

Ожоги, сепсис и прокальцитонин

Т.Г. Спиридонова , Е.А. Жиркова, А.В. Сачков, С.С. Петриков

Отделение острых термических поражений

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ **Контактная информация:** Спиридонова Тамара Георгиевна, доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых термических поражений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: spiridonovatg@sklif.mos.ru

РЕЗЮМЕ

Основой патогенеза ожоговой болезни является системный воспалительный ответ с эпизодами бактериемии и развитием сепсиса. Анализ литературы показал, что существующие шкалы клинической диагностики сепсиса при ожогах не позволяют с уверенностью поставить диагноз. Интерес исследователей к изменениям концентрации прокальцитонина в сыворотке крови обоснован тем, что этот прогормон является одним из провоспалительных медиаторов, концентрация которого быстро возрастает при локальных и системных бактериальных и грибковых инфекциях. Представляется важным рассмотреть возможности различных шкал для определения критериев сепсиса, проанализировать значения прокальцитонина и его мониторинг для более эффективной диагностики и прокальцитонин-контролируемой антибиотикотерапии у пациентов с ожогами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема клинической диагностики сепсиса у пациентов с ожогами до настоящего времени не решена. Прокальцитонин является эффективным биомаркером бактериальной инфекции, а его мониторинг отражает динамику течения ожоговой болезни, прогнозирует исход, свидетельствует об эффективности антибиотикотерапии и позволяет корректировать ее.

Ключевые слова:

ожоги, сепсис, прокальцитонин, диагностика, прогнозирование исхода, контроль антибиотикотерапии

Для цитирования

Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Сачков А.В., Петриков С.С. Ожоги, сепсис и прокальцитонин. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;13(3):480–491. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-13-3-480-491>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИТ — ингаляционная травма
КМА — Китайская медицинская ассоциация
ОИТ — отделение интенсивной терапии
ОШ — отношение шансов
ПКТ — прокальцитонин
ПОД/Н — полиорганная дисфункция/недостаточность
п.т. — поверхность тела
ПСП — пресепсин
ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата
ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата

ССВО — синдром системного воспалительного ответа
ЦНС — центральная нервная система
ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа
ABA — American Burn Association — Американская ассоциация ожогов
AUC — Area Under Curve, площадь под ROC-кривой
СРБ — С-реактивный белок
SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessments, Sequential Organ Failure Assessment
ROC-кривая — Receiver Operator Characteristic

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диагностическая эффективность прокальцитонина (ПКТ) как одного из биомаркеров острой фазы воспаления рассмотрена во множественных работах. Использование ПКТ для диагностики, прогнозирования инфекционно-септических осложнений и летальности, управления и контроля антибактериальной терапии при различной патологии кажется перспективным и актуальным направлением, поскольку высокая летальность при гнойно-септических заболеваниях сохраняется, микробная полирезистентность

к антибиотикам расширяется, а затраты на лечение увеличиваются [1, 2].

За последние десятилетия показатели выживаемости обожженных улучшились, однако летальность остается очень высокой. Изменились и основные причины смерти. Если раньше обожженные чаще погибали от ожогового шока, то в настоящее время — преимущественно от гнойно-септических осложнений. Частота развития сепсиса у пациентов с ожогами общей площадью более 15–20% поверхности тела (п.т.)

по данным различных авторов составляет 3–68,5% [3–5], а летальность при обширных и глубоких ожогах — 16,5–20,3% [4–6].

Диагностика и лечение гнойно-септических осложнений у пациентов с ожоговой травмой являются актуальными [7, 8], поэтому поиск «идеальных» биомаркеров, способных помочь решить клиническую проблему, продолжается.

Цель обзора: обобщить сведения о диагностике сепсиса и результатах исследования ПКТ у пациентов с ожоговой травмой.

Поиск источников проводили в открытых электронных базах научной литературы PubMed, Scopus и eLibrary. Для поиска использовали ключевые слова: *burn trauma, burns, infection, sepsis, SIRS, procalcitonin, biomarkers* и соответствующие термины на русском языке. Глубина поиска — 25 лет. Критерием включения источников в исследование являлось наличие полного текста или резюме статьи. Критерии исключения: клинические примеры, тезисы докладов.

ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК БЕЛОК ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Гормон кальцитонин синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Его предшественниками являются препрокальцитонин и ПКТ, который с конца прошлого века и по настоящее время рассматривается как быстро реагирующий белок острой фазы воспаления, биомаркер тяжелых бактериальных, грибковых инфекций и сепсиса [9, 10].

Гликопротеин ПКТ в сыворотке здоровых взрослых людей может не обнаруживаться, или его уровень составляет менее 0,05 мкг/л (мкг/л=нг/мл). При тяжелых инфекциях он выявляется в сыворотке крови в высоких концентрациях. Молекула ПКТ является очень стабильной. Период полураспада ПКТ составляет 25–30 часов [11, 12].

Стимуляция продукции ПКТ связана с бактериальными эндотоксинами и провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкин — ИЛ-2, ИЛ-6 и другими). При тяжелых бактериальных инфекциях его содержание в сыворотке крови увеличивается преимущественно за счет экстрагистаминной продукции нейроэндокринными клетками различных тканей, включая печень, легкие, почки, надпочечники, предстательную железу, тонкую кишку, яички, мононуклеарные клетки и гранулоциты периферической крови [11, 12].

При вирусных инфекциях содержание сывороточного ПКТ у пациентов существенно не изменяется, поскольку его регуляция подавляется интерфероном-γ, который высвобождается в ответ на вирусные инфекции. Показано, что при совместном введении интерферона-γ и провоспалительного ИЛ-1β секреция ПКТ ингибируется на 78% [13].

Нейтрализующие антитела к ПКТ улучшают выживаемость, что позволяет причислить эту молекулу к провоспалительным медиаторам. Исследования на септических животных показали, что введение ПКТ токсично, а иммунонейтрализация с помощью иммуноглобулина G значительно улучшает выживаемость. Иммунонейтрализация ПКТ может оказаться новым терапевтическим подходом к лечению сепсиса человека [14, 15].

Концентрация ПКТ повышается в первые дни после обширных операций, травм, тепловом ударе, при неко-

торых злокачественных опухолях и гематологических заболеваниях без наличия тяжелой инфекции или сепсиса [16]. Недавно показано, что ПКТ является предиктором развития острой дыхательной недостаточности (ОДН) у пациентов с изолированной ингаляционной травмой (ИТ) в первые сутки после травмы [17].

Уровень ПКТ менее 0,5 нг/мл считают низким, 0,5–2,0 нг/мл — средним и связывают с локализованными инфекциями, более 2–5 нг/мл — высоким и связывают с тяжелыми системными (бактериальными, паразитарными или грибковыми) инфекциями, более 10 нг/мл — очень высоким и свидетельствующим о развитии тяжелого сепсиса или септического шока [16, 18].

ПКТ в настоящее время широко используется для ранней и дифференциальной диагностики, прогнозирования исхода заболеваний и осложнений, а мониторинг ПКТ — для решения вопроса о назначении и отмене антибактериальных препаратов, оценки эффективности антибиотикотерапии. Уровни ПКТ коррелируют с тяжестью синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), с уровнями ФНО-α и ИЛ-6 [19, 20].

Тест на ПКТ может давать ложноотрицательные результаты у пациентов на фоне стероидной терапии, иммуносупрессии или нейтропении, его уровень повышается при почечной недостаточности и снижается при заместительной почечной терапии [21].

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СЕПСИСА

В 1991 году Американской согласительной конференцией было сформулировано понятие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) — *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, который включал 4 клинических показателя: тахикардия свыше 90 уд. в 1 минуту; тахипноэ свыше 20 дыханий в 1 минуту или гипервентиляция (PaCO₂ не более 32 мм рт.ст.); температура тела свыше 38°C или ниже 36°C; количество лейкоцитов свыше 12,0×10⁹/л, ниже 4,0×10⁹/л или число их незрелых форм свыше 10%. Каждый признак было предложено оценивать в 1 балл, а наличие 2 баллов и более считать свидетельством развития ССВО и сепсиса. Согласительной конференцией были унифицированы понятия «сепсис», «тяжелый сепсис», «септический шок», «синдром полиорганной дисфункции» [22].

