

ДИНАМИКА ЛИПОПОЛИСАХАРИДСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА И ЛАКТАТА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ

И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова, О. В. Петухова, Ю. А. Жевлакова

Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров, Ленинск-Кузнецкий, Россия
652509, Кемеровская область, г. Ленинск-Кузнецкий, 7-й Микрорайон, д. 9, Россия

Time Course of Changes in Lipopolysaccharide-Binding Protein and Lactate in the Blood of Patients with Polytrauma

I. M. Ustyantseva, O. I. Khokhlova, O. V. Petukhova, Yu. A. Zhevlakova

Research and Clinical Center for Miners' Health Care, Leninsk-Kuznetsky, Russia
9, Seventh Microdistrict, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo Region 652509, Russia

Цель исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость уровней липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) и лактата в крови пациентов с политравмой в критическом состоянии. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов обследования пострадавших с политравмой в критическом состоянии, которые ретроспективно были классифицированы в соответствии с критериями АССП/SCCM (1992 г.): SIRS ($n=18$), локальная инфекция ($n=36$), сепсис ($n=27$), тяжелый сепсис ($n=12$) и септический шок ($n=6$). Случай считали инфекцией при установлении источника инфекции и его микробиологическом подтверждении. Содержание ЛПС-СП в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE ONE» (США), лактата в цельной венозной крови — на анализаторе «Roche Omni S» (Германия). **Результаты.** У 81% пациентов с политравмой к 5–7 суткам отмечается развитие инфекционных осложнений; у 45% к 8–10 суткам диагностируется сепсис, тяжелое течение которого характеризуется присоединением полирезистентной грамотрицательной микрофлоры. Установлено раннее увеличение концентрации и частоты встречаемости диагностических уровней липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) в сыворотке крови у пациентов с политравмой до микробиологического подтверждения инфицирования. Показана сильная прямая корреляционная связь между уровнями лактата и ЛПС-СП. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости ЛПС-СП и лактата и о возможности использования этих показателей в качестве ранних маркеров гнойно-септических осложнений. **Ключевые слова:** политравма, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, липополисахаридсвязывающий протеин, лактат.

Objective: to estimate the clinical and prognostic value of the blood levels of lipopolysaccharide-binding protein (LPS-BP) and lactate in critically ill polytrauma patients. **Subjects and methods.** An analysis was made of the results of an examination in critically ill polytrauma victims who were retrospectively classified in accordance with the 1992 ACCP/SCCM criteria: systemic inflammatory response syndrome ($n=18$), local infection ($n=36$), sepsis ($n=27$), severe sepsis ($n=12$), and septic shock ($n=6$). A case was regarded as infection when the source of the latter was established and it was microbiologically verified. The investigators determined serum LPS-BP levels by an immunochemiluminescence analyzer (IMMULITE ONE, USA) and venous whole blood lactate concentrations by a Roche Omni S analyzer (Germany). **Results.** The development of infectious complications was noted in 81% of the polytrauma patients by days 5–7; by days 8–10, 45% were diagnosed as having sepsis whose severe course was characterized by the addition of polyresistant gram-negative microorganisms. An early increase in the concentration and frequency of diagnostic levels of serum LPS-BP was ascertained in the polytrauma patients before infection was microbiologically verified. There was a strong direct correlation between lactate and LPS-BP levels. **Conclusion.** The findings suggest that LPS-BP and lactate are of diagnostic and prognostic value and may be used as early markers of pyoseptic complications. **Key words:** polytrauma, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, lipopolysaccharide-binding protein, lactate.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-5-18-26

Введение

Одной из основных причин летальности у пострадавших в критическом состоянии, перенесших шок и кровопотерю, являются инфекционные осложнения [1–4].

Адрес для корреспонденции:

Устьянцева Ирина Марковна
E-mail: irmaust@gnkc.kuzbass.net

Introduction

Infection complications are one of the main causes of mortality in critically ill patients after shock and blood loss [1–4]. The common infectious agent is the opportunistic

Correspondence to:

Ustyantseva Irina Markovna
E-mail: irmaust@gnkc.kuzbass.net

При этом часто возбудителем инфекций является условно-патогенная грамположительная и/или грамотрицательная микрофлора [4–6]. В случае массивной бактериальной контаминации или неэффективности локального ответа происходит диссеминация инфекции, что клинически манифестирует развитием генерализованного внутрисосудистого воспаления — системного воспалительного ответа (ССВО или SIR) [7].

В настоящее время многие исследователи и практические врачи при диагностике SIR придерживаются определений и критериев, предложенных Bone R.C. в 1992 г. [8] и одобренных на Согласительной конференции торакальных хирургов и специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) [9]. Концепция Bone R.C. неоднократно подвергалась пересмотру, однако принципиальных изменений она не претерпела. В феврале 2013 была опубликована усовершенствованная (третья) редакция клинических рекомендаций Surviving Sepsis Campaign (SSC12) [10]. В 2012 году при очередном пересмотре определений сепсиса SSC был дополнен перечень признаков, симптомов и лабораторных показателей (С-реактивный белок, прокальцитонин, глюкоза, лактат), свидетельствующих о возможном наличии сепсиса [10]. Однако предложенные биомаркеры сепсиса неспецифичны. Например, прокальцитонин может повышаться вне инфекции при массивной гибели клеток, в частности, вследствие тяжелой травмы [11], что делает проблематичным его использование для ранней диагностики сепсиса при политравме и обуславливает интерес к поиску других маркеров.

