

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ПРЕСЕПСИН В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА: РАЗЛИЧИЯ, СХОДСТВО, РЕКОМЕНДАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

В.В. Вельков, Л.В. Мухоморова

АО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область, Россия

Резюме

Представлен обзор данных по сравнению диагностических характеристик биомаркеров прокальцитонина (ПКТ) и пресеписина (ПСП). Их сходства и различия, в частности, чувствительность и специфичность, скорости повышения и снижения концентрации при изменениях тяжести сепсиса, прогностические значения в различных клинических ситуациях, преимущества параллельного совместного измерения двух показателей.

Ключевые слова: прокальцитонин, пресеписин, диагностика сепсиса

DOI: 10.58953/15621790_2023_14_1-2_63

PROCALCITONIN AND PRESEPSIN IN THE DIAGNOSIS OF SEPSIS: DIFFERENCES, SIMILARITIES, RECOMMENDATIONS, PROSPECTS FOR USE

V. Velkov, L. Mukhomorova

DIAKON JSC, Pushchino, Moscow region, Russia

Summary

Current review compares diagnostic characteristics of procalcitonin and presepsin biomarkers. Authors focus on their similarities and differences, such as sensitivity and specificity, increase and decrease rates with regard to sepsis severity, prognostic value in various clinical situations, as well as the advantages of their combined assessment.

Keywords: procalcitonin, presepsin, diagnosis of sepsis

Прокальцитонин и пресеписин - наиболее часто применяемые маркеры для диагностики сепсиса в настоящее время. Рассмотрим их свойства, особенности, преимущества и недостатки для диагностики различных заболеваний и состояний.

Прокальцитонин

Прокальцитонин (ПКТ) — пептид, состоящий из 116 аминокислот, молекулярная масса 14,5 кДа, открыт в 1984 году. ПКТ — промежуточный продукт синтеза гормона кальцитонина, образуемого в щитовидной железе из предшественника — пре-прокальцитонина, который расщепляется эндопептидазой с образованием ПКТ. Из ПКТ затем образуется кальцитонин — гормон, регулирующий уровень кальция в крови [22]. Диагностическое значение ПКТ как биомаркера системной бактериальной инфекции было выявлено в 1993 году: отмечено повышение уровня в сыворотке крови пациентов, у которых при бактериологическом посеве крови выявлены патогенные микроорганизмы (положительная бактериальная ге-

мокультура). При вирусных и грибковых инфекциях повышения уровня ПКТ не отмечено [2].

При воспалении, индуцированном такими цитокинами, как ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и ИЛ-1 бета, при системных бактериальных инфекциях и сепсисе, синтез ПКТ активируется вне щитовидной железы: в легких, печени, поджелудочной железе, почках, в лейкоцитах. Однако при вирусных инфекциях синтез ПКТ в этих тканях подавляется интерфероном гамма [15,23,33].

У здоровых лиц уровень ПКТ в крови не превышает 0,05 нг/мл. При сепсисе уровни ПКТ могут повышаться в 100-1000 раз. У пациентов отделений интенсивной терапии уровни ПКТ > 2,0 нг/мл связаны с высоким риском развития септического шока [9]. После начала развития бактериальной инфекции уровень ПКТ повышается в течение 3-4 часов и достигает максимума после 12-24 часов. Время полувыведения — 22-25 часов [3,23,28, 33].

Роль ПКТ при сепсисе неизвестна. Согласно исследованиям *in vivo* и *in vitro*, ПКТ может оказывать вред-

ное воздействие. Введение септическим животным препарата ПКТ значительно повышает их смертность, снижает фагоцитозную активность полиморфноядерных лейкоцитов, в частности, фагоцитоз *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Введение септическим животным антител, нейтрализующих ПКТ, значительно снижало симптоматику сепсиса и смертность [5,31].