В 1996 году для определения степени органических нарушений при сепсисе была опубликована разработанная Vincent J.L. et al. шкала SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), в последующем (*Sequential Organ Failure Assessment*). Шкала позволяет оценивать в баллах 4 степени полиорганной дисфункции/недостаточности (ПОДН) для шести систем или органов: центральной нервной системы (ЦНС), дыхательной, сердечно-сосудистой систем, почек, печени и числа тромбоцитов [23].

В 2001 году Общество реаниматологов, Европейское общество интенсивной терапии, Американский колледж пульмонологов, Американское торакальное общество и Общество хирургических инфекций провели второе консенсусное совещание (Сепсис-2), где были введены дополнительные параметры, объединяющие диагностику сепсиса и органной дисфункции: артериальная гипотензия и гипоксемия, гипергликемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, олигурия, гиперлактатемия, уровни С-реактивного белка

(СРБ) и ПКТ, превышающие референтные значения в 2 раза [24].

В 2016 году целевая группа по сепсису из 19 специалистов предложила третье определение (Сепсис-3). Сепсис было рекомендовано определять как опасную для жизни дисфункцию органов, которая вызвана нерегулируемым ответом хозяина на инфекцию, а септический шок — как разновидность сепсиса с глубокими циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями и более высоким риском смерти. Термин «тяжелый сепсис» специалисты справедливо посчитали излишним. Критерии сепсиса рекомендовано оценивать по шкале *SOFA* в динамике, подтверждением диагноза считать увеличение на 2 балла и более. Была предложена новая клиническая шкала оценки состояния пациента при подозрении на инфекцию — «быстрая *SOFA*», *quickSOFA* (*qSOFA*), которая основана на частоте дыхания (22/мин или выше), систолическом артериальном давлении (100 мм рт.ст. или ниже), измененном сознании [25].

Реактанты острой фазы воспаления, как и при других критических состояниях [26, 27], являются важными дополнительными критериями для диагностики сепсиса при ожоговой травме. В настоящее время известно до 200 биомаркеров, связанных с ожоговой травмой, которые свидетельствуют о системных и местных нарушениях. Важными биомаркерами системного воспаления, инициированного инфекцией, являются ПКТ и пресепсин (ПСП) [28].

Диагностика сепсиса при ожогах отличается от других разделов интенсивной терапии. Это обусловлено тем, что ожог кожи на площади свыше 10–12% п.т. сразу после травмы инициирует развитие ССВО со всеми присущими ему клиническими признаками, патофизиологическими и морфологическими нарушениями, приводящими к ПОД/Н и смерти даже при отсутствии генерализованной инфекции. При ожоговой травме развитие сепсиса часто маскируется схожестью проявлений с ССВО. Вот почему такое важное значение имеет поиск и применение высокоэффективных маркеров воспаления для ранней диагностики сепсиса у обожженных [29, 30].

Одной из первых шкал, примененных у обожженных, была *Baltimore Sepsis Scale*. У пациентов с обширными ожогами шкала хорошо коррелировала с летальностью, развитием септицемии, но плохо — с уровнем эндотоксина в плазме и видом бактериемии (грамположительная или грамотрицательная) [31].

В 2007 году конференция Американской ассоциации ожогов (*American Burn Association, ABA*) определила стандарты для диагностики сепсиса и диагнозов, связанных с инфекцией, у обожженных. Консensusная комиссия ABA разработала специальные рекомендации, которые включали пороговые значения для температуры тела (выше 39°C или ниже 36,5°C), прогрессирующую тахикардию (более 110 уд./мин) и тахипное (более 25 в 1 мин без вентиляции или вентиляцию более 12 л/мин), тромбоцитопению (менее 100 000 кл/мкл; не применяется до 3 суток ожогового шока), а также гипергликемию 11,1 и более ммоль/л или парез кишечника. Кроме того, наряду с клиническими показателями необходимо документальное подтверждение инфекции или клинической реакции на противомикробные препараты. Наличие более 3 критериев является подозрением на инфекцию [32].