Ранее нами была изучена возможность использования оригинальных критериев Bone R. C. (1992) для диагностики сепсиса у пациентов с политравмой [12]. Было показано, что количество признаков SIRS имеет важное прогностическое значение в развитии инфекции, клинического исхода и продолжительности лечения пациентов в критическом состоянии. При этом была установлена высокая роль штаммов грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры в развитии инфекционных осложнений. Свое действие на макроорганизм грамотрицательная микрофлора проявляет через компонент наружной мембраны — липополисахарид, связывающийся в крови со специфическим белком (липополисахаридсвязывающим протеином — ЛПС-СП), вырабатываемым как реактант острой фазы в ответ на появление липополисахарида в крови, и по его уровню можно судить об интенсивности бактериальной контаминации.

В критериях сепсиса пересмотра 2001 г. в качестве показателя тканевой гипоперфузии предлагается повышенный уровень лактата. Некоторые авторы рассматривают данный метаболит как показатель воспаления [13] или метаболического стресса [14]. Мониторинг лактата крови широко используется в клинической практике, но его диагностическая ценность у критических больных до конца не определена [15].

Приведенные данные обусловили цель исследования: оценить клиническую и прогностическую зна-

gram-positive and/or gram-negative microflora [4–6]. Infection dissemination occurs in case of massive bacterial contamination or non-effective local response that testifies clinical manifestation of development of generalized intravascular inflammation — systemic inflammatory response (SIR) [7].

Currently during diagnostics of septic complications many researchers and physicians adhere to definitions and criteria, which have been offered by Bone R. C. in 1992 [8] and approved at the consensus conference of American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) [9]. The conception by Bone R. C. was revised once and again, however, without any fundamental changes. In 2001 with the next revision of sepsis definitions the list of signs, symptoms and laboratory values (C-reactive protein, procalcitonin, glucose, lactate), which indicates a possible diagnosis of sepsis, was updated [10]. However, the offered sepsis biomarkers are non-specific. For example, procalcitonin can be increased during massive cell death without infection, particularly after severe injury [11] that results in problems with its use for early diagnostics of sepsis in polytrauma and determination of interest for searching of other markers.

Previously we studied the opportunity for using the original criteria by Bone R. C. (1992) for diagnostics of sepsis in patients with polytrauma [12]. It was shown that the number of SIRS signs has important predictive value for an infection development, clinical outcome and duration of treatment of critically ill patients. The significant role of gram-negative opportunistic pathogenic microflora in development of infectious complications was established. Gram-negative microflora affects a macroorganism through the outer membrane component — lipopolysaccharide binds to the specific protein in the blood (lipopolysaccharide binding protein, LBP), which releases as acute phase reactant in response to appearance of lipopolysaccharide in the blood; by measuring its level, one can estimate a bacterial contamination intensity.

In the revised criteria from 2001 increased lactate level is proposed as tissue hypoperfusion index. Some authors consider this metabolite as index of inflammation [13] or metabolic stress [14]. Blood lactate monitoring is widely used in clinical practice, but its diagnostic value in critically ill patients has not been fully defined [15].

The described data conditioned the objective of the study: to assess the clinical and predictive value of LBP levels and blood lactate in critically ill patients with polytrauma.

Materials and Methods

99 critically ill patients with polytrauma as result of road traffic accidents were examined in clinical conditions: 64 men and 35 women, age of 25–55 (Table 1). The patients were admitted during 2 hours after trauma with traumatic shock of II–III degree (severity degree according to APACHE III > 80), with assumed blood loss of 1200–2500 ml (20–50% of circulating blood volume [CBV]). The individual assessment of blood loss degree was carried out according to the sum of external and cavity blood loss, with consideration of approximate blood loss in case of fractures.

Trauma. Blood loss

Таблица 1. Характеристика пострадавших
Table 1. Characteristics of patients

Indicators	Value of indicators
Mean age, years ¹	42.2±2.23
Gender: male/female, abs.	64 / 35
Types of injuries, abs.	
Concomitant trauma, abs. (%)	56 (56.6%)
Multiple skeletal trauma, abs. (%)	43 (43.4%)
Injury severity:	
ISS, points ¹	46.3±2.21
Severity of state on admission:	
APACHE III, points ¹	80.9±12.10
SAPS II, points ¹	36.5±17.10
SOFA, points ¹	6.6±0.44
Length of stay in ICU, days ¹	12.6±4.30
Duration of artificial lung ventilation, days ¹	8.4±0.91

Note (примечание). ¹ — mean ± error of the mean (среднее арифметическое значение ± ошибка среднего); Indicators — показатели; Value of indicators — значения показателей; Mean age, year — средний возраст, годы; abs. — абсолютное количество; Gender: male/female — пол: мужчины/женщины; Types of injuries — тип повреждения; Concomitant trauma — сочетанная травма; Multiple skeletal trauma — множественная скелетная травма. Injury severity — тяжесть травмы; Severity of state on admission — тяжесть состояния при поступлении; points — баллы; Length of stay in ICU, days — продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, дни; Duration of artificial lung ventilation, days — длительность искусственной вентиляции легких, дни. APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health) — шкала оценки развития острых и хронических расстройств здоровья (Knaus W., 1985); SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score) — новая упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (Le Gall J. R. et al., 1993; Lemeshow S., Saulnier F., 1994); SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — шкала динамической оценки органной недостаточности (Vincent JL et al., 1996); ISS (Injury Severity Score) — шкала тяжести травмы (Baker S.P., O'Neill B., Haddon W., Long W.B., 1974).

чимось уровней ЛПС-СП и лактата в крови у пациентов с политравмой в критическом состоянии.