По данным некоторых авторов, при диагностике системной бактериальной инфекции и сепсиса чувствительность ПКТ составляет 77%, специфичность – 79%, AUC ROC – 0,85 [42]. Наиболее часто применяемый пограничный уровень для диагностики сепсиса – 0,5 нг/мл, чувствительность – 76%, специфичность – 69%, площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC ROC) – 0,79. Наиболее низкие значения AUC ROC у иммунокомпрометированных и нейтропенических пациентов – 0,71; самые высокие у критических – 0,88 нг/мл [17]. По данным других авторов чувствительность ПКТ составляет 80%, специфичность – 77%, AUC ROC – 0,85 [38].

Концентрация ПКТ повышается в течение 48-72 часов после обширных повреждений тканей при хирургических вмешательствах, ожогах и политравмах. Существует мнение, что такое «безинфекционное» повышение ПКТ может быть вызвано массивным синтезом провоспалительных цитокинов. При присоединении бактериальной инфекции наблюдают дополнительное повышение уровня ПКТ через два-три дня после ее начала [4,8].

При развитии ренальной дисфункции клиренс ПКТ снижается, его концентрация в кровотоке повышается прямо пропорционально тяжести патологии почек. Можно полагать, что повышенный уровень ПКТ при отсутствии сепсиса – показатель тяжести дисфункции почек, а при сепсисе и тяжелой почечной недостаточности – показатель тяжести обеих патологий. Пограничные уровни ПКТ для диагностики сепсиса при тяжелой дисфункции почек должны быть более высокими [14,29]. Метаанализ показал, что при диагностике сепсиса у пациентов, находящихся на гемодиализе, чувствительность и специфичность ПКТ составляли 90% и 83% соответственно, значение AUC ROC – 0,92, пограничный уровень – 1,5 нг/мл [39].

Показано, что при успешной терапии сепсиса уровень ПКТ уменьшается параллельно снижению показателей тяжести состояния пациентов согласно шкалам SOFA и APACHE II. Однако на поздних стадиях терапии концентрация ПКТ понижается также и при отсутствии снижения показателей этих шкал у пациентов, у которых впоследствии наступил летальный исход [12,16,37].

Согласно результатам метаанализа, опубликован-

ном в 2015 г., у септических пациентов исходно повышенные уровни ПКТ связаны с увеличением относительного риска смерти, составляющего 2,6 (2,05-3,30). Чувствительность при этом составляет 76% (67-82%), а специфичность 64% (52-74%), значения AUC ROC – 0,77. При отсутствии снижения ПКТ при мониторинге терапии относительный риск смерти достигает 3,05 [24].

Мониторинг ПКТ позволяет принимать обоснованные решения о начале, продолжительности и окончании антибиотикотерапии (АБТ) как при сепсисе, так и при инфекциях респираторного тракта, и в целом сокращает длительность АБТ на 2,05-2,35 дней без повышения заболеваемости и смертности, свидетельствуют результаты нескольких метаанализов. При мониторинге клинически значимые уровни ПКТ находятся в диапазоне 0,1-0,5 нг/мл, при этом уровни ПКТ < 0,1 нг/мл в отношении бактериальной инфекции имеют отрицательное предиктивное значение 96,3%. Уровни ПКТ > 0,25 нг/мл указывают на необходимость АБТ. Проводя измерения ПКТ на 3, 5 и 7 день, можно рассматривать прекращение АБТ при значениях < 0,25 нг/мл или при его снижении на 80-90%. Если уровень ПКТ остается повышенным, необходимо рассмотреть изменение терапии [1,19,36].

В период с 2009 по 2018 г.г. было опубликовано 17 рекомендаций, 12 из которых предлагали измерение уровня ПКТ для диагностики и мониторинга сепсиса. Отмечается, что уровни доказательности «за» или «против» использования ПКТ для диагностики сепсиса являются слабыми [41].