Практически одновременно Китайской медицинской ассоциацией (КМА) по ожоговой инфекции были предложены диагностические критерии сепсиса и рекомендации по лечению. Указывалось, что подозрение на системную инфекцию (сепсис) должно возникать даже при отрицательном результате посева крови, а также при положительном ответе пациента на антимикробную терапию. Был расширен перечень диагностических критериев системной инфекции у ожоговых больных [33].

В 2013 году *Mann-Salinas E.A. et al.* оценили критерии АВА при ожоговом сепсисе у 59 пациентов и разработали модель *BURN-6* для его прогнозирования, включающую 6 переменных: частоту сердечных сокращений более 130 ударов в минуту, среднее артериальное давление менее 60 мм рт.ст., дефицит оснований менее -6 мэкв/л, температуру ниже 36°C, уровень глюкозы более 150 мг/дл, применение вазоактивных препаратов [34].

В том же году редакционным советом КМА по лечению ожоговой инфекции были предложены диагностические критерии сепсиса для взрослых пациентов: возбуждение, галлюцинации, дезориентация или депрессия; вздутие живота, ослабление кишечного шума; быстрая отрицательная динамика ожоговых ран; температура выше 39,0°C или ниже 36,5°C; тахикардия более 130 уд./мин; тахипноез более 28 дых./мин (без искусственной вентиляции легких (ИВЛ)); тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$; число лейкоцитов в периферической крови более $15 \times 10^9/\text{л}$ или менее $5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов более 80% или незрелых гранулоцитов более 10%; ПКТ сыворотки крови более 0,5 мкг/л; уровень натрия в крови более 155 ммоль/л; уровень глюкозы в крови более 14 ммоль/л (без диабета в анамнезе). Предварительный диагноз сепсиса устанавливается при наличии 6 из перечисленных критериев. Диагноз подтверждается положительной бактериальной культурой крови или положительным ответом на антибактериальную терапию. Рекомендации по лечению сепсиса включают: контроль источника инфекции, рациональное использование антибиотиков, экстракорпоральные методы детоксикации, применение глюкокортикоидов, иммуномодуляцию, симптоматическое и поддерживающее лечение, а также профилактику внутрибольничной инфекции [35].

В 2018 году были пересмотрены критерии ожогового сепсиса *BURN-6*. Многопараметрический анализ 6 показателей при положительных гемокультурах у ожоговых пациентов выявил, что наилучшими критериями оценки являются повышение температуры (выше 39°C или ниже 36°C), гипотензия (снижение систолического артериального давления не менее 10%), тахикардия (более 130 уд./мин) и желудочно-кишечная дисфункция [36].

В 2021 году немецкие авторы разработали и предложили использовать новую шкалу *SOFA* для оценки ПОД/Н при ожогах и шкалу *3H* (*Hypoxia, Hypovolemia, Hyperthermia*) для диагностики ожогового сепсиса в ожоговом отделении интенсивной терапии (ОИТ). Шкала *Burn-SOFA* включает 4-балльную оценку функции дыхания, сердечно-сосудистой системы, тромбоцитов, почек (креатинин/диурез), метаболизма (уровень глюкозы), ЦНС (у пациентов без седации и с седацией). Увеличение баллов ПОД/Н на 2 и более свидетельствует об ухудшении состояния пациента. Шкала *3H* ожогового сепсиса при наличии 2 крите-

риев и более указывает на сепсис с рекомендацией срочного определения лактата, ПКТ и ИЛ-6. При повышении лактата свыше 2 ммоль/л следует немедленно начать антимикробную терапию. Авторы указывают, что предлагаемые *Burn-SOFA* и *3H* ожогового сепсиса основаны на текущей литературе и соответствуют критериям и рекомендациям *ABA* по ожоговому сепсису [7].