Материал и методы

В клинических условиях было обследовано 99 пострадавших в результате дорожно-транспортного происшествия больных с политравмой в критическом состоянии, в том числе 64 мужчины и 35 женщин в возрасте от 25 до 55 лет (табл. 1). Пострадавшие были доставлены в течение 2-х часов с момента травмы с травматическим шоком II–III степени (степень тяжести по шкале APACHE-III > 80 баллов), с предполагаемой кровопотерей 1200–2500 мл (20–50% объема циркулирующей крови (ОЦК)). Индивидуальная оценка величины кровопотери проводилась по сумме наружной и полостной кровопотери с учетом ориентировочной кровопотери при переломах. Критерии включения пострадавших в программу исследования: возраст от 16 до 65 лет, наличие тяжелых множественных или сочетанных повреждений, тяжесть травмы по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score [16]) более 30 баллов, объем предполагаемой кровопотери более 20% ОЦК. Критерии исключения из исследования: тяжелая черепно-мозговая и/или абдоминальная травма, хронические заболевания в стадии обострения. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей в возрасте 20–50 лет.

Программа исследования была реализована с применением микробиологических и лабораторных методов исследования на 1–3-и, 5–7-е, 8–10-е, 11–14-е, 17–21-е сутки после поступления пациентов в отделение реанимации. Данные о микробиологических и клинических инфекциях, применении антибиотиков фиксировались ежедневно.

Для выявления бактериального инфицирования производили посев различных биоматериалов (кровь, моча, мокрота и др.) на среды согласно действующему приказу №535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. Идентификация микроорганизмов проводилась на бактериологическом анализаторе iEMS

The inclusion criteria of the patients into the study program: age of 16–65, severe multiple or concomitant injuries, ISS (Injury Severity Score [16]) >30, approximate blood loss >20% of CBV. The control group included 15 apparently healthy individuals at the age of 20–50 years. The exclusion criteria included severe traumatic brain and/or abdominal injury, chronic diseases in acute stage.

The study program was realized using the microbiologic and laboratory examination methods at 1–3, 5–7, 8–10, 11–14 and 17–21 days after admission to the intensive care unit. The information about microbiologic, clinical infections and use of antibiotics was collected daily. A case was considered as infection if infection source was confirmed and microbiologic validation was received.

For examination of bacterial contamination the inoculation of different biomaterials (blood, urine, sputum etc.) to the medium developed according to the valid Order #534 by the Ministry of Public Health of the USSR from 22.04.1985 was performed. The bacteria identification was performed with the bacteriologic analyzer iEMS Reader MF (Labsystems, Finland) using the LA Chema multimicrotests (Czech Republic). The content of lipopolysaccharide binding protein (LBP) in blood serum was estimated with the IMMULITE ONE immunochemiluminiscent analyzer using the DPC reagents (USA). The levels of lactate in venous blood were measured by the analyzer of critical states (Roche Omni S, Germany).

At the end of follow up period (day 21) all patients were retrospectively divided into the groups depending on maximal manifestations of SIRS, which were assessed in concordance with the criteria of the consensus conference ACCP/SCCM [9]: SIRS ($n=18$), local infection ($n=36$), sepsis ($n=27$), severe sepsis ($n=12$), septic shock ($n=6$). The classification was performed in retrospective blinding order by two physicians who did not participate in treatment of the patients. SIRS was diagnosed in case of presence of more than one of the following symptoms: body temperature <36.0°C or >38°C; respiratory rate >20 per minute

Reader MF («Labsystems», Финляндия) с помощью мультимикротестов «La Chema» (Чехия). Содержание липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE ONE» (США) с использованием реагентов фирмы DPC (США). Уровень лактата в цельной венозной крови определяли на анализаторе критических состояний «Roche Omni S» (Германия).

К концу наблюдения (21 сутки) все пациенты ретроспективно были распределены по группам в зависимости от максимального проявления ССВО, которые выявляли в соответствии с критериями Согласительной конференции АССР/SCCM [9]: SIRS ($n=18$), локальная инфекция ($n=36$), сепсис ($n=27$), тяжелый сепсис ($n=12$), септический шок ($n=6$). Классификация была проведена ретроспективно двумя врачами, не принимавшими участия в лечении больных. SIRS диагностировали при наличии более чем одного из перечисленных симптомов: 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 /мл или >12000 /мл или более 10% незрелых форм. Случай считали инфекцией при установлении источника инфекции и его микробиологическом подтверждении, а также при обнаружении микроорганизмов в стерильных в норме тканях. При наличии подозреваемой или подтвержденной инфекции, сопровождаемой как минимум двумя из критериев SIRS, диагностировали сепсис, в случае обнаружения при этом признаков острой дисфункции одной или многих органических систем — тяжелый сепсис. Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии, классифицировали как септический шок.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 20». Количественные переменные представлены в виде Me ($LQ-UQ$), где Me — медиана, ($LQ-UQ$) — интерквартильный разброс ($LQ - 25\%$, $UQ - 75\%$ квантили). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. При сравнении нескольких независимых групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Различия между связанными группами выявляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа Фридмана. При обнаружении различий выполняли процедуру множественных сравнений Даннетта (используя в качестве группы сравнения либо группу SIRS (в первом случае), либо исходные данные (во втором случае)). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической информативности теста (уровня ЛПС-СП в сыворотке крови) анализировали рабочую характеристическую кривую (ROC-curve).

Результаты и обсуждение

Анализ выраженности клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа у 83,8% пострадавших с политравмой при поступлении и в последующие трое суток показал наличие двух-трех критериев SIRS (увеличенные частота дыхания и частота сердечных сокращений и лейкоцитоз). У 15,2% пациентов наблюдались признаки острого респираторного дистресс-синдрома. При этом клинических признаков инфицирования не отмечалось. Бактериологическое исследование различных биоматериалов в этот период также не выявило роста микрофлоры. К 5–7-м суткам у 81 пациента наблюдались признаки присоединения инфекции в виде воспаления мочевыводящих путей ($n=22$), органов дыхания (бронхиты, пневмония) ($n=50$), нагно-

or $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg; heart rate > 90 beats per minute; leukocyte count < 4000 /ml or > 12000 /ml or $> 10\%$ of immature forms. A case was considered as infection, if infection source was found and microbiologic confirmation presented, and in case of identification of microorganisms in normally sterile tissues. In presence of suspected or confirmed infection associated with at least two SIRS criteria sepsis was diagnosed, and in the case of identification of signs of acute dysfunction of one or multiple systems the diagnosis of severe sepsis was made. Severe sepsis with signs of tissue or organ hypoperfusion and arterial hypotonia persistent after infusion therapy and requiring catecholamines was classified as septic shock.