В Российской Федерации разработаны следующие клинические рекомендации, в которых описано применение ПКТ в практике: Послеродовой сепсис [50]; Септические осложнения в акушерстве [51]; По диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга [49].

В 2021 г. были опубликованы международные рекомендации по ведению сепсиса, п. 16 рекомендации под порядковыми номерами 16 и 31 касаются ПКТ [13]:

- П. 16: для определения момента начала антибиотикотерапии у взрослых лиц с подозрением на наличие сепсиса или септического шока мы предлагаем отказаться от использования прокальцитонина и ограничиться данными клинического обследования. Уровень рекомендации слабый, уровень доказанности очень низкий
- П. 31: при неясной оптимальной продолжительности лечения взрослых пациентов с исходным диагнозом сепсис или септический шок и адекватным контролем очага инфекции для принятия решения о прекращении антибактериальной

терапии мы предлагаем использовать прокальцитонин в сочетании с данными клинического обследования, а не просто данные клинического обследования. Уровень рекомендации слабый, уровень доказанности низкий.

Пресепсин

Пресепсин (ПСП) открыт в 2005 г. в Японии как биомаркер сепсиса. Молекула ПСП состоит из 64 аминокислотных остатков, молекулярная масса 13 кДа [47]. Индукция образования ПСП происходит при активации макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14, реагирующий на появление в кровотоке патогенных бактерий и грибов. В этой ситуации включается система активации врожденного (неспецифического) иммунитета и запускается связанный с ней воспалительный процесс. После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от моноцитов/макрофагов, выходит в циркуляцию и переходит в растворимую форму (soluble) sCD14, индуцируя воспаление в эндотелиальных и других клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксина. При активации фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.) одновременно расщепляется и циркулирующий sCD14 с образованием его специфического фрагмента (подтипа) — sCD14-ST, который был назван пресепсином. Таким образом, ПСП — биомаркер активации фагоцитоза. Данные о чувствительности и специфичности ПСП, соответственно, приведены в исследованиях нескольких авторов: 0,83, 0,78 [48]; 0,78, 0,83 [44]; 0,83, 0,81 [40]; 0,84, 0,76 [25]; 0,84, 0,76, [45]; 0,84, 0,73 [21].

При развитии ренальной дисфункции клиренс ПСП снижается (как и клиренс ПКТ), его концентрация в кровотоке повышается прямо пропорционально тяжести повреждения почек. Следует полагать, что повышенный уровень ПСП при отсутствии сепсиса — показатель тяжести дисфункции почек, а при сепсисе и тяжелой почечной недостаточности — показатель тяжести обеих патологий. Пограничные уровни ПСП для диагностики сепсиса при тяжелой дисфункции почек должны быть более высокими [29].

Время повышения уровня ПСП после начала инфекции — от 30 мин до одного часа, время полувыведения — 2-4 часа. При внутривенной инъекции препарата ПСП лабораторным животным момент появления его в моче регистрировался в промежутке от 30 мин до 1 ч [34]. При экспериментальном сепсисе у лабораторных животных установлено, что время полувыведения ПСП из кровотока составляет 4-5 часов [10].

В целом при мониторинге сепсиса уровень ПСП надежно отражает реальную динамику его тяжести, согласно показателями шкал SOFA и APACHE II. Быстро и адекватно изменяется он в зависимости от эффективности терапии, прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические признаки сепсиса угасают и уровни ПКТ временно нормализуются [32]. Не отмечено повышение уровня ПСП при «стерильных» хирургических вмешательствах, политравмах и ожогах [7,18,20,30,35].

Показано, что ПСП имеет существенное значение в диагностике тяжелого сепсиса и септического шока в 1, 3 и 8 день пребывания в ОИТ, AUC ROC — 0,72-0,84. Также ПСП имеет прогностическое значение в отношении 30-дневной и 6-месячной общей смертности в 1, 3 и 8 день пребывания в ОИТ, AUC ROC — 0,64-0,71 [6]. Высокий уровень ПСП при поступлении наиболее сильно связан с последующей необходимостью ИВЛ, повышением биомаркеров кардиальной дисфункции, уровня креатинина, лактата и билирубина в крови, а также с повышением риска смерти [26,27,43].

