

А.А. Литвин, М.Л. Катин

Возможности прокальцитонинового теста для ранней диагностики бактериальной инфекции и сепсиса

Гомельский государственный медицинский университет

Идеальный маркер бактериальной инфекции должен обеспечивать раннюю диагностику, быть информативным в оценке эффективности лечения и предсказывать течение заболевания. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что прокальцитонин (ПКТ) лучше, чем другие биологические маркеры (например, С-реактивный белок и провоспалительные цитокины), соответствует вышеперечисленным характеристикам. Прокальцитонин зарекомендовал себя как точный маркер системного воспаления и как медиатор септического ответа. Последние мета-анализы данных подтвердили высокую чувствительность и специфичность прокальцитонина по сравнению с С-реактивным белком для дифференциальной диагностики бактериальной инфекции от неинфекционных причин воспаления и вирусной инфекции. Хорошие результаты, полученные в клинических испытаниях прокальцитонинового теста (ПКТТ), позволяют использовать его также в качестве средства оценки проводимой антибиотикотерапии и прогноза бактериальной инфекции.

Прокальцитонин – предшественник гормона кальцитонина [6]. После перемещения от прокальцитонинового мессенджера РНК прокальцитонин ферментативно расщепляется до олигопептидов, которые в конечном итоге распадаются до 32-аминокислотного «зрелого» кальцитонина [65].

Большинство предшествующих кальцитонину пептидов, включая прокальцитонин, обнаруживаются в сыворотке крови людей. Однако их концентрация в плазме здорового человека обычно незначительна. И, наоборот, при микробной инфекции и различных формах воспаления уровень циркулирующих в кровотоке различных предшественников кальцитонина, в том числе прокальцитонина (но не «зрелого» кальцитонина), повышается в несколько тысяч раз. Это повышение напрямую соотносится с тяжестью состояния пациента и летальностью [4, 44, 50, 67].

Согласно современным эндокринологическим представлениям, «зрелый» кальцитонин продуцируется главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы. При отсутствии инфекции экстрагеноидная транскрипция CALC-I-гена супрессирована и ограничена селективной экспрессией в нейроэндокринных клетках, находящихся главным образом в щитовидной железе и легких. В этих клетках зрелый гормон накапливается и хранится в секреторных гранулах [7, 29].

Прокальцитонин и составляющие его пептиды в незначительных количествах обнаруживаются в несвязанной форме в сыворотке крови здоровых людей. Первоначально на мРНК синтезируется прокальцитонин, состоящий из 116 аминокислот. Благодаря быстрому расщеплению дипептидазами, в циркулирующей крови обнаруживается 114-аминокислотный прокальцитонин. Последующее расщепление приводит к образованию циркулирующих в плазме крови аминокпрокальцитонина, незрелого

кальцитонина и кальцитонин-карбоксипептида-I, ранее известного как катакальцин (рис. 1) [39].

При сепсисе концентрация данных пептидов повышается в различной степени, часто до огромных размеров; благодаря повсеместной экспрессии гена, ответственного за синтез прокальцитонина и повышение синтеза и секреции пептида в кровь. Сывороточный уровень зрелого кальцитонина, который продуцируется только С-клетками щитовидной железы, остается нормальным или незначительно повышается [39].

Микробная инфекция индуцирует повсеместную экспрессию CALC-I-гена и обеспечивает высвобождение прокальцитонина из всех паренхиматозных тканей и различных типов клеток всего организма [46]. Таким образом, при сепсисе весь организм может рассматриваться как эндокринная железа. Никакой избыточной экспрессии генов кальцитонина не обнаружено в нейроэндокринных клетках щитовидной железы, взятых от септических пациентов с явно повышенным уровнем сывороточного прокальцитонина. Существует также относительно низкая и преходящая экспрессия прокальцитонина в лейкоцитах [30, 40, 46]. В цельной крови LPS-стимуляция не способна индуцировать никакой лабораторно распознаваемой продукции прокальцитонина лейкоцитами. Кроме того, сохраняющийся даже после почти полной эрадикации популяции лейкоцитов химиотерапией высокий уровень сывороточного прокальцитонина у септических пациентов показал, что данные клетки не являются значимым источником прокальцитонина. Следовательно, принципиальный источник прокальцитонина при сепсисе составляют именно паренхиматозные клетки, включая печень, легкие, почки, адипоциты и мышцы [29]. В паренхиматозных клетках указанных выше органов наблюдается ранняя и количественно большая индукция прокальцитониновой мРНК и высвобождение прокальцитонина по сравнению с циркулирующими клетками крови.