The statistical preparation of the data was performed using IBM SPSS Statistics 20. The quantitative variables were presented as Me ($LQ-UQ$), when Me — median, ($LQ-UQ$) — interquartile range ($LQ - 25\%$, $UQ - 75\%$ quartiles). The qualitative characteristics were presented as absolute and relative (%) values. Comparing several independent groups according to quantitative characteristics, the non-parametric Kruskal-Wallis test was used. Differences between the groups were identified using Friedman one-way analysis of variance. If differences were identified post-hoc analysis by Dunn was performed, in which the comparison group was SIRS (in the first case) or the basic group (in the second case). Differences were considered as statistically significant at $P < 0.05$.

For estimation of diagnostic informative value of the test (for blood serum LBP), the ROC-curve was generated and analyzed.

Results and Discussion

The analysis of expression of clinical manifestations of systemic inflammatory response syndrome showed the presence of 2–3 SIRS signs (increased respiration and heart rate, leukocytosis) in 83.8% of patients with polytrauma on admission and during the following 3 days. 15.2% of the patients had signs of acute respiratory distress syndrome. There were no clinical signs of infection. The bacteriologic examination of different biomaterials did not find any microflora growth during this period. At 5–7 days 81 patients had infection overlay in view of inflammation of urinary tract ($n=22$) and respiratory organs (bronchitis, pneumonia) ($n=50$), accompanying with microflora identification in a diagnostically significant titer. Microorganisms were identified both in view of pure cultures (34%) and in associations (66%). Moreover, the patients with local infection and generalized infectious process had gram-positive and gram-negative microflora with equal frequency of isolation rate (table 2). At 8–10 days in patients with local infection the inoculations of different biomaterials did not find microflora growth, but in patients with sepsis the positive results with prevailing gram-negative bacteria were noted in 100% of the cases. During ICU stay severe course of sepsis was characterized by gradual replacement of antibiotics-sensitive microflora for intra-hospital multiple resistant one: gram-negative *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., extended spectrum beta lactamases and gram-positive *Klebsiella pneumoniae* strains, in association with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) that corresponds to data from other studies [1, 5, 17–19].

On days 17 — the microflora growth was noticed only in the patients with septic shock, 100% of which were represented by microbial associations of *P. aeruginosa* and

Таблица 2. Количество положительных высевов (абс.) у пациентов с политравмой в различные сроки наблюдения в зависимости от тяжести сепсиса**Table 2. The number of positive inoculations (abs.) in patients with polytrauma in different terms of observation and in dependance on severity of sepsis**

Microorganisms	The number of positive inoculations in the groups on the days of follow up							
	SIR (n=18)	local infection (n=36)	sepsis (n=27)	severe sepsis (n=12)		septic shock (n=6)		
	5-7	5-7	5-7	8-10	5-7	8-10	5-7	8-10
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	12	—	—	—	—	—	—
<i>Escherichia coli</i>	—	11	6	6	2	1	—	—
<i>Streptococcus pyogenes</i>	—	8	—	—	—	—	—	—
<i>Streptococcus milleri</i>	—	2	—	—	—	—	—	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	15	6	6	2	2	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	—	6	6	3	3	2	3
<i>Acinetobacter species</i>	—	6	6	12	2	5	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	—	—	6	1	2	2	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	9	3	3	2	2	1	2
<i>Candida albicans</i>	—	—	—	—	—	1	—	—

Note (примечание). Here and in Table 3 (здесь и в табл. 3): Microorganisms — микроорганизмы; SIR — systemic inflammatory response (системный воспалительный ответ); Local infection — локальная инфекция; Sepsis — сепсис; Severe sepsis — тяжелый сепсис; Septic shock — септический шок; The number of positive inoculations in the groups on the days of follow up — количество положительных высевов в группах на день посева; *Enterococcus faecalis* — фекальный энтерококк; *Escherichia coli* — кишечная палочка; *Streptococcus pyogenes* — пиогенный стрептококк; *Streptococcus milleri* — бета-гемолитический стрептококк; *Staphylococcus epidermidis* — стафилококк эпидермальный; *Staphylococcus aureus* — стафилококк золотистый; *Acinetobacter species* — виды ацинетобактеров; *Pseudomonas aeruginosa* — синегнойная палочка; *Klebsiella pneumoniae* — грамотрицательная палочка, вызывающая пневмонию (палочка Фридлендера); *Candida albicans* — грибы кандиды.

ния ран ($n=9$), что сопровождалось выявлением микрофлоры в диагностически значимом титре. Микроорганизмы обнаруживались как в виде монокультур (34%), так и в составе ассоциаций (66%). Причем у пациентов как с локальной инфекцией, так и с генерализованным инфекционным процессом, выявлялась и грамположительная, и грамотрицательная микрофлора с равной частотой встречаемости (табл. 2). На 8–10 сутки у пациентов с локальной инфекцией посева различных биоматериалов не выявили роста микрофлоры, в то время как у больных с сепсисом в 100% случаев отмечались положительные результаты с превалированием грамотрицательных бактерий. Тяжелое течение сепсиса по мере нахождения пострадавших в ОРИТ характеризовалось постепенным замещением чувствительной к антибиотикам микрофлоры на внутрибольничную полирезистентную: грамотрицательные *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., БЛРС (β -лактамазы расширенного спектра действия) и положительные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, в ассоциации с метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), что согласуется с данными других исследователей [1, 5, 17–19].