При эффективной терапии снижение уровней ПСП происходит параллельно со снижением показателей тяжести состояния пациента согласно шкалам SOFA и APACHE II. В недавно опубликованном исследовании показано, что первичный критерий прекращения АБТ — ПСП < 350 пг/мл или его снижение на 80% по сравнению с исходным. Финальным критерием прекращения АБТ может быть его уровень через 2 дня после первичного прекращения терапии: при ПСП < 350 пг/мл или его снижении на 80% и при отсутствии очевидных признаков воспаления АБТ может быть прекращена. При этом длительность АБТ сокращается с 14,64 дней до 11,0, срок пребывания в ОИТ с 14,16 дней до 11,17 дней, общая длительность госпитализации сокращается с 14,16 дней до 12,0 дней. Затраты на одного пациента снижаются с 6708,9 долларов США до 5566,1. Повышения заболеваемости и смертности не зарегистрировано [46].

Японские клинические рекомендации по ведению сепсиса и септического шока, опубликованные в 2021 г., предусматривают для диагностики сепсиса в общем отделении и в отделения неотложной терапии применение биомаркеров, имеющих чувствительность и специфичность: СРБ 59% и 79%, ПКТ 74% и 81%, ПСП — 75% и 74%, ИЛ-6 — 78% и 78% соответственно. Для диагностики сепсиса в отделение интенсивной терапии рекомендуется применение биомаркеров, имеющих чувствительность и специфичность: СРБ — 74% и 70%, ПСП — 82% и 73%, ИЛ-6 — 72% и 76% соответственно [11].

Результаты одновременного измерения уровня ПСП и ПКТ

Представленные ранее данные однозначно свидетельствуют о различиях изменения уровней ПКТ и ПСП при патологических состояниях. Могут наблюдаться следующие варианты несовпадений уровней ПКТ и ПСП, измеренных в одном образце биоматериала:

(а) *уровень ПСП высокий, ПКТ – низкий*. При развитии сепсиса ПСП начинает повышаться через 30-60 мин после появления в кровотоке бактерий и/или грибов, ПКТ – через 6-12 ч после появления только бактерий;

(б) *уровень ПСП – низкий, ПКТ высокий*. В течение первых 2-3 дней после «стерильных» хирургии, травм и ожогов ПКТ повышается при отсутствии инфекции, ПСП – только при развитии инфекции;

(в) *уровень ПСП снижается, ПКТ – остается высоким*. При мониторинге антибиотикотерапии, если она эффективна, ПСП снижается в течение 4-5 часов, ПКТ – в течение суток; (г) *ПСП высокий, ПКТ низкий*. На относительно поздних стадиях сепсиса ПКТ и СРБ могут снижаться вне зависимости от его тяжести, уровни же ПСП адекватно отражают тяжесть сепсиса и коррелируют с результатами оценки по шкалам qSOFA, SOFA и APACHE II.

Заключение

В настоящее время диагностические и прогностические особенности ПКТ детально изучены при многих различных клинических ситуациях и патологиях. Эта информация может быть весьма полезной практическому врачу. Следует отметить, что измерение уровня ПКТ входит во многие российские рекомендации и протоколы по ведению сепсиса, выполнение которых может быть обязательным.

Приведенные данные свидетельствуют, что уровень ПСП при сепсисе имеет более высокие скорости повышения и полувыведения, чем ПКТ, что существенно для мониторинга терапии практически «online». Динамика ПСП положительно коррелирует с динамикой показателей тяжести состояния пациента по шкалам SOFA и APACHE II, адекватно и своевременно отражает эффективность терапии. Необходимо подчеркнуть, что уровень ПСП не повышается в клинических ситуациях (после хирургических вмешательств, политравм и ожогов), в которых ПКТ демонстрирует «неинфекционное» повышение.