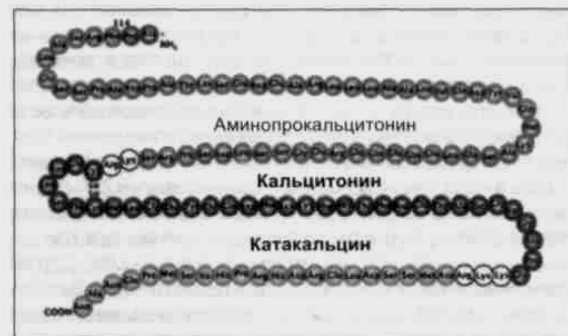


Рис. 1. Схема прокальцитонина

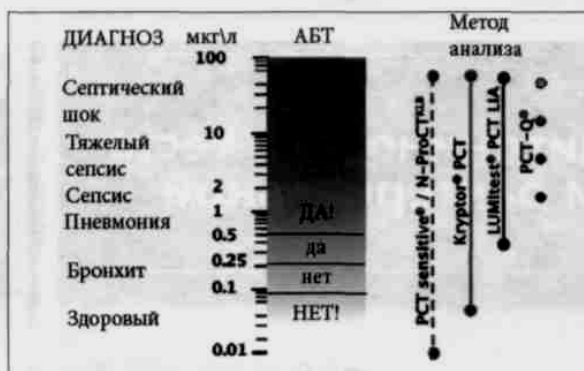


Рис. 2. Чувствительность используемых методик измерения уровня прокальцитонина. АБТ – антибактериальная терапия

Таким образом, продукты CALC-гена являются прототипами гормонов-медиаторов и могут быть следствием как классической гормональной экспрессии в нейроэндокринных клетках, так и альтернативной, цитокиноподобной повсеместной экспрессии в различных типах клеток [46]. Обусловленный воспалением выпуск гормонов может индуцироваться как непосредственно микробными токсинами (например, эндотоксином), так и опосредованно через гуморальную или клеточную реакцию (например, ФНО- α , ИЛ-1- β , ИЛ-6). Индукция CALC-гена может истощаться под действием цитокинов, выпущенных по причине вирусной инфекции (например, интерферон- γ). При сепсисе преобладание прокальцитонина над зрелым кальцитонином свидетельствует об альтернативном пути его продукции, минуя клеточные секреторные гранулы, в обход энзимной обработки. Следовательно, внутриклеточный пул прокальцитонина, как и большинства цитокинов, при сепсисе очень мал [29].

Диагностическая точность, необходимая для верификации инфекции, при прочих равных клинических условиях, полностью зависит от чувствительности используемого метода. В идеале чувствительный диагностический тест должен надежно измерять концентрацию циркулирующего в кровотоке прокальцитонина у всех здоровых индивидуумов. Такой тест в настоящее время доступен исключительно для исследовательских целей (PCT sensitive и N-ProCTKLb) и будет доступен для широкого использования клиницистами в обозримом будущем. Была проанализирована диагностическая ценность недавно разработанных лабораторных методик измерения концентрации прокальцитонина для коррекции антимикробной терапией при инфекциях нижних отделов респираторного тракта [12]. Эти доступные для закупки диагностические тесты используют преимущественно TRACE технологию (time-resolved amplified cryptate emission) (Kryptor PCT, Brahms, Germany). Технология основана на использовании поликлональных антипрокальцитониновых антител и моноклональных антикатакальциновых антител овцы, которые связывают кальцитониновую и катакальциновую последовательности аминокислот в молекуле-предшественнике кальцитонина. Этот тест имеет функциональную чувствительность порядка 0,06 мкг/л, т.е. в 3–10 раз выше нормальных средних величин [58]. Время теста составляет около 19 минут. Таким образом, клинический результат может быть рутинно получен в течение часа при использовании от 20 до 50 мкл плазмы или сыворотки [36]. Другой коммерчески доступный парный тест (LUMitest[®] PCT, Brahms) измеряет как ПКТ, так и соединение КТ и катакальцина посредством люминесценции. Данная методика полезна для измерения значительно повышенного уровня прокальцитонина при тяжелой