На 17–21-е сутки рост микрофлоры отмечался только в группе больных с септическим шоком, в 100% случаев в виде микробных ассоциаций (*P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в 66,6% случаев в ассоциации с *K.pneumoniae*, в 33,4% — с MRSA).

Результаты исследования ЛПС-СП показали значительное его повышение уже в первые трое суток наблюдения относительно значений, полученных у здоровых лиц (19,5–23,2 мкг/мл), что может свидетельствовать о транслокации эндогенной микрофлоры вследствие тяжелой травмы (табл. 3). В последующие сроки наблюдения в группе SIRS уровень

Acinetobacter spp.; ассоциации с *K.pneumonia* occurred in 66%, with MRSA — 33.4%.

The results of examination of LBP showed its significant increase during the first 3 days of the follow-up compared to healthy individuals (22.0 [19.5–23.2] mcg/ml) that testifies endogenous microflora translocation as a result of severe injury (Table 3). During the follow-up period, the levels of LBP decreased gradually in the SIRS group. In the group with local infections the decrease of serum LBP levels was noticed starting from days 11–14, while the groups of septic patients did not show significant changes in LBP levels that were likely associated with continuing bacterial aggression [3].

The higher levels of LBP in the patients of the septic groups could be conditioned by both massive translocation of endogenous microflora and secondary infection overlay [3]. This probably reflects excessive lipopolysaccharide stimulation of monocytes/macrophages with bacteria. Later it could result in disorders of autoregulatory mechanisms that favored the generalization of infectious process [20].

It is known that LBP of gram-negative bacteria induces release of proinflammatory cytokines by monocytes, macrophages and neutrophils, and the action of proinflammatory cytokines is characterized by the common signs of intoxication including fever, disorders of hemodynamics, hemostasis and further by dysfunction and insufficiency of internal organs (multiorgan deficiency).

Role of LPS in bacterial suppression of the immune system functions is known. However, LBP can initiate multiple protective mechanisms in the macroorganism, which become pathologic in the case of their excessiveness and might result in endotoxic shock [21]. The proinflammatory effect of plasma LBP is conditioned by modulating bioactivity of LPS. It is provided by means of formation of

Таблица 3. Динамика содержания лактата (ммоль/л) и ЛПС-СП (мкг/мл) в крови у пострадавших с политравмой
Table 3. Dynamics of levels of lactate (mmol/l) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) (mcg/ml) in blood of patients with polytrauma

Days	Indicators	Value of indicators in the groups				
		SIR (n=18)	local infection (n=36)	sepsis (n=27)	severe sepsis (n=12)	septic shock (n=6)
1–3	LBP	150 (130–167)	219 (219–378)*	386 (246–448)#	451.5 (385–474)#	1042 (817–2242)#
	Lactate	2.0 (1.82–2.20)	1.8 (1.74–2.07)	2.0 (1.70–2.25)	1.8 (1.71–2.33)	2.0 (1.95–2.32)
5–7	LBP	100 (90–110)*	260.5 (210–423)#	400 (380–446)#	435.5 (395–475)#	854 (817–1000)#
	Lactate	1.1 (0.91–1.38)*	1.4 (1.18–1.65)*	2.5 (2.37–2.87)*#	3.1 (2.91–3.53)**	6.0 (4.30–7.25)**
11–14	LBP	50 (48–53)*	55 (45–63)*	300 (210–500)#	385 (366–405)#	766 (665–1571)#
17–21	LBP	35 (33–40)*	35 (33–39)*	310 (305–390)#	333 (333–470)#	488 (450–560)**

Note (примечание). Data are presented as median (25; 75 percentile) (данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей). Days – дни; Value of indicators in the groups – значения показателей в группах; LBP – lipopolysaccharide binding protein (липополисахаридсвязывающий протеин (ЛПС-СП)); Lactate – лактат. * – statistically significant differences compared to day 1 (статистически значимые различия в сравнении с 1 сутками); # – $p < 0.001$ statistically significant differences compared to SIR group (статистически значимые различия в сравнении с группой SIR).

ЛПС-СП постепенно снижался. В группе с локальной инфекцией уменьшение сыровоточной концентрации ЛПС-СП отмечалось с 11–14 суток, в то время как у больных септических групп существенной динамики уровня ЛПС-СП не происходило, что, по-видимому, было связано с продолжающейся бактериальной агрессией [3].

Более высокие концентрации ЛПС-СП у пострадавших септических групп могли быть обусловлены как массивной транслокацией эндогенной микрофлоры, так и присоединением вторичной инфекции [3] и, вероятно, отражают избыточную стимуляцию липополисахаридом бактерий клеток моноцитарно-макрофагального звена. В дальнейшем это могло привести к срыву ауторегуляторных механизмов и способствовать генерализации инфекционного процесса [20]. Так, известно, что ЛПС грамотрицательных бактерий индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов, действие которых проявляется типичными признаками интоксикации в виде лихорадки, нарушения гемодинамики, гемостаза, а в последующем – дисфункцией и недостаточностью со стороны внутренних органов. Известна также роль ЛПС в подавлении бактериями функций иммунной системы. Но и ЛПС-СП способен вызывать в макроорганизме многочисленные защитные реакции, которые при своей избыточности приобретают патологический характер и могут привести к эндотоксическому шоку [21]. Провоспалительный эффект ЛПС-СП плазмы обусловлен модулированием биоактивности ЛПС. Это обеспечивается за счет образования комплексов ЛПС-СП-ЛПС и передачи их другим связывающим ЛПС белкам.

Поскольку у пострадавших с политравмой в критическом состоянии с 1–3-х суток наблюдения выявлена гиперпродукция ЛПС-СП, выраженность которой связана с тяжестью развивающегося сепсиса, была оценена возможность использования данного показателя в качестве раннего маркера сепсиса. Для этого была построена рабочая характеристическая кривая, отражающая отношение правдоподобия для

LBP-LPS complexes and their transfer to other binding LPS proteins.