ОЦЕНКА ВАЛИДНОСТИ СЕПТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ

В 2012 году в результате ретроспективного многофакторного анализа (196 пациентов) было выявлено, что из 6 клинических критериев сепсиса *ABA* (температура, тахикардия, тахипное, тромбоцитопения, гипергликемия, парез кишечника) только частота сердечных сокращений и температура значимо коррелируют с бактериемией [37].

Сравнительные исследования ряда авторов показали, что рекомендации Сепсис-1, Сепсис-2 и Сепсис-3 не подходят для диагностики сепсиса у пациентов с тяжелыми ожогами. Более того, Сепсис-3 исключил критерии ССВО в диагностике сепсиса, что вызывает сомнение, поскольку новое определение диагностирует только органную дисфункцию. Критерии Сепсис-3 также не проявили высокой прогностической точности в отношении смертельного исхода у пациентов с тяжелыми ожогами [5, 38].

При оценке критериев Сепсис-1, Сепсис-3 и *ABA* у 1185 взрослых пациентов с ожогами оказалось, что число случаев сепсиса было различным: по Сепсис-1 — 812, Сепсис-3 — 809 и *ABA* — 565. Общая смертность составила 20,3%. Чувствительность и специфичность при оценке сепсиса по *ABA* составили 84,6% и 61,8% соответственно, по Сепсис-3 — 63,1% и 96,5% соответственно. Во всех группах сепсиса самыми высокими были значения площади под ROC-кривыми (*Receiver Operator Characteristic*) при оценке баллов ПОД/Н. Критерии Сепсис-3 не демонстрировали высокой прогностической точности в отношении смертельного исхода у пациентов с тяжелыми ожогами. Лучшим диагностическим критерием сепсиса у пациентов с ожогами авторы считают оценку по шкале *SOFA*, превышающую или равную 6 баллам [5].

При сравнении диагностических возможностей критериев *ABA*, *BURN-6* и *Sepsis-3* у пациентов с сепсисом положительный результат получен в 59%, 28% и 85% случаев соответственно. Наиболее надежными критериями были: повышенная потребность в кислороде, изменение психического статуса, гипотермия/гипертермия, тахикардия и артериальная гипотензия. Ни одна из моделей не проявила себя как диагностический стандарт, но лучше других была Сепсис-3. Авторы считают, что прогностические модели сепсиса для обожженных нуждаются в дальнейшей проверке в больших популяциях и проспективных исследованиях [4].

С полученными результатами эффективности диагностики сепсиса на основании признаков Сепсис-3 для пациентов с ожогами согласуются данные *Meza-Escobar L.E. et al.* При этом валидность ПКТ и СРБ в качестве биомаркеров сепсиса при ожогах авторы считают сомнительной [39].

Исследования диагностической эффективности шкал *Burn-SOFA* и *3H* по сравнению с другими к настоящему времени не опубликованы.

ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА У ОБОЖЖЕННЫХ

Как биомаркер бактериальной инфекции и септических осложнений ПКТ впервые был идентифицирован в конце прошлого века при лечении 79 детей (от 0 до 12 лет) с инфекционными заболеваниями. У детей с тяжелой бактериальной инфекцией уровень сывороточного ПКТ составлял 6–53 нг/мл, без признаков инфекции — менее 0,1 нг/мл. У пациентов с тяжелыми осложненными ожогами уровень ПКТ достигал 120 нг/мл. Авторы отметили, что при антибактериальной терапии содержание ПКТ быстро снижалось. При инфекции без инвазии и вирусных инфекциях уровень ПКТ повышался незначительно (0,1–1,5 нг/мл). При этом уровень кальцитонина был в пределах референтных значений и не зависел от уровня ПКТ. Был сделан вывод, что концентрация ПКТ повышается при гнойно-септических состояниях и, по-видимому, коррелирует с тяжестью микробной инвазии [9].

При термической травме без доказанной инфекции у взрослых пациентов с общей площадью ожога более 30% п.т. (у части из них в сочетании с ингаляционной травмой (ИТ)) уровни ПКТ и ИЛ-6 были повышены в течение первой недели, коррелировали с тяжестью ожогов и, по мнению авторов, не были связаны с ИТ. По результатам исследования был сделан вывод, что на момент госпитализации ПКТ и ИЛ-6 являются прогностическими факторами смертельного исхода [40].