Рассмотрение данных литературы позволяет заключить, что совместное применение двух биомаркеров обладает большей клинической ценностью, чем их применение по отдельности.

Список литературы

1. Arulkumaran N., Khpal M., Tam K. et al. *Effect of antibiotic discontinuation strategies on mortality and infectious complications in critically ill septic patients: a meta-analysis and trial sequential analysis*// *Crit Care Med.* – 2020. – V.48. – P.757-764.
2. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*// *Lancet.* – 1993. – V.341. – P.515-518.
3. Becker K., Nylen E., White J. et al. *Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 89. – P. 1512-1525.
4. Becker K., Nylén E., White J. et al. *Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors*// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – V.89. – P.1512-1525.
5. Becker K., Snider R., Nylen E. *Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target*// *Br J Pharmacol.* – 2010. – V.159. – P.253-264.
6. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D. et al. *Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment*// *Critical Care* 2014, 18:507 DOI:10.1186/s13054-014-0507-z
7. Cakir Madenci O., Yakupoğlu S., Benzona N. et al. *Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis*// *Burns.* – 2014. – V.40. – P.664-669.
8. Choi J., McCarthy M. *Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice*// *Expert Rev Mol Diagn.* – 2018. – V.18. – P.27-34.
9. Covington E., Roberts M., Dong J. *Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature*// *Pharmacotherapy.* – 2018. – V.38. – P.:569-581
10. Drăgoescu A., Pădureanu V., Stănculescu A. et al. *Presepsin as a potential prognostic marker for sepsis according to actual practice guidelines*// *J. Pers. Med.* 2020 Dec 22;11(1):2 doi: 10.3390/jpm11010002. 2
11. Egi M., Ogura H., Yatabe T. et al. *The Japanese Clinical Practice Guidelines for Man-*

agement of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020)// *J Intensive Care* . 2021 Aug 25;9(1):53. doi: 10.1186/s40560-021-00555-7.

12. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al, Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study// *J Infect Chemother*. - 2014. - V. 20. - P.30-34.

13. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021// *Crit Care Med*. -2021. - V. 49. -P.e1063-e1143.

14. Grace E., Turner R.. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy// *Clin Infect Dis*. - 2014. - V.59. - P.1761-1767.

15. Hamade B., Huang D. Procalcitonin: where are we now? // *Crit Care Clin*. -2020. - V. 36. - P.23-40.

16. Han Yu., Qi Z., Hang C. et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurement for patients with severe sepsis// *Am J Emerg Med*. - 2017. - V.35. - P.835-841.

17. Hoeboer S., van der Geest P., Nieboer D. et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis// *Clin Microbiol Infect*. - 2015. - V.21. - P.474-481.

18. Hoshino K., Irie Y., Mizunuma M. et al. Incidence of elevated procalcitonin and presepsin levels after severe trauma: a pilot cohort study// *Anaesth Intensive Care*. - 2017. - V.45. - P.600-604.

19. Huang H., Peng J., Weng L. et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis// *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 114. doi: 10.1186/s13613-017-0338-6

20. Kang J., Gong P., Zhang X. et al. Early differential value of plasma presepsin on infection of trauma patients // *Shock*. - 2019. - V.52. - P.362-369.

21. Kondo Y., Umemura Y., Hayashida K. et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* . 2019 Apr 15;7:22. doi: 10.1186/s40560-019-0374-4

22. Le Moullec J., Jullienne A., Chenais J. et al The complete sequence of human preprocal-

citonin// *FEBS Lett*. -1984. - V.167. - P.93-97.

23. Lippi G., Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities// *World J Gastroenterol*.- 2017. - V.23. - P.8283-8290.