системной бактериальной инфекции и сепсисе. Тем не менее этот метод оценки имеет существенный недостаток: относительную слабую чувствительность с пределом точности 0,3–0,5 мкг/л [58, 67]. Таким образом, LUMitest[®] не обладает достаточной чувствительностью для определения незначительно и умеренно повышенного уровня прокальцитонина, что лимитирует его диагностическое применение при состояниях, отличных от явного сепсиса. Колориметрический быстрый прикроватный тест (PCT[®]-Q, Brahms, Germany) имеет преимущество: быстрое определение уровня циркулирующего предшественника кальцитонина – в течение 30 минут. К сожалению, данный тест является полуквантитетным и не обладает достаточной чувствительностью для обнаружения незначительно повышенного уровня прокальцитонина [37]. На рис. 2 изображены шкалы оценки и информативность различных методов анализа прокальцитонина при инфекции нижних отделов респираторного тракта [66].

В последнее время внимание исследователей обращено на использование прокальцитонинового теста в качестве дополнительного диагностического средства для улучшения и ускорения клинической диагностики сепсиса [18, 28]. Эти исследования базируются на литературных данных о том, что при сепсисе уровень прокальцитонина повышается от нескольких раз до нескольких тысяч раз, и допущении того, что это повышение часто соответствует тяжести состояния [4, 44]. Ряд исследований и обзоров показали наивысшую диагностическую точность прокальцитонина по сравнению с другими диагностическими маркерами сепсиса, независимо от времени манифестации инфекции [16, 19, 44]. В то время как повышение других маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, ингибируется иммуносупрессивными лекарственными средствами (например, стероидами), диагностическая точность прокальцитонина остается неизменной. Кроме того, неоспоримое преимущество прокальцитонина над С-реактивным белком – более раннее повышение при инфекции и меньшее негативное диагностическое окно [45, 56].

Результаты мета-анализа показали, что прокальцитонин – более точный по сравнению с С-реактивным белком маркер системной бактериальной инфекции, позволяющий также более качественно проводить дифференциальную диагностику бактериальных инфекций от неинфекционных причин воспаления и вирусных инфекций [36]. Общая чувствительность прокальцитонина составила 88% (95% ДИ 80–93%) по сравнению с 75% (95% ДИ 62–84%) для С-реактивного белка. Общая специфичность у прокальцитонина была также значительно выше, чем у С-реактивного белка (81% (95% ДИ 67–90%) против 67% (95% ДИ 56–77%)). Прокальцитонин также показал значительно лучшие результаты по сравнению с С-реактивным белком при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций. Общая чувствительность прокальцитонина составила 92% (95% ДИ 86–95%), а для С-реактивного белка – 86% (95% ДИ 65–95%). Общая специфичность была сопоставима – 73% (95% ДИ 42–91%) для прокальцитонина и 70% (95% ДИ 19–96%) – для С-реактивного белка.

Такое же диагностическое превосходство прокальцитонина было продемонстрировано и для других инфекций [19, 45], например для менингита [4, 33], инфекционного эндокардита [41, 54], панкреатита [1, 26, 49] и др. [13].

Вышеизложенные характеристики прокальцитонина позволяют использовать эту медиаторную молекулу в качестве целевого параметра при сепсисе [2, 3]. По сравнению с транзиторно повышающимися классическими цитокинами, для которых проводимые на людях испытания в реакции иммуонейтрализации

не принесли желаемых результатов, массивная персистентная значительно повышенного прокальцитонина сохраняется несколько дней [53].

ПКТ может использоваться как средство управления антимикробной терапией при инфекциях нижних отделов респираторного тракта. Известно, что наиболее частый источник системной инфекции – легкие [44]. Инфекции нижних отделов респираторного тракта, например острый бронхит, обострение хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) или астмы и внегоспитальная пневмония, составляют почти 10% заболеваемости и летальности по всему миру [32]. Примерно 75% всех антибиотиков назначаются при острых инфекциях респираторного тракта (ОИРТ), несмотря на их преимущественную вирусную этиологию. Чрезмерное использование антибиотиков – основная причина распространённости резистентных бактерий [11, 66]. Таким образом, снижение избыточного использования антибиотиков существенно помогает в борьбе за уменьшение антибиотикорезистентности микроорганизмов [22, 23]. Уменьшение частоты назначения антибиотиков при инфекциях нижних отделов респираторного тракта приводит к снижению побочных эффектов, уменьшению стоимости и, как долгосрочный эффект, к уменьшению лекарственной устойчивости [5]. Для ограничения использования антибиотиков чрезвычайно важна быстрая и точная дифференциация клинически значимых бактерий – возбудителей инфекций нижних отделов респираторного тракта от других, по большей части – вирусных, причин. После получения данных истории заболевания, физикальных и лабораторных исследований и рентгенограммы органов грудной клетки клиницист нередко остается один на один с диагностической неопределенностью, поскольку симптомы бактериальной и вирусной инфекции часто перекрывают друг друга [21, 24]. Недостаток специфических маркеров или «золотого стандарта» клинически значимой бактериальной инфекции содействует избыточному применению антибиотиков при ОИТ, особенно у пожилых пациентов с сопутствующей патологией или у пациентов в ОИТ.