Liu Z. et al. у 51,8% пациентов с обширными ожогами при ожоговом шоке выявили повышенный уровень ПКТ, который положительно коррелировал с площадью ожога, его глубиной, степенью ингаляционного повреждения, задержкой начала инфузионной терапии, шкалами *APACHE II* и *SOFA*. Кроме того выявлено, что уровни ПКТ были значительно выше у умерших, чем у выживших: в шоке — 11,16 нг/мл против 1,48 нг/мл и при инфекции — 22,29 нг/мл против 1,59 нг/мл. Площади под ROC-кривыми уровней ПКТ для прогнозирования смерти в шоке и при инфекции составили 0,788 и 0,926 соответственно. Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру показал, что 120-дневная выживаемость при ПКТ менее 5,4 нг/мл и ПКТ 5,4 нг/мл и более, составила 92,9% и 51,2% соответственно. Предиктором смертельного исхода у пациентов с тяжелыми ожогами было превышение уровня ПКТ в шоке более 5,4 нг/мл (отношение шансов (ОШ)=5,33) и при инфекции более 8,5 нг/мл (ОШ=14,49). При сочетании этих двух показателей риск смерти возрастал в 55 раз [41].

При тяжелом ожоговом шоке увеличивается проницаемость кишечной стенки, происходит транслокация бактерий и эндотоксинов в брыжеечные лимфатические узлы. Взаимодействие медиаторов воспаления, сопровождающееся гиперпроницаемостью кишечника, участвует в формировании ССВО, определяет высокий риск развития сепсиса, ПОД/Н и смертельного исхода [42].

В серии экспериментов на крысах с глубоким ожогом 30% п.т. выявлено, что кишечные микробы, меченые флуоресцеином (*Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroid fragilis* и *Candida albicans*), перемещались через стенку кишечника и обнаруживались во внутренних органах. Концентрация меченого радиоизотопом ¹²⁵I эндотоксина повышалась в воротной вене через 15 минут после ожога. На рентгенограммах срезов печени обнаружены меченые гранулы эндотоксина. При образовании мезентериальных лимфатических фистул клиренс

эндотоксина и *TNF*-альфа в лимфатической жидкости, выходящей из кишечника, значительно повышался. Кишечник является потенциальным источником эндогенной инфекции, что объясняет развитие сепсиса в ранние сроки при ожоговой травме без подтвержденного инфекционного очага [43].

Ежедневный контроль уровня ПКТ у пациентов с ожогами в ОИТ показал, что при «инфекционном» ССВО уровень ПКТ статистически значимо отличался от «неинфекционного» ССВО ($11,8 \pm 15,8$ нг/мл против $0,63 \pm 0,043$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$), в отличие от других маркеров системного воспаления. Площадь под ROC-кривой для ПКТ составила 0,975 и показала хорошую дискриминационную способность в прогнозировании сепсиса. Авторы также заключили, что у пациентов с тяжелой ожоговой травмой мониторинг ПКТ целесообразно использовать в качестве раннего маркера септических осложнений, что позволит своевременно менять схему противомикробной терапии [44].

Систематический обзор литературы подтвердил полезность теста на ПКТ при диагностике сепсиса у пациентов в критическом состоянии. Площадь под ROC-кривой для объединенных исследований составила 0,78 с ОШ=7,79 [45].

В проспективном исследовании у пострадавших с ожогами изучили сывороточный ПКТ в первые сутки после ожога и далее ежедневно. Концентрация ПКТ при поступлении составила 0,69 (0,3–1,4) нг/мл. Уровень ПКТ 7,8 нг/мл считали предиктором смертельного исхода. Определены пороги уровня ПКТ для диагностики сепсиса — 1,5 нг/мл, инфекций дыхательных путей — 0,52 нг/мл и раневых инфекций — 0,56 нг/мл, которые обладали достаточной чувствительностью и специфичностью. Снижение уровня ПКТ на 3-и сутки антибиотикотерапии подтверждало эффективность лечения сепсиса. Ежедневное мониторирование уровней ПКТ авторы считают важным показателем течения ожоговой болезни и критерием эффективности антибактериальной терапии [6].