Whereas in the critically ill patients with polytrauma the hyperproduction of LBP was identified on days 1–3, its expression is related to severity of developing sepsis, and the possibility of using this index as an early sepsis biomarker was considered. With this purpose the ROC analysis was performed to estimate the likelihood ratio for the positive results of the test (Fig. 1). The ROC analysis allowed defining the threshold level of LBP (at days 1–3) for early prediction of sepsis; it was estimated as 237 g/ml. The sufficiently high diagnostic efficiency of this test for sepsis diagnostics was demonstrated: the area under the ROC curve was 0.867 (95% CI: 0.792–0.943). The diagnostic sensitivity of the cutoff level of LBP was 100%, the diagnostic specificity – 76%. The frequency of incidence of diagnostic levels of LBP in the blood serum was 100% in the patients of the septic groups at days 1–3 and days 5–7, whereas the fact of contamination with gram-negative microflora was confirmed only in 58% of the patients at days 5–7.

The examination of the blood lactate did not show statistically significant intergroup differences in the patients with polytrauma on admission (Table 2). Later the lactate level decreased in the blood of the patients of SIRS groups with local infection, whereas in groups with infection the levels increased and achieved the lactate-acidosis levels (>4 mmol/L) in the patients with septic shock. The obtained results demonstrate tissue hypoperfusion and severe alteration of energy production [22–24]. The strong direct correlation between the lactate levels and LBP was found (Spearman's rank correlation coefficient $r=0.76$, $P<0.001$) that suggests a possibility for using lactate as a candidate biomarker to assess severity of SIRS in patients with polytrauma.

Therefore, the critically ill patients with polytrauma showed hyperproduction of LBP from the first day after trauma, and level of this hyperproduction is related to severity of sepsis. The maximum increase of LBP levels in the serum in the patients with polytrauma was observed on days 1–3 and days 5–7 after trauma, whereas the microbiological examinations of different biomaterials provided the

положительных результатов теста (рис. 1). Анализ ROC-кривой позволил установить пороговое значение уровня ЛПС-СП (в 1–3 сутки) для раннего прогнозирования сепсиса — 237 мкг/мл. Показана достаточно высокая диагностическая эффективность данного теста для диагностики сепсиса: площадь под ROC-кривой составила 0,867 (95% ДИ: 0,792–0,943). Диагностическая чувствительность порогового значения ЛПС-СП составила 100%, диагностическая специфичность — 76%. Частота встречаемости диагностических уровней ЛПС-СП в сыворотке крови у пациентов септических групп на 1–3-е сутки и 5–7-е сутки составила 100%, тогда как только у 58% пациентов к 5–7-м суткам удалось подтвердить факт инфицирования грамотрицательной микрофлорой.

Исследование лактата в крови пострадавших с политравмой при поступлении в стационар статистически значимых различий между группами не выявило (табл. 2). В дальнейшем уровень лактата в крови пациентов групп SIRS и с локальной инфекцией снижался, в то время как в септических группах нарастал и достигал значений «лактат-ацидоза» (более 4,0 ммоль/л) у пациентов с септическим шоком. Полученные данные отражают выраженность тканевой гипоперфузии и тяжелых расстройств энергопродукции [22–24]. При этом была установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями лактата и ЛПС-СП, (коэффициент корреляции рангов Спирмена $p=0,76$, $p<0,001$), что свидетельствует о возможности использования лактата для оценки тяжести ССВО у пациентов с политравмой.

Таким образом, у пострадавших с политравмой в критическом состоянии с первых суток после травмы отмечается гиперпродукция ЛПС-СП, выраженность которой связана с тяжестью развивающегося сепсиса. Максимальное увеличение концентрации ЛПС-СП в сыворотке крови у пострадавших с политравмой наблюдается в 1–3-и и 5–7-е сутки после травмы, в то время как микробиологические исследования различных биоматериалов дают первые положительные результаты лишь на 5–7-е сутки у 58% явно инфицированных пациентов. Полученные данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости ЛПС-СП и о возможности его использования в качестве раннего маркера гнойно-септических осложнений. Мониторинг лактата при этом позволяет оценить тяжесть развившегося ССВО: увеличение его уровня относительно исходных значений свидетельствует о генерализации инфекционного процесса.

Заключение

1. Посттравматический период у 81% пациентов с политравмой в критическом состоянии сопровождается развитием инфекционных осложнений, у 45% к 8–10-м суткам диагностируется сепсис, тяжелое течение которого характеризуется постепенным присоединением полирезистентной условно-патогенной грамотри-

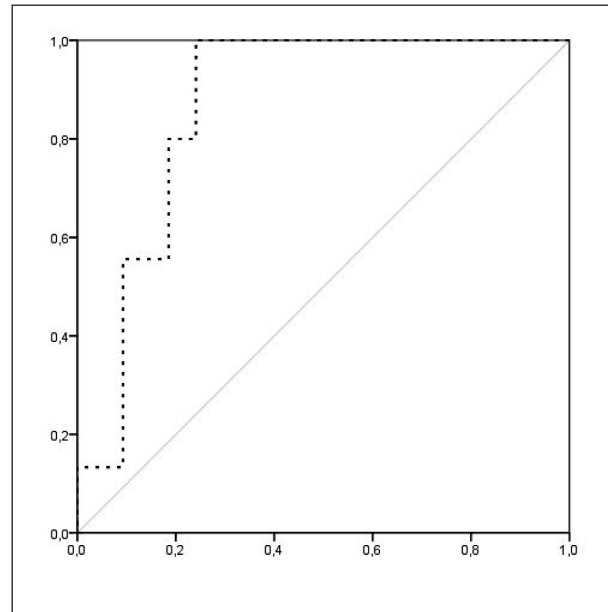


Рис. 1. Рабочая характеристическая кривая (ROC-curve) для липополисахаридсвязывающего белка (1–3 сутки) в качестве диагностического маркера сепсиса. Ось абсцисс (X) — специфичность; ось ординат (Y) — чувствительность. Fig. 1. ROC curve for lipopolysaccharide binding protein (1–3 days) as sepsis diagnostic marker. Abscissa axis (X) — specificity. Ordinate axis (Y): sensitivity.