В исследовании «ProResp» оценивались возможность использования прокальцитонина (Куртор РСТ) для выявления бактериальных инфекций нижних отделов респираторного тракта, требующих антибактериальной терапии [12]. В рандомизированном исследовании сравнивали рутинное использование антимикробной терапии и антибиотикотерапию инфекций нижних отделов респираторного тракта, которую проводили, руководствуясь данными прокальцитонинового теста. В группе пациентов с использованием ПКТТ врачи следовали заранее установленному алгоритму назначения антибиотиков, руководствуясь уровнем прокальцитонина [42, 44, 49, 51]. Т.е. антибиотикотерапия была основана на сывороточной концентрации прокальцитонина: строго запрещенная – при уровне прокальцитонина < 0,1 мкг/л, запрещенная – < 0,25 мкг/л, рекомендованная – > 0,25 мкг/л, строго рекомендованная – > 0,5 мкг/л. Для контроля использовалась аналогичная по возрасту, полу и тяжести инфекции группа, получающая рутинную терапию. Клинические и лабораторные исходы, которые анализировались по прошествии 13,0±5,4 дней, были аналогичными в двух группах. В группе прокальцитонина процент пациентов с инфекциями нижних отделов респираторного тракта, которые получали антибиотикотерапию, был снижен до 46,6% (p<0,001). Использование антибиотиков было уменьшено во всех изучаемых подгруппах, в первую очередь при остром бронхите и обострении ХОБЛ.

Исследование «ProCAP» показало, что прокальцитонин-ориентированная (procalcitonin-guided) антибиотикотерапия внегоспитальной пневмонии позволила безопасно снизить длитель-

ность курса антибиотиков в среднем с 12 до 5 дней [34]. Кроме того, при вентилятор-ассоциированной пневмонии уровень прокальцитонина является ранним фактором прогноза [13, 31].

Своевременная диагностика бактериальной инфекции внегочной локализации по сей день остается своеобразным вызовом для клиницистов. Согласно общепринятому соглашению нет необходимости обеспечивать антибиотикотерапией каждый факт документированной инфекции по причине возрастающей антибиотикорезистентности. Следовательно, специфический маркер клинически значимой бактериальной инфекции внегочной локализации должен быть весьма полезен для решения вопроса об уместности антибиотикотерапии. Обычные маркеры, такие как лихорадка, лейкоцитоз с повышением полиморфноядерных лейкоцитов, повышение уровня С-реактивного белка, не всегда являются исчерпывающими [27].

Прокальцитонин совместно с другими предшественниками кальцитонина вносит вклад в усугубление системной инфекции. Внутривенная инфузия прокальцитонина при абдоминальном сепсисе удваивала показатель летальности, доходящий до уровня свыше 90%. И наоборот, добавление к комплексу терапии сепсиса антипрокальцитониновой сыворотки повышало выживаемость пациентов [52, 59, 68].

В опытах на свиньях с моделированным сепсисом проводили одночасовую внутривенную реакцию иммунонейтрализации специфической для свиней антипрокальцитониновой сывороткой, что приводило к улучшению физиологических и метаболических параметров и существенно повышало краткосрочную выживаемость (с 0 до 80%) [63]. Кроме того, недавние эксперименты продемонстрировали, что такая реакция иммунонейтрализации эффективна, даже если назначается умирающим животным [35]. Данные наблюдения продемонстрировали, что прокальцитонин является потенциально патогенным медиатором, включенным в септический ответ. Прокальцитонин при этом действует как медиатор воспаления главной иммунологической реакции [26]. Более того, гипокалиемия, как маркер тяжести инфекции, усугубляется параллельно нарастанию титра прокальцитонина в плазме крови [43]. Сывороточная концентрация «зрелого» кальцитонина при сепсисе остается нормальной или минимально повышенной [4, 43, 67].