Ren H. et al. на основании метаанализа, включающего 9 исследований (566 пациентов), оценили ПКТ как диагностически ценный биомаркер для ранней диагностики сепсиса у ожоговых пациентов. Чувствительность и специфичность ПКТ составили 0,74 и 0,88 соответственно, а площадь под ROC-кривой — 0,92. Однако в анализируемых исследованиях не было определено пороговое значение ПКТ для сепсиса [46].

Метаанализ, включающий 14 работ (830 пациентов), показал, что ПКТ можно рассматривать как биомаркер с сильной диагностической способностью различать ожоговых пациентов с сепсисом и без сепсиса. Прогностически значимый уровень ПКТ для сепсиса составил 1,47 нг/мл. Авторы характеризуют ПКТ как лучший из изученных биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у обожженных и полагают, что этот тест следует включать в программы рационального использования антибиотиков в ожоговых отделениях, а уровень ПКТ 1,5 нг/л и более использовать в качестве индикатора сепсиса и абсолютного показателя к началу массивной антибактериальной терапии [47].

Хотя многие исследователи утверждают, что ПКТ является эффективным биомаркером для ранней диагностики сепсиса, не все результаты однозначны. Так, данные, полученные на ограниченном числе пациен-

тов с подозрением на генерализованную инфекцию, не выявили статистически значимых различий между уровнями ПКТ у пациентов с сепсисом и без сепсиса. Значения уровней ПКТ не дифференцировали пациентов с ССВО от пациентов с сепсисом (площадь под ROC-кривой — 0,546). Корреляции между SOFA и ПКТ также не было обнаружено. Выявлена корреляция между уровнями ПКТ и тканевой гипоперфузией. Авторы считают, что ПКТ не является точным индикатором сепсиса [48].

Метаанализ (10 исследований, 704 взрослых пациентов) показал, что комбинированная чувствительность ПКТ составила 0,67, специфичность — 0,87, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 0,52, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 0,38, ОШ=13,70, а площадь под ROC-кривой — 0,85. Диагностический порог сепсиса был неоднороден. Авторы заключили, что сывороточный ПКТ может использоваться в качестве биомаркера для ранней диагностики ожогового сепсиса у взрослых, а для повышения чувствительности и специфичности тест на ПКТ следует сочетать с другими диагностическими маркерами [49].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ

Для прогнозирования исхода травмы при обширных ожогах и сепсисе в ретроспективное исследование включили пациентов, разделив их на выживших и умерших. Уровни ПКТ в сыровотке крови сразу после установления диагноза сепсиса у умерших были значительно выше, чем у выживших ($38,5 \pm 41,3$ и $6,1 \pm 2,3$ нг/мл соответственно), на 1–4-е сутки ($26,8 \pm 38,5$ и $5,4 \pm 2,9$ нг/мл соответственно), на 5–8-е сутки ($19,3 \pm 16,3$ и $4,9 \pm 3,6$ нг/мл соответственно). Суммарная площадь под ROC-кривой уровня ПКТ сыровотки крови для прогнозирования смертельного исхода у больных с ожоговым сепсисом составила 0,990, а пороговое значение ПКТ — 10,9 нг/мл с чувствительностью 91% [50].