first positive results only on dayst 5–7 in 58% of patients with suspected infection. The data testify diagnostic and predictive significance of determining the LBP level and a possibility of its use as an early candidate biomarker of purulent septic complications. It is suggested that the lactate monitoring allows evaluating the severity of developed SIRS: the increase of LBP level compared to the basic values provides an evidence of existent infection.

Conclusion

1. In 81% of the critically ill patients with polytrauma the posttraumatic period is accompanied by development of infectious complications, in 45% of cases sepsis is diagnosed on days 8–10, and its severe course is characterized by a gradual overlay of multiple resistant opportunistic gram-negative microflora (*Paeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in 66.6% of the cases in association with *K.pneumoniae*, in 33.4% in association with MRSA).

2. Hyperproduction of LBP in patients with polytrauma beginning from the first day of observation defines a possibility for employing its level in circulation for diagnosis and prediction of infection. The high diagnostic sensitivity (100%) of the cutoff level of LBP in the early terms after trauma (1–3 and 5–7 days) suggests its use as an early candidate biomarker for development of purulent septic complications conditioned by gram-negative microflora.

3. Increase of lactate level in blood in patients with polytrauma on days 5–7 after the admission and correlation with concentration of LBP in serum provide clear evidence of generalization of infectious process and might be employed as an additional diagnostic criteria of sepsis.

рицательной микрофлоры (*P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в 66,6% случаев в ассоциации с *K.pneumoniae*, в 33,4% — с MRSA).

2. Гиперпродукция ЛПС-СП у пострадавших с политравмой с первых суток наблюдения, соответствующая степени тяжести сепсиса, определяет возможность использования данного показателя с диагностической и прогностической целью.

3. Высокая диагностическая чувствительность (100%) порогового уровня ЛПС-СП в ранние сроки по-

сле травмы (1–3-е и 5–7-е сутки) позволяет использовать его в качестве раннего маркера развития гнойно-септических осложнений, обусловленных грамотрицательной микрофлорой.

4. Увеличение уровня лактата в крови к 5–7-м суткам у пациентов с политравмой, коррелирующее с содержанием ЛПС-СП в сыворотке крови, свидетельствует о генерализации воспалительного процесса и может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия сепсиса.

Литература

1. Boudierka M.A., Bouaggad A., Sahib A., Belabas H., Belbachir M., Abassi O. Epidemiologic and prognostic aspects of nosocomial bacteremia in the intensive care unit. *Tunis Med.* 2002; 80 (4): 188–192. PMID: 12416353
2. Erbay H., Yalcin A.N., Serin S., Turgut H., Tomatir E., Cetin B., Zencir M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish University hospital: a 2 year survey. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (9): 1482–1488. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1788-x>. PMID: 12898002
3. Агаджанян В.В. Септические осложнения при политравме. *Политравма.* 2006; 1: 9–17.
4. Кижяева Е.С., Закс И.О. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии. *Вестн. интенс. терапии.* 2004; 1: 14–18.
5. Diouf E., Diop A.K., Beye M.D., Kane O., Diop-Ndoye M., Boye C.S., Kall B. Acquired bacteraemia at the intensive care unit. *Dakar Med.* 2003; 48 (1): 34–40. PMID: 15776648
6. Csóka B., Németh Z.H., Mukhopadhyay P., Spolarics Z., Rajesh M., Federici S., Deitch E.A., Bátkai S., Pacher P., Haskó G. CB2 cannabinoid receptors contribute to bacterial invasion and mortality in polymicrobial sepsis. *PLoS One.* 2009; 4 (7): e6409. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006409>. PMID: 19641602
7. Rankin J.A. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin. Issues.* 2004; 15 (1): 3–17. <http://dx.doi.org/10.1097/00044067-200401000-00002>. PMID: 14767362
8. Bone R.C., Fisher C.J., Jr., Clemmer T.P., Slotman G.J., Metz C.A., Balk R.A. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit. Care Med.* 1989; 17 (5): 389–393. PMID: 2651003
9. American College of Chest Physicians/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. PMID: 1597042
10. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>. PMID: 23353941
11. Meisner M., Adina H., Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complication, and outcome during the intensive care unit course of multiple — trauma patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R1. PMID: 16356205
12. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Агаджанян В.В. Критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) в ранней диагностике сепсиса у больных с политравмой. *Политравма.* 2010; 1: 13–16.
13. Gutierrez G., Wulf M.E. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (10): 2420–2422. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000183003.65144.C7>. PMID: 16215407
14. Levy B., Gibot S., Franck P., Cravoisy A., Bollaert P.E. Relation between muscle Na+K+ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005; 365 (9462): 871–875. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71045-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71045-X). PMID: 15752531
15. Jansen T.C., van Bomel J., Woodward R., Mulder P.G., Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observation study. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (8): 2369–2374. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a0f919>. PMID: 19531949
16. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.* 1974; 14 (3): 187–196. PMID: 4814394
17. Chapman S.J., Iredell J.R. Gram-negative sepsis in the intensive care unit: avoiding the therapeutic failure. *Curr. Opin. Infect Dis.* 2008; 21