Вероятность бактериальной инфекции тем выше, чем больше уровень прокальцитонина в сыворотке крови. В перечисленных выше исследованиях были получены верхняя и нижняя границы уровня прокальцитонина для точной диагностики факта инфекции и управления антибактериальной терапией (ProResp, ProCAP, ProCOLD, PARTI). Таким образом, на основании многочисленных клинических исследований было сформулировано утверждение, что проведение прокальцитонинового теста обеспечивает клинициста ценной информацией для диагностики бактериальной инфекции. ПКТТ в настоящее время является тем самым «золотым стандартом» для подтверждения клинических проявлений бактериальной инфекции, хотя это определение дискутируется до сих пор.

Вместе с тем в литературе обсуждаются недостатки и ограничения прокальцитонинового теста. Уровень циркулирующего в крови прокальцитонина может быть повышен при неинфекционных состояниях и может оставаться сравнительно низким при сепсисе, вызванном бактериальной инфекцией [42, 49, 62]. В случаях ложно повышенного уровня прокальцитонина при отсутствии инфекции (как правило, ситуация возникает после тяжелой травмы или операции) уровень прокальцитонина обычно умеренно повышен и составляет порядка 1 – 10 мкг/л, в течение 48 часов он снижается до уровня ниже 1 мкг/л. Упорно высокий

уровень прокальцитонина, напротив, может свидетельствовать о вероятном присоединении сопутствующей бактериальной инфекции. А ложно низкий уровень прокальцитонина (обычная ситуация для начала инфекции или локализованного процесса) часто постепенно повышается при повторном взятии крови на исследование в течение 6 – 24 часов и, таким образом, указывает на первопричину в виде бактериальной инфекции. Это доказывает важность повторных измерений концентрации прокальцитонина в течение заболевания. Недавние клинические исследования, сравнившие прокальцитонин с другими перспективными маркерами инфекции (sTREM), показали, что другие маркеры могут существенно дополнить, но не заменить диагностическую значимость ПКТ.

Доказано, что оптимальные диагностические границы уровня прокальцитонина переменчивы и зависят от: 1) клинических условий (типа отделения и первичного заболевания); 2) локализации и распространенности инфекции (респираторная инфекция, эндокардит, менингит и др.); 3) сопутствующей патологии (иммуносупрессия); 4) клинических выводов (диагноз, прогноз, режимы предшествовавшей антибиотикотерапии). Для большинства инфекций диагностические уровни прокальцитонина являются постоянными, что было определено и подтверждено в многочисленных клинических испытаниях [66].

Наиболее часто ложноположительные результаты ПКТТ наблюдаются у следующих категорий пациентов:

- новорожденные (физиологическое повышение ПКТ) в течение первых дней жизни [55];
- острый респираторный дистресс-синдром [10, 60];
- малярия [14];
- системная грибковая инфекция (кандидемия, аспергиллез) [20];
- тяжелая травма [64];
- травматичная хирургическая операция [38];
- назначение моно- или поликлонального антитимоцитного иммуноглобулина при лечении острых реакций после трансплантации [17];
- химический пневмонит [48];
- тяжелые ожоги и тепловая травма [8, 47];
- пациенты с медуллярным раком щитовидной железы, мелкоклеточным раком легких, карциноидом, опухолями с паранеопластической продукцией гормонов [9];
- воспаление, ассоциированное с «цитокиновым штормом», например ИЛВ при семейной средиземноморской лихорадке, лечебная инфузия ФНО α при меланоме [29,30].

Ложноотрицательные результаты ПКТТ (низкий уровень ПКТ при присутствующей бактериальной инфекции) наблюдаются в ранней стадии инфекционного процесса [12]; при локальной инфекции [57]; подостром эндокардите [15, 61].

Считается, что однократное измерение прокальцитонина является больше диагностическим, чем прогностическим, маркером, в то время как регулярный лабораторный мониторинг уровня прокальцитонина позволяет с большой точностью предсказать эффективность проводимой терапии и, следовательно, исход заболевания [25, 31].