Mokline A. et al. обследовали пациентов, разделив их на группы в зависимости от исхода: без сепсиса и с сепсисом, в соответствии с критериями АВА. Пороговое значение ПКТ 0,69 нг/мл для прогнозирования сепсиса характеризовалось оптимальным сочетанием чувствительности (89%), специфичности (85%), ПЦПР (82%) и ПЦОР (88%). На 5-е сутки после ожога авторы обнаружили статистически значимую разницу уровня ПКТ в сыровотке между септическими пациентами и без сепсиса ($5,44 \pm 6,23$ нг/мл и $0,41 \pm 0,64$ нг/мл соответственно). Площадь под ROC-кривой в день диагностики сепсиса составила 0,929. У больных с сепсисом наблюдали выраженное повышение уровня ПКТ при выявлении грамотрицательных микроорганизмов ($5,91 \pm 6,48$ нг/мл) в отличие от грамположительных ($2,21 \pm 2$ нг/мл). Уровень ПКТ у выживших пациентов с сепсисом в день диагностики сепсиса был значительно ниже, чем у умерших (1,6 нг/мл против 21,43 нг/мл соответственно). Уровни ПКТ прогнозировали исход травмы, а мониторинг был более ценным, чем единичные значения [51].

Для оценки прогностической значимости изменений сывороточного ПКТ у больных с крайне тяжелой ожогой и сепсисом определяли уровни ПКТ в сыровотке крови на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделях ожоговой болезни. На 1-й и 2-й неделях разницы между умершими и выжившими выявлено не было. На 3-й и 4-й неделях у умерших пациентов уровни ПКТ были статистически

значимо выше и составили $15,8 \pm 14,9$ и $13,6 \pm 5,6$ нг/мл, чем в группе выживших — $2,4 \pm 1,8$ и $4,9 \pm 6,1$ нг/мл. Суммарные площади под ROC-кривыми для прогнозирования смертельного исхода у пациентов с крайне тяжелыми ожогами и сепсисом на 3-й и 4-й неделях составили 0,938 и 0,906 соответственно, а пороговые значения ПКТ — 7,45 нг/мл и 8,77 нг/мл соответственно, с чувствительностью 75% и 100%. Авторы заключили, что уровень ПКТ на 3-й и 4-й неделях ожоговой травмы может служить важным показателем прогноза ее исхода [52].

Sinha A. et al. считают, что уровень ПКТ в сыворотке в первый день ожоговой травмы более 1,772 нг/мл и СРБ более 71 мг/мл или в последующем уровень ПКТ более 2,163 нг/мл и СРБ более 90 мг/л свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Указанные уровни ПКТ и СРБ в сыворотке крови являются независимыми предикторами смертельного исхода с увеличением вероятности в 4,5 и 23,6 раза соответственно [53].

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ

Группой авторов была изучена диагностическая эффективность ПКТ, СРБ и лейкоцитов у небольшого числа пациентов с обширными ожогами и пневмонией, которые были на ИВЛ. При ожогах с поражением легких ПКТ не проявил себя более ценным диагностическим маркером сепсиса, чем СРБ и число лейкоцитов (меньше площадь под ROC-кривой, низкая чувствительность) [54]. Нозокомиальная пневмония развивается приблизительно у 50% больных с ожогами кожи, изолированной ИТ, комбинированными поражениями кожи и дыхательных путей, что значительно чаще, чем при других критических состояниях [55], однако данные об исследовании ПКТ у обожженных с инфекций дыхательных путей встретились нам еще только в одной работе [6].

Barati M. et al. при сравнении уровней ПКТ, СРБ, скорости оседания эритроцитов и числа лейкоцитов у обожженных показали, что только уровень ПКТ был статистически значимо выше в группе пациентов с сепсисом, чем без сепсиса ($8,45 \pm 7,8$ нг/мл против $0,5 \pm 1,0$ нг/мл). Площадь под ROC-кривой при диагностике сепсиса составила 0,97 для ПКТ с чувствительностью 100% и специфичностью 89,3%. У умерших средний уровень ПКТ был значительно выше, чем у выживших [26].

Жилинским Е.В. и соавт. было показано, что у пациентов с ожоговым сепсисом (критерии КМА) чувствительность и специфичность для сепсиса при диагностическом уровне ПСП 600 пг/мл была значительно выше, чем ПКТ при уровне 0,5 нг/мл. Сравнение динамики уровней медиаторов показало, что ПСП начал повышаться за 2 дня до начала клинических проявлений, в то время как ПКТ — только в первые сутки диагностики сепсиса (наличие положительного посева крови или 6 критериев КМА). В