24. Liu D., Su L., Han G. et al. (2015) Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis// *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0129450. doi: 10.1371/journal.pone.0129450.

25. Liu Y., Hou J., Li Q. et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis// *Springerplus*. 2016 Dec 12;5(1):2091. doi: 10.1186/s40064-016-3591-5.

26. Masson S., Caironi P., Fanizza C. et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial// *Intensive Care Med*.- 2014. - V.41. - P.12-20.

27. Matera G., Quirino A., Peronace C. et al. Soluble CD14 subtype, a new biomarker in predicting outcome of critically ill septic patients: an observational prospective study// *Am J Med Sci*. - 2017. - V.353. - P.543-551.

28. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin// *Clin Chim Acta*. - 2002. - V.323. - P.17-29.

29. Nakamura Y., Murai A., Mizunuma M. et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury// *J Infect Chemother*. - 2015. - V.21. - P.257-263.

30. Novelli G. , Morabito V., Ferretti G. et al., Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study// *Transplant Proc*. - 2013. - V.45. - P.2750-2753.

31. Pincíková T., Bucová M., Slobodníková L. Influence of recombinant human procalcitonin on phagocytic and candidacidal ability of polymorphonuclear leukocytes and on killing mechanisms of serum and blood against bacteria *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*// *Vnitr Lek*. - 2005. - V.51. - P.1365-1370.

32. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study// *Clin. Chem. Lab. Med*.- 2015. - V.53. - P.567-567.

33. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Pro-

calcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future// *BMC Med.* 2011 9:107. DOI:10.1186/1741-7015-9-107

34. Shirakawa K. Diagnosis of respiratory tract infectious disease using urine specimens// *European Patent Application EP 2 711 710 A1.*

35. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome// *J Infect Chemother.* -2011. - V.17. - P.764-769

36. Soni N., Samson D., Galaydick J. et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis// *J Hosp Med.* - 2013. - V.8. - P.530-540.

37. Takahashi G., Shibata S., Ishikura H. et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multi-centre, observational study// *Eur J Anaesthesiol.* - 2015. - V. 32. - P. 199-206.

38. Tan M., Lu Y., Jiang H., Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis// *J Cell Biochem.* -2019. - V.120. - P.5852-5859.

39. Tao M., Zheng D., Liang X. et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infections in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis// *Ren Fail.* 2022. - V. 44. - P.81-93

40. Tong X., Cao Y., Yu M. et al. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis// *Ther Clin Risk Manag.* - 2015. - V. 11. - P.1027-1033.

41. Tujula B., Härmäläinen S., Kokki H. et al. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections// *Infect Dis (Lond).* - 2020. - V.52. - P.227-234.

42. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis// *Lancet Infect Dis.* - 2013. - V.13. - P.426-435.

43. Wen M., Huang L., Yang F. et al. Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria// *Ther Clin Risk Manag.* - 2019. - V. 13. - P.733-739.

44. Wu J., Hu L., Zhang G. et al.. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis// *PLoS One.* 2015 Jul 20;10(7):e0133057.

45. Wu C., Lan H., Han S. et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* . 2017 Sep 6;7(1):91. doi: 10.1186/s13613-017-0316-z.

46. Xiao H., Wang G., Wang Y. et al. Potential value of presepsin guidance in shortening antibiotic therapy in septic patients: a multi-center, prospective cohort trial//*Shock.* -2022. - V.57. - P.63-71.

47. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis// *J Infect Chemother.* - 2005. - V. 11. - P. 234-238.

48. Zhang J, Hu ZD, Song J, Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(47):e2158.

49. <https://rpc03.ru/wp-content/uploads/2013/04/sepsis.pdf> (дата обращения 15.06.2023)

50. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/poslerodovyyj-sepsis_14196/ (дата обращения 15.06.2023)

51. http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/септические_осложнения_в_акушерстве.pdf (дата обращения 15.06.2023)