Прокальцитониновый тест более дорогостоящий по сравнению с остальными биологическими маркерами инфекции, однако комплексное сравнение стоимости и эффективности определения прокальцитонина и других маркеров инфекции не проведено [49].

Таким образом, прокальцитонин – объективный высокспецифичный маркер тяжелых бактериальных инфекций и сепсиса. Отсутствие повышения концентрации прокальцитонина при вирусных инфекциях позволяет предупредить необоснованное применение антибиотиков. Уровень прокальцитонина повышается в

ближайшие часы после начала заболевания и в дальнейшем строго зависит от динамики состояния и адекватности лечения, что позволяет использовать этот показатель для мониторинга и оценки эффективности терапии. При тяжелых инфекциях быстрого постановки диагноза играет определяющую роль, поэтому ценно такое качество метода, как возможность получения результата через 30 минут после доставки образца крови в лабораторию. После начала адекватного лечения очень важно иметь возможность объективно и оперативно оценивать его эффективность – для этого проводится исследование уровня прокальцитонина в динамике.

По данным литературы, определение прокальцитонина рекомендуется для ранней диагностики тяжелых инфекций и сепсиса, мониторинга эффективности терапии, дифференциальной диагностики тяжелых бактериальных и вирусных инфекций, ранней диагностики инфекционных осложнений у пациентов, перенесших операцию, тяжелую травму; для диагностики и мониторинга присоединения инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом или получающих иммуносупрессивную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мауда Шади Л.А., Литвин А.А., Жариков О.Г. и др. // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 30–34.
2. Ammori B.J., Becker K.L., Kite P. et al. // Br J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 197–204.
3. Ammori B.J., Becker K.L., Kite P. et al. // Pancreas. – 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 39–43.
4. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 341, N 5. – P. 5–8.
5. Ball P., Baquero F., Cars O. // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – Vol. 49. – P. 31–40.
6. Becker K.L., B. M., Nylen E.S., Cohen R. et al. // J.B. Lippincott Co. – 2001. – N 5. – P. 20–31.
7. Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1512–1525.
8. Becker K.L., O'Neil W.J., Snider R.H. et al. // Anat. Rec. – 1993. – Vol. 236, N 13. – P. 6–8.
9. Becker K.L., Snider R.H., Silva O.L. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh). – 1978. – Vol. 89. – P. 89–99.
10. Brunkhorst F.M., Eberhard O.K., Brunkhorst R. // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27, N 217. – P. 2–6.
11. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C. et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, N 23. – P. 3–9.
12. Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 363, N 6. – P. 4–7.
13. Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. // Proc. 25th Int. Congress of Intensive Care and Emergency Medicine. – Brussels, 2005.
14. Davis T.M., Assicot M., Bohuon C. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1994. – Vol. 88, N 6. – P. 70–71.
15. Debard A.L., Vautrin C., Pariset C. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36, N 82. – P. 5–6.
16. De Werra I., Jaccard C., Corradin S.B. et al. // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25, N 6. – P. 7–13.
17. Eberhard O.K., Langefeld I., Kuse E.R. et al. // Clin. Transplant. – 1998. – Vol. 12, N 20. – P. 6–11.
18. Garcia-Ordones M.A., Garcia-Jimenez J.M., Paez F. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 20, N 1. – P. 4–9.
19. Gendrel D., Bohuon C. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000. – Vol. 19, N 6. – P. 79–87.
20. Gerard Y., Hober D., Petitjean S. et al. // Infection. – 1995. – Vol. 23, N 3. – P. 10–11.
21. Gonzales R., Sande M.A. // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133, N 9. – P. 81–91.
22. Gonzales R., Steiner J.F., Lum A. et al. // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 15–19.
23. Guillemot D., Courvalin P. // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 33, N 54. – P. 2–7.
24. Halm E.A., Teirstein A.S. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, N 20. – P. 39–45.
25. Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 396–402.
26. Hoffmann G., Czechowski M., Schloesser M. et al. // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, N 209. – P. 1–5.
27. Kuster H., Weiss M., Willeitner A.E. et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1–7.
28. Kyranpaa-Back M.L., Takaia A., Kempainen E. et al. // Br. J. Surg. – 2001. – Vol. 88, N 22. – P. 2–7.
29. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S. et al. // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144, N 55. – P. 78–84.
30. Linscheid P., Seboek D., Schaer D.J. et al. // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, N 17. – P. 15–21.
31. Luyt C.E., Guerin V., Combes A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 48–53.
32. Macfarlane J.T., Colville A., Guion A. et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 511–514.