References

1. Boudierka M.A., Bouaggad A., Sahib A., Belabas H., Belbachir M., Abassi O. Epidemiologic and prognostic aspects of nosocomial bacteremia in the intensive care unit. *Tunis Med.* 2002; 80 (4): 188–192. PMID: 12416353
2. Erbay H., Yalcin A.N., Serin S., Turgut H., Tomatir E., Cetin B., Zencir M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish University hospital: a 2 year survey. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (9): 1482–1488. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1788-x>. PMID: 12898002
3. Agadzhanian V.V. Septicheskie oslozhneniya pri politravme. [Septic complications in polytrauma]. *Politrauma.* 2006; 1: 9–17. [In Russ.]
4. Kizhaeva E.S., Zaks I.O. Poliorgannaya nedostatochnost v intensivnoi terapii. [Multiple organ dysfunction in intensive care]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2004; 1: 14–18. [In Russ.]
5. Diouf E., Diop A.K., Beye M.D., Kane O., Diop-Ndoye M., Boye C.S., Kall B. Acquired bacteraemia at the intensive care unit. *Dakar Med.* 2003; 48 (1): 34–40. PMID: 15776648
6. Csóka B., Németh Z.H., Mukhopadhyay P., Spolarics Z., Rajesh M., Federici S., Deitch E.A., Bátkai S., Pacher P., Haskó G. CB2 cannabinoid receptors contribute to bacterial invasion and mortality in polymicrobial sepsis. *PLoS One.* 2009; 4 (7): e6409. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006409>. PMID: 19641602
7. Rankin J.A. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin. Issues.* 2004; 15 (1): 3–17. <http://dx.doi.org/10.1097/00044067-200401000-00002>. PMID: 14767362
8. Bone R.C., Fisher C.J., Jr., Clemmer T.P., Slotman G.J., Metz C.A., Balk R.A. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit. Care Med.* 1989; 17 (5): 389–393. PMID: 2651003
9. American College of Chest Physicians/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. PMID: 1597042
10. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>. PMID: 23353941
11. Meisner M., Adina H., Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complication, and outcome during the intensive care unit course of multiple — trauma patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R1. PMID: 16356205
12. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Petukhova O.V., Zhevlaikova Yu.A., Agadzhanian V.V. Kriterii sindroma sistemnogo vospalitelnogo otveta (SIRS) v rannei diagnostike sepsisa u bolnykh s politravmoi. [Criteria for systemic inflammatory response syndrome in the early diagnosis of sepsis in patients with polytrauma]. *Politrauma.* 2010; 1: 13–16. [In Russ.]
13. Gutierrez G., Wulf M.E. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (10): 2420–2422. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000183003.65144.C7>. PMID: 16215407
14. Levy B., Gibot S., Franck P., Cravoisy A., Bollaert P.E. Relation between muscle Na+K+ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005; 365 (9462): 871–875. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71045-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71045-X). PMID: 15752531
15. Jansen T.C., van Bomel J., Woodward R., Mulder P.G., Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observation study. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (8): 2369–2374. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a0f919>. PMID: 19531949
16. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.* 1974; 14 (3): 187–196. PMID: 4814394

Trauma. Blood loss

- (6): 604–609. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328319ea67>. PMID: 18978528
18. Thuong M., Arvaniti K., Ruimy R., de la Salmonière P., Scanvic-Hameg A., Lucet J.C., Régnier B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53 (4): 274–282. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1370>. PMID: 12660124
 19. Bertrand X., Thouvez M., Talon D., Boillot A., Capellier G., Floriot C., Hélias J.P. Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (8): 1263–1268. PMID: 11511937
 20. Авдеева М.Г., Шубин М.Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа. *Клин. лаб. диагностика.* 2003; 6: 3–9.
 21. Борисова Е.В. Роль структурных частей бактериального липополисахарида в его прямой иммуносупрессивной активности. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 1999; 2: 22–25. PMID: 10356729
 22. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J., Saneto R.P., Wolf N.I., Darin N., Cohen B.H. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics.* 2007; 120 (6): 1326–1333. PMID: 18055683
 23. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (2): 62–67.
 24. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 30–41.
 17. Chapman S.Jr., Iredell J.R. Gram-negative sepsis in the intensive care unit: avoiding the therapeutic failure. *Curr. Opin. Infect Dis.* 2008; 21 (6): 604–609. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328319ea67>. PMID: 18978528
 18. Thuong M., Arvaniti K., Ruimy R., de la Salmonière P., Scanvic-Hameg A., Lucet J.C., Régnier B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53 (4): 274–282. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1370>. PMID: 12660124
 19. Bertrand X., Thouvez M., Talon D., Boillot A., Capellier G., Floriot C., Hélias J.P. Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (8): 1263–1268. PMID: 11511937
 20. Avdeyeva M.G., Shubin M.G. Patogeneticheskie mekhanizmy initsiatsii sindroma sistemnogo vospalitelnogo otveta. [Pathogenetic mechanisms for initiation of systemic inflammatory response]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2003; 6: 3–9. [In Russ.]
 21. Borisova E.V. Rol strukturnykh chastei bakterialnogo lipopolisakhari-da v ego pryamoi immunosuppressivnoi aktivnosti. [The role of the structural parts of bacterial lipopolysaccharide in its direct immunosuppressive activity]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1999; 2: 22–25. PMID: 10356729. [In Russ.]
 22. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J., Saneto R.P., Wolf N.I., Darin N., Cohen B.H. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics.* 2007; 120 (6): 1326–1333. PMID: 18055683
 23. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisnov K.V., Nurmagambetova B.K. Pokazateli kislorodnogo statusa kak markery disfunktsii pochek u novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *General Reanimatology.*]. 2010; 6 (2): 62–67. [In Russ.]
 24. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferentnoe lechenie kriticheskikh sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (4): 30–41. [In Russ.]

Поступила 20.03.14

Submitted 20.03.14