового сепсиса, опубликованных в Национальном центре биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information) и Научной электронной библиотеке (eLIBRARY) за период 2003–2017 гг.

Изучили наиболее перспективные клинико-лабораторные маркеры сепсиса, которые обладают высокой прогностической и диагностической эффективностью и могут быть применены для прогноза и оценки тяжести состояния пациента с ожоговой травмой.

Результаты и их анализ

В 2007 г. Американская ожоговая ассоциация (American Burn Association) выпустила рекомендации по диагностике и лечению ожогового сепсиса. Эти рекомендации на сегодняшний день претерпели значительные изменения [17, 22]. В качестве предикторов сепсиса у обожженных пациентов предложено использовать ряд критических уровней известных клинических и лабораторных параметров: частота сердечных сокращений более 130 уд/мин; среднее артериальное давление менее 60 мм рт. ст.; наличие метаболического ацидоза (дефицит оснований менее – 6 мэкв/л); температура тела менее 36°C; уровень глюкозы в плазме крови более 150 мг/дл (8,3 ммоль/л); необходимость применения вазоактивных препаратов. За 10 лет существования и неоднократной редакции этих рекомендаций они до сих пор далеки от идеала. Исследование применения вышеперечисленных клинико-лабораторных параметров в практической деятельности указывает на то, что необходимо продолжить

поиск оптимального комплекса диагностических параметров ожогового сепсиса [2, 28].

Известен метод прогнозирования характера течения ожоговой травмы с помощью определения степени повреждения кожного покрова [2]. Доказано, что частота развития сепсиса у обожженных прямо пропорциональна глубине и обширности ожога кожных покровов. У всех пациентов с ожогами более 15-20% общей площади поверхности тела развивается синдром системной воспалительной реакции (ССВР), который в некоторых случаях может сохраняться в течение нескольких месяцев после восстановления кожного покрова. У больных с глубокими ожогами до 10% поверхности тела сепсис развивается в 0,4% случаев, от 10 до 20% поверхности тела – в 1,9% случаев, более 20% поверхности тела – в 15% случаев [2].

Кроме оценки клинических параметров, для диагностики септических состояний часто используются методы, основанные на определении уровней различных биомаркеров. В 2010 г. К. Пьерракос и Д.Л. Винсент подсчитали, что в научных изданиях обсуждаются не менее 178 различных молекул, реагирующих на системную воспалительную реакцию [25]. В настоящее время их количество значительно увеличилось, однако в клинической практике используются лишь немногие биомаркеры сепсиса. Среди них - провоспалительные цитокины, характеризующие системную воспалительную реакцию организма. Так, содержание фактора некроза опухоли-альфа $(TNF-\alpha)$, интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) повышается и достигает пика уже через 2-4 ч после развития воспаления. связанного с инфекционным или неинфекционным генезом [23, 25, 33, 36]. Одним из первых провоспалительных цитокинов в ответ на развитие воспаления продуцируется TNF-а, который запускает каскад экспрессии других цитокинов, стимулирует дифференцировку и пролиферацию макрофагов, продлевая время их жизни. В свою очередь определение концентрации IL-10 в сыворотке крови может использоваться для выявления пациентов с высоким риском развития сепсиса [33]. На поздних этапах заболевания концентрация IL-6 и IL-10 может применяться для прогнозирования летального исхода [26]. Важную роль в патофизиологии сепсиса играет интерлейкин-8 (IL-8), который является хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов. При септических состояниях уровень IL-8 значительно повышается и является

предиктором сепсис-ассоциированной полиорганной недостаточности и смертности [11].

Одним из перспективных предикторов воспаления инфекционного генеза на ранних этапах ожоговой болезни является пресепсин (ПСП). Этот биомаркер впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония) [43]. Механизм повышения уровней ПСП принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как TNF-α, IL-6, IL-10, прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок. При индукции системного воспаления увеличение концентрации ПСП происходит еще до повышения указанных маркеров. Концентрация ПСП отражает тяжесть сепсиса и соответствует показателям степени тяжести у критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS (Mortalityin Emergency Department Sepsis). При мониторинге терапии сепсиса содержание ПСП относительно быстро (в течение нескольких часов) снижается или повышается. В отличие от других маркеров ПСП отражает реальную динамику сепсиса, позволяет прогнозировать исходы и является информативным маркером для прогноза рецидива септического состояния при снижении тяжести клинических симптомов [3-5, 12, 13]. В клинических исследованиях показатели AUC (area under ROC curve, площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных ответов) различных биомаркеров для диагностики сепсиса составили: для ПСП - 0,908, для ПКТ - 0,905 и для IL-6-0,825. Оптимальный пограничный уровень по выявлению сепсиса для пресепсина составлял 600 пг/мл, клиническая специфичность - 87,8% [12]. Кроме того, концентрация ПСП в большей степени, чем содержание ПКТ, связана со степенью тяжести системной инфекции. Несмотря на перспективность этого биомаркера, мета-анализ результатов клинических исследований показал, что его нельзя рекомендовать в качестве единственного критерия диагностики сепсиса. В то же время, ПСП может быть использован в сочетании с другими чувствительными биологическими маркерами [42].

Методом ранней диагностики системного воспаления инфекционной природы также является количественное определение эндотоксина грамотрицательных бактерий (липополисахарида бактериальной стенки, ЛПС) в сыворотке крови. Эндотоксин бактерий считается одним из основных медиаторов микробного происхождения, участвующих

в патогенезе сепсиса и септического шока. Количественное определение содержания эндотоксина - важный инструмент в оценке степени тяжести септического процесса [19]. Оценка его активности является первым и единственным количественным тестом, утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [30]. Являясь быстрым и надежным количественным методом, анализ активности эндотоксина (ААЭ) позволяет определить содержание эндотоксина с высокой степенью чувствительности [30, 31]. Раннее распознавание риска развития тяжелого сепсиса и возможность своевременных вмешательств обеспечивают значительные преимущества метода с точки зрения благоприятного исхода для пациента. В настоящее время этот метод применяется в клиниках Российской Федерации [6].

Относительно недавно в качестве потенциального биомаркера гиперпродукции иммунных клеток был предложен растворимый рецептор активатора плазминогена типа урокиназы (suPAR, CD87), который является широко распространенным рецептором воспалительного ответа [10]. Экспрессия его генов контролируется иммунными и воспалительными эффекторами, такими как клеточная стенка бактерий (ЛПС), цитокины (интерферон-гамма, TNF- α , интерлейкин- 1β) и факторы роста (FGF-2, VEGF, TGF- β , EGF). Во время воспалительного и иммунного ответа продукция CD87 регулируется клетками эпителия, лейкоцитами (лимфоцитами), гладкомышечными клетками и фибробластами. В проспективном исследовании установлено, что концентрация CD87 в сыворотке крови достоверно выше у пациентов с органной дисфункцией, особенно у тех, кто нуждался в вазопрессорной поддержке или механической вентиляции легких [9]. В исследовании продемонстрировано, что концентрация сывороточного CD87 у пациентов, которые впоследствии погибли, значительно выше по сравнению с оставшимися в живых. Такой результат доказывает эффективность сывороточного CD87 как предиктора неблагоприятных исходов, в том числе и у пациентов при ожоговой реанимации. Также с помощью определения концентрации CD87 можно контролировать эффективность антибиотикотерапии [9].

На воспаление инфекционного генеза также могут указывать такие биомаркеры, как интерлейкин-27 (IL-27), триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках

(sTREM-1), и липополисахарид-связывающий белок (LBP, lipopolysaccharide binding protein).

Одним из перспективных биомаркеров наличия инфекционной патологии является IL-27. В исследовании 2012 г. доказана возможность дифференцировать ССВР инфекционной природы от стерильного воспаления на основе оценки концентрации IL-27 [40]. Специфичность этого биомаркера в установлении септических состояний у больных превосходила результаты оценки ПКТ. Дальнейшие исследования показали эффективность совместного определения IL-27 и ПКТ. Использование этих двух биомаркеров повышает диагностическую способность лабораторных тестов идентифицировать пациентов с внелегочной этиологией септического процесса [41], что может оказаться полезным и для обожженных больных.

Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (TREM-1), а точнее его растворимая форма (sTREM-1), еще один активно изучаемый маркер инфекционного процесса. Сам рецептор представляет собой молекулу, подобную иммуноглобулину, сигнал которой индуцирует образование цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, которые способствуют воспалительному ответу. Кроме того, сигнализация TREM-1 приводит к дегрануляции нейтрофилов и увеличению фагоцитоза. Растворимая форма TREM-1 (sTREM-1) может быть измерена в биологических жидкостях и имеет потенциал как диагностический биомаркер сепсиса. Повышение уровня sTREM-1 в биологических жидкостях может указывать на наличие бактериальной инфекции [18].

Помощь в идентификации начала инфекционного процесса у обожженных может оказать определение концентрации липополисахарид-связывающего белка (LBP) - компонента острой фазы воспаления, который связывается с бактериальным липополисахаридом грамотрицательных бактерий. Образованный комплекс ЛПС и LBP связывается с мембранным белком CD14 и комплексом TLR4/MD-2 (толл-подобный рецептор 4/лимфоцитарный антиген 96), повышая экспрессию цитокинов и провоспалительных медиаторов [7, 27, 32]. В последние годы появились большое количество публикаций, подтверждающих возможность применения LBP как маркера сепсиса. Однако, по мнению авторов [7], LBP не может выступать в качестве независимого маркера вследствие невысокой чувствительности и специфичности. Однако одновременное определение LBP и других чувствительных маркеров существенно помогает повысить как специфичность, так и чувствительность методов молекулярной диагностики сепсиса [15].

Недавно опубликованное исследование представило еще одну молекулу, которая дает возможность дифференцировать сепсис от неинфекционного ССВР у обожженных [35]. Миелопероксидаза – гемопротеин, хранящийся в нейтрофильных азурофильных гранулах и участвующий в образовании гипохлорит-аниона. Обнаружено, что у пациентов с сепсисом и септическим шоком значительно более высокие показатели миелопероксидазы по сравнению с больными без сепсиса. Высокая концентрация миелопероксидазы коррелировала с большим количеством баллов по шкале APACHE IV и летальным исходом в течение 30 дней у пациентов отделения интенсивной терапии [15].

К сожалению, на сегодняшний день ни одна из предлагаемых в качестве маркера сепсиса биомолекул не обладает необходимой надёжностью для того, чтобы использовать её в качестве единого критерия молекулярной диагностики. Очевидно, что для диагностики сепсиса у тяжелообожженных больных наиболее целесообразным является одновременное измерение нескольких показателей септической реакции. Одновременное определение нескольких биомаркеров также может оказаться полезным для оценки уровней поражения различных органов и систем. Методом, соответствующим этим требованиям диагностики, может являться сэндвич-иммуноферментный анализ (ИФА) в формате биочипа. В основе такого исследования лежат те же принципы, что и у традиционного ИФА, однако формат биочипа позволяет одновременно определять сотни белков в одном биологическом образце, используя малые объемы реагентов и исследуемого материала [34]. При этом удается повысить специфичность и порог чувствительности теста и сократить время исследования до 1 ч. Преимущество такой мультиплексной тест-системы заключается еще и в том, что при необходимости можно менять набор используемых антител для определения различных биомаркеров без нарушения технологического цикла. Метод сэндвич-ИФА позволяет также быстро обнаруживать инфекционные агенты в крови [38].

Заключение

Лабораторный диагноз сепсиса у пациентов с ожоговой травмой представляет собой

сложный комплекс разных технологических и методологических подходов. Своевременное проведение клинико-лабораторных диагностических мероприятий, включающих определение современных специфических биомаркеров сепсиса, позволит на ранних этапах прогнозировать развитие синдрома системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции и в результате поможет выбрать оптимальную тактику интенсивной терапии для пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Литература

- 1. Алексеев А.А. Организация медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации // Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов, 2010. С. 15–16.
- 2. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Сепсис у обожженных: вопросы диагностики, профилактики и лечения // Сепсис в современной медицине: материалы конф. М., 2001. Т. 3, № 3. С. 38–40.
- 3. Вельков В.В. Пресепсин новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // Клин.-лаб. консилиум. 2012. Т. 42, № 2. С. 56-62.
- 4. Вельков В.В. Пресепсин эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. Т. 64, № 1. С. 4–21.
- 5. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. 2014. № 1. С. 9–10.
- 6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. М.: Мед. информ. аг-во, 2013. 360 с.
- 7. Chen K.-F., Chaou Ch.-H., Jiang J.Y., Wu Ch.-Ch. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 4. P. 153–188. DOI: 10.1371/journal. pone.0153188.
- 8. De Campos E.V., Azevedo L.C., Park M.. Evolutive analysis of the SOFA score in critically ill massive burn patients during their stay in the ICU // Crit Care. 2015. N 19 (Suppl 2). P. 85. DOI: 10.1186/cc14714.
- 9. Donadello K., Scolletta S., Taccone F.S. [et al.]. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients // J. Crit. Care. 2014. Vol. 29, N 1. P. 144–149. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.08.005.
- 10. Dupuy A.-M., Philippart F., Brun-Buisson Ch. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I currently available biomarkers for clinical use in acute infections // Ann. Intensive Care. 2013. N 3. P. 22. DOI: 10.1186/2110-5820-3-22.
- 11. El-Maghraby S.M., Moneer M.M., El-Mahallawy H.A. [et al.]. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic

- protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2007. Vol. 29, N 3. P. 131–136.
- 12. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // J. Infect. Chemother. 2013. Vol. 18, N 6. P. 891–897. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
- 13. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. Usefulness of Presepsin (Soluble CD 14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // JJAAM. 2012. N 23. P. 27–38. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
- 14. García-Villalba E., Cano-Sánchez A., Bernal-Morell E. [et al.]. Nomogram to predict a poor outcome in emergency patients with sepsis and at low risk of organ damage according to Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) // Emergencias. 2017. Vol. 29, N 2. P. 81–86.
- 15. Gibot S., Bene M.C., Cravoisy A. [et al.]. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186, N 1. P. 65–71. DOI: 10.1164/rccm.201201-0037OC.
- 16. Greenhalgh D.G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population // Burns Trauma. 2017. N 5. P. 23. DOI: 10.1186/s41038-017-0089-5.
- 17. Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Horton J.W. [et al.]. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns // J. Burn Care Res. 2007. Vol. 28, N 6. P. 776–790.
- 18. Jiyong J., Tiancha H., Wei C., Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35, N 4. P. 587–95. DOI: 10.1007/s00134-008-1333-z.
- 19. Koch A., Meesters M.I., Zacharowski K. [et al.]. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis // Crit. Care. 2013. N 17. P. 198. DOI: 10.1186/cc12892.
- 20. Lopez O.N., Cambiaso-Daniel J., Herndon D.N. [et al.]. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives // Ther Clin. Risk Manag. 2017. N 13. P. 1107–1117. DOI: 10.2147/TCRM.S119938.
- 21. Mann E.A., Baun M.M., Meininger J.C., Wade C.E. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature // Shock. 2012. Vol. 37, N 1. P. 4–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318237d6bf.
- 22. Mann-Salinas E.A., Baun M.M., Wade C.E. [et al.]. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient // J. Burn Care Res. 2013. Vol. 34, N 1. P. 31–43. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31826450b5.
- 23. Marshall J.C., Reinhart K. International Sepsis F. Biomarkers of sepsis // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37, N 7. P. 2290–2298. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc.

- 24. Orban C., Tomescu D. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients // Chirurgia (Bucur). 2013. Vol. 108, N 3. P. 385–388.
- 25. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review // Crit. Care. 2010. Vol. 14, N 1. P. 15. DOI: 10.1186/cc8872.
- 26. Pileri D., AccardoPalombo A., D'Amelio L., Conte C. Concentrations of Cytokines il-6 and il-10 in Plasma of Burn Patients: Their Relationship to Sepsis and Outcome // Ann. Burns Fire Disasters. 2008. Vol. 21, N 4. P. 182–185.
- 27. Prucha M., Herold I., Zazula R., Hyanek J. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients // Crit. Care. 2003. Vol. 7, N 6. P. 154–159. DOI: 10.1186/cc2386.
- 29. Rhodes A., Evans L.E., Dellinger R.P. [et al.]. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43, N 3. P. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- 30. Romaschin A.D., Klein D.J., Marshall J.C. Bench-to-bedside review: clinical experience with the endotoxin activity assay // Crit. Care. 2012. Vol. 16, N 6. P. 248. DOI: 10.1186/cc11495.
- 31. Romaschin A.D., Obiezu-Forster C.V., Shoji H., Klein D.J. Novel Insights into the Direct Removal of Endotoxin by Polymyxin B Hemoperfusion // Blood Purification. 2017. Vol. 44, N 3. DOI: 10.1159/000475982.
- 32. Sakr Y., Burgett U., Nacul F.E. [et al.]. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? // Crit. Care Med. 2008. N 36. P. 2014–2022. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817b86e3.
- 33. Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care // Shock. 2013. Vol. 40, N 5. P. 358–365. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6.
- 34. Sanchez-Carbayo M. Antibody arrays: technical considerations and clinical applications in cancer // Clin. Chem. 2006. Vol. 52, N 9. P. 1651–1659. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059592.
- 35. Schrijver I.T., Kemperman H., de Lange D.W. [et al.]. Myeloperoxidase can differentiate between sepsis and non-infectious SIRS and predicts mortality in intensive care patients with SIRS // Int. Care Med. Exp. 2017. N 5. P. 43. DOI: 10.1186/s40635-017-0157-y.
- 36. Schulte W., Bernhagen J., Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets An Updated View // Mediators Inflamm. 2013. N 2013. P. 1659–1674. DOI: 10.1155/2013/165974.
- 37. Seo M.H., Choa M., Park I. [et al.]. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and

Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department // Yonsei Med. J. 2016. Vol. 57, N 6. P. 1361–1369. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361.

- 38. Sheldon I.M. Detection of Pathogens in Blood for Diagnosis of Sepsis and Beyond // EBio-Medicine. 2016. N 9. P. 13–14. DOI: 10.1016/j. ebiom.2016.06.030.
- 39. Singer M. [et al.]. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, N 8. P. 800–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- 40. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Hall M. [et al.]. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children //

Crit. Care. 2012. Vol. 16, N 5. P. 213. DOI: 10.1186/cc11847.

- 41. Wong H.R., Liu K.D., Kangelaris K.N. [et al.]. Performance of interleukin-27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults // J. Crit. Care. 2014. Vol. 29, N 5. P. 718–722. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.04.004.
- 42. Wu C.-C., Lan H.-M., Chen K.F. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis // Ann. Int. Care. 2017. N 7. P. 91. DOI: 10.1186/s13613-017-0316-z.
- 43. Yaegashi Y., Shirakawa K., Imai S. [et al.]. Evaluation of a newly identified soluble CD 14 subtype as a marker for sepsis // J. Infect. Chemother. 2005. N 11. P. 234–238.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поступила 12.08.2018 г.

Для цитирования. Голобоков Г.С., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Лиознов Д.А. Современные лабораторные биомаркеры ожогового сепсиса // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 4. С. 59–67. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-59-67

Current laboratory biomarkers of burn sepsis

Golobokov G.S.¹, Zinoviev E.V.², Kostyakov D.V.², Lioznov D.A.¹

Smorodintsev Research Institute of Influenza (Prof. Popov Str., 15/17, Saint-Petersburg, 197376, Russia);
Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze (Budapeshtskaya Str., 3A, St. Petersburg, 192242, Russia)

Georgii Stanislavovich Golobokov – PhD Student, Research Associate, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Prof. Popov Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: llama228@yandex.ru;

Evgeniy Vladimirovich Zinoviev – Dr. Med. Sci. Prof., Leading Research Associate, Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze (Budapeshtskaya Str., 3A, St. Petersburg, 192242, Russia), e-mail: evz@ list.ru:

Denis Valerievich Kostyakov – PhD Med. Sci., Research Associate, Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze (Budapeshtskaya Str., 3A, St. Petersburg, 192242, Russia), e-mail: kosdv@list.ru;

Dmitry Anatolievich Lioznov – Dr. Med. Sci., Deputy Director for research, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Prof. Popov Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: dlioznov@yandex.ru.

Abstract

Relevance. Currently, there is no universally recognized standard method for diagnosis of sepsis in patients with burn injury, which causes many variations when recording septic conditions and also high mortality of such patients. Traditionally, patients in intensive care units are assessed using the clinical scales SOFA, APACHE II-IV or SAPS II-III. However, most of the known clinical scales cannot always be used to assess the severity of burn injuries. Therefore, unrecognized sepsis can lead to the multiple organ dysfunction syndrome that is the main cause of death in burn patients. The definition, systematization and standardization of new criteria for sepsis and predictors of its development can significantly improve the medical care for patients in this category and reduce the level of mortality.

Intention. To review the studies of burn sepsis biomarkers using publications from the National Center for Biotechnological Information and the Scientific Electronic Library (eLIBRARY) over 2003–2017.

Methodology. This article provides an overview of the most promising clinical and laboratory markers of sepsis with high predictive and diagnostic value that can be used to predict and assess the severity of burn injuries.

Results and their analysis. Over the past 15 years, many potential biomarkers of burn sepsis have been studied. The most promising of them are: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-27, presepsin, endotoxin of gram-positive bacteria, lipopolysaccharide-binding protein, soluble receptor of urokinase-type plasminogen activator, trigger receptor expressed on myeloid cells, and myeloperoxidase. The most topical current method for laboratory diagnostics of these biomarkers can be the enzyme-linked immunoassay in the biochip format.

Conclusion. Integrated and simultaneous measurements of the sepsis markers reviewed in this article within one study can be useful for diagnosing sepsis in severely burned patients in the future.

Keywords: burns, burn disease, syndrome of systemic inflammatory reaction, sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, sepsis diagnostics, clinical laboratory diagnostics, enzyme-linked immunoassay.

References

- 1. Alekseev A.A. Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi postradavshim ot ozhogov v Rossiiskoi Federatsii [Organization of medical care for victims with burns in the Russian Federation]. *Sbornik tezisov IX s"ezda travmatologov-ortopedov Rossii* [Proceedings of the IX Congress of Traumatology-Orthopedists of Russia]. Saratov. 2010. Pp. 15–16. (In Russ.)
- 2. Alekseev A.A., Krutikov M.G., Bobrovnikov A.E. Sepsis u obozhzhennykh: voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya [Sepsis in burned: issues of diagnosis, prevention and treatment.]. Sepsis v sovremennoi meditsine [Sepsis in modern medicine]: Scientific. Conf. Proceedings. Moskva. 2001. Vol. 3, N 3. Pp. 38–40. (In Russ.)
- 3. Vel'kov V.V. Presepsin novyi vysokoeffektivnyi biomarker sepsisa [Presepsin new highly effective sepsis biomarker]. *Kliniko-laboratornyi konsilium* [Clinical and laboratory consultation]. 2012. Vol. 42, N 2. Pp. 56–62. (In Russ.)
- 4. Vel'kov V.V. Presepsin effektivnyi biologicheskii marker dlya diagnostiki sepsisa i monitoringa sistemnykh infektsii [Presepsin effectiveness of the biological markers for the diagnosis of sepsis and monitoring of systemic infection]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical ecology. The science]. 2016. Vol. 64, N 1. Pp. 4–21. (In Russ.)
- 5. Okamura I., Tome R. Presepsin: novyi biomarker dlya prognozirovaniya i diagnostiki sepsisa [Pressepsin: a new biomarker for the prediction and diagnosis of sepsis]. *Laboratoriya* [Laboratory]. 2014. N 1. Pp. 9–10. (In Russ.)
- 6. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie [Sepsis: Classification, clinical-diagnostic concept and treatment]. Moskva. 2013. 360 p. (In Russ.)
- 7. Chen K.-F., Chaou Ch.-H., Jiang J.Y., Wu Ch.-Ch. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 4. Pp. 153–188. DOI: 10.1371/journal.pone.0153188.
- 8. De Campos E.V., Azevedo L.C., Park M.. Evolutive analysis of the SOFA score in critically ill massive burn patients during their stay in the ICU. *Crit Care*. 2015. N 19 (Suppl 2). Pp. 85. DOI: 10.1186/cc14714.
- 9. Donadello K., Scolletta S., Taccone F.S. [et al.]. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J. Crit. Care*. 2014. Vol. 29, N 1. Pp. 144–149. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.08.005.
- 10. Dupuy A.-M., Philippart F., Brun-Buisson Ch. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013. N 3. Pp. 22. DOI: 10.1186/2110-5820-3-22.
- 11. El-Maghraby S.M., Moneer M.M., El-Mahallawy H.A. [et al.]. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007. Vol. 29, N 3. Pp. 131–136.
- 12. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2013. Vol. 18, N 6. Pp. 891–897. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
- 13. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM*. 2012. N 23. Pp. 27–38. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
- 14. García-Villalba E., Cano-Sánchez A., Bernal-Morell E. [et al.]. Nomogram to predict a poor outcome in emergency patients with sepsis and at low risk of organ damage according to Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). *Emergencias*. 2017. Vol. 29, N 2. Pp. 81–86.
- 15. Gibot S., Bene M.C., Cravoisy A. [et al.]. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186, N 1. Pp. 65–71. DOI: 10.1164/rccm.201201-0037OC.
- 16. Greenhalgh D.G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma*. 2017. N 5. Pp. 23. DOI: 10.1186/s41038-017-0089-5.
- 17. Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Horton J.W. [et al.]. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns. *J. Burn. Care. Res.* 2007. Vol. 28, N 6. Pp. 776–790.
- 18. Jiyong J., Tiancha H., Wei C., Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2009. Vol. 35, N 4. Pp. 587–95. DOI: 10.1007/s00134-008-1333-z.
- 19. Koch A., Meesters M.I., Zacharowski K. [et al.]. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis. *Crit. Care.* 2013, N 17, Pp. 198, DOI: 10.1186/cc12892.
- 20. Lopez O.N., Cambiaso-Daniel J., Herndon D.N. [et al.]. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin. Risk Manag.* 2017. N 13. Pp. 1107–1117. DOI: 10.2147/TCRM.S119938.
- 21. Mann E.A., Baun M.M., Meininger J.C., Wade C.E. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. *Shock*. 2012. Vol. 37, N 1. Pp. 4–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318237d6bf.
- 22. Mann-Salinas E.A., Baun M.M., Wade C.E. [et al.]. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. *J. Burn Care Res.* 2013. Vol. 34, N 1. Pp. 31–43. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31826450b5.
- 23. Marshall J.C., Reinhart K. International Sepsis F. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37, N 7. Pp. 2290–2298. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc.
- 24. Orban C., Tomescu D. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2013. Vol. 108, N 3. Pp. 385–388.
 - 25. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. Crit. Care. 2010. Vol. 14, N 1. Pp. 15. DOI: 10.1186/cc8872.
- 26. Pileri D., AccardoPalombo A., D'Amelio L., Conte C. Concentrations of Cytokines il-6 and il-10 in Plasma of Burn Patients: Their Relationship to Sepsis and Outcome. *Ann Burns Fire Disasters*. 2008. Vol. 21, N 4. Pp. 182–185.
- 27. Prucha M., Herold I., Zazula R., Hyanek J. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care*. 2003. Vol. 7, N 6. Pp. 154–159. DOI: 10.1186/cc2386.
- 29. Rhodes A., Evans L.E., Dellinger R.P. [et al.]. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Int. Care Med.* 2017. Vol. 43, N 3. Pp. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

- 30. Romaschin A.D., Klein D.J., Marshall J.C. Bench-to-bedside review: clinical experience with the endotoxin activity assay. *Crit. Care*. 2012. Vol. 16, N 6. Pp. 248. DOI: 10.1186/cc11495.
- 31. Romaschin A.D., Obiezu-Forster C.V., Shoji H. Klein D.J. Novel Insights into the Direct Removal of Endotoxin by Polymyxin B Hemoperfusion. *Blood Purification*. 2017. Vol. 44, N 3. DOI: 10.1159/000475982.
- 32. Sakr Y., Burgett U., Nacul F.E. [et al.]. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit. Care Med.* 2008. N 36. Pp. 2014–2022. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817b86e3.
- 33. Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013. Vol. 40, N 5. Pp. 358–365. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6.
- 34. Sanchez-Carbayo M. Antibody arrays: technical considerations and clinical applications in cancer. *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52, N 9. Pp. 1651–1659. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059592.
- 35. Schrijver I.T., Kemperman H., de Lange D.W. [et al.]. Myeloperoxidase can differentiate between sepsis and non-infectious SIRS and predicts mortality in intensive care patients with SIRS. *Int. Care Med Exp.* 2017. N 5. Pp. 43. DOI: 10.1186/s40635-017-0157-y.
- 36. Schulte W., Bernhagen J., Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets An Updated View. *Mediators Inflamm*. 2013. N 2013. Pp. 1659–1674. DOI: 10.1155/2013/165974.
- 37. Seo M.H., Choa M., Park I. [et al.]. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med. J.* 2016. Vol. 57, N 6. Pp. 1361–1369. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361.
- 38. Sheldon I.M. Detection of Pathogens in Blood for Diagnosis of Sepsis and Beyond. *EBioMedicine*. 2016. N 9. Pp. 13–14. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.030.
- 39. Singer M. [et al.]. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 8. Pp. 800–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- 40. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Hall M. [et al.]. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Crit. Care.* 2012. Vol. 16, N 5. Pp. 213. DOI: 10.1186/cc11847.
- 41. Wong H.R., Liu K.D., Kangelaris K.N. [et al.]. Performance of interleukin-27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults. *J. Crit. Care*. 2014. Vol. 29, N 5. Pp. 718–722. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.04.004.
- 42. Wu C.-C., Lan H.-M., Chen K.F. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein; a systematic review and meta-analysis. *Ann Int. Care*, 2017, N.7, Pp. 91, DOI: 10.1186/s13613-017-0316-z.
- 43. Yaegashi Y., Shirakawa K., Imai S. [et al.]. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005. N 11. Pp. 234–238.

Received 12.08.2018

For citing: Golobokov G.S., Zinoviev E.V., Kostyakov D.V., Lioznov D.A. Sovremennye laboratornye biomarkery ozhogovogo sepsisa. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 4. Pp. 59–67. (In Russ.)

Golobokov G.S., Zinoviev E.V., Kostyakov D.V., Lioznov D.A. Current laboratory biomarkers of burn sepsis. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 4. Pp. 59–67. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-59-67



Вышла в свет книга



Котенко П.К., Шевцов В.И. Основы обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях [Электронный ресурс] : учебно-методическое пособие. СПб. : Hayкоемкие технологии, 2018. 136 c. URL:http://publishing.intelgr.com/archive/security-provision-s.pdf

SBN 978-5-6040965-0-5

Изложены вопросы идентификации опасных и вредных факторов в системе «человек – среда обитания», предупреждения воздействия негативных факторов на организм человека, основ ликвидации последствий их воздействия на организм в бытовой, производственной среде в мирное время и в случае возникновения чрезвычайных ситуаций.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучения медицинского персонала МЧС России по программам дополнительного профессионального образования с применением электронных и дистанционных образовательных технологий, а также для подготовки научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации, способных самостоятельно ставить и решать научные задачи и проблемы образования, обеспечения безопасности населения и территорий в чрезвычайных ситуациях.