32. *Maro E., Menager C., Moulin F et al. // Arch. Pediatr. – 2002. – Vol. 9, N 3. – P. 32–34.*
33. *Marik P.E. // J. Crit. Care. – 2000. – Vol. 15. – P. 85–90.*
34. *Martinez J.M., Becker K.L., Muller B. et al. // 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago (abstract). – 2001.*
35. *Meisner M. // Clin. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 323. – P. 17–29.*
36. *Meisner M., Brunkhorst F.M., Reith H.B. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2000. – Vol. 38, N 9. – P. 89–95.*
37. *Meisner M., Tschaikowsky K., Hutzler A. et al. // Intensive Care Med. – 1998. – Vol. 24, N 68. – P. 1–4.*
38. *Mirjam C.C., Muller B. // Swiss Med. Weekly. – 2005. – Vol. 135. – P. 451–460.*
39. *Monneret G., Laroche B., Bienvenu J. // Infection. – 1999. – Vol. 27, N 3. – P. 4–5.*
40. *Mueller C., Huber P., Laffer G. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109, N 17. – P. 7–10.*
41. *Muller B., Becker K.L. // Swiss Med. Weekly. – 2001. – Vol. 131. – P. 595–602.*
42. *Muller B., Becker K.L., Kranzlin M. et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 30, N 2. – P. 23–31.*
43. *Muller B., Becker K.L., Schachinger H. et al. // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, N 2. – P. 77–83.*
44. *Muller B., Peri G., Doni A. et al. // J. Leukoc. Biol. – 2002. – Vol. 72, N 6. – P. 3–9.*
45. *Muller B., White J.C., Nylen E.S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 93. – P. 396–404.*
46. *Nylen E.S., Al. Anfi A., Becker K.L. et al. // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25, N 10. – P. 2–5.*
47. *Nylen E.S., Jeng J., Jordan M.H. et al. // Respir. Med. – 1995. – Vol. 89, N 4. – P. 1–5.*
48. *Nylen E.S., Muller B., Becker K.L. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36, N 3. – P. 3–4.*
49. *Nylen E.S., O'Neill W., Jordan M.H. et al. // Horm. Metab. Res. – 1992. – Vol. 24, N 4. – P. 39–43.*
50. *Nylen E.S., Snider R.H., Jr., Thompson K.A. et al. // Am. J. Med. Sci. – 1996. – Vol. 212. – P. 12–8.*
51. *Nylen E.S., Whang K.T., Snider R.H. et al. // Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26, N 10. – P. 1–6.*
52. *Preas H.L., Nylen E.S., Snider R.H. et al. // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 184, N 37. – P. 3–6.*
53. *Rau B., Steinbach G., Gansauge F. et al. // Gut. – 1997. – Vol. 41, N 8. – P. 32–40.*
54. *Sachse C., Dressler F., Henkel E. // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44, N 134. – P. 3–4.*
55. *Simon L., Gauvin F., Amre D.K. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 206–217.*
56. *Soderquist B., Jones I., Fredlund H. et al. // Scand. J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 30, N 59. – P. 1–6.*
57. *Snider R.H., Jr., Nylen E.S., Becker K.L. // J. Invest. Med. – 1997. – Vol. 45, N 5. – P. 52–60.*
58. *Steinwald P.M., Whang K.T., Becker K.L. et al. // Crit. Care (Lond). – 1999. – Vol. 3. – P. 11–16.*
59. *Stiletto R.J., Baacke M., Gotzen L. et al. // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, N 169. – P. 1–3.*
60. *Van Dissel J.T. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36, N 82. – P. 4–5.*
61. *Villanueva J.L., Cervin R.J. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36, N 82. – P. 6–7.*
62. *Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H. et al. // 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Toronto (abstract). – 2000.*
63. *Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U. et al. // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, N 95. – P. 1–7.*
64. *Waglohner W., Struck J., Fischer-Schulz C. et al. // Peptides. – 2001. – Vol. 22. – P. 99–103.*
65. *Wenzel R.P., Wong M.T. // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28, N 11. – P. 6–7.*
66. *Whang K.T., Steinwald P.M., White J.C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, N 3. – P. 296–301.*
67. *Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L. et al. // Shock. – 2000. – Vol. 14, N 7. – P. 3–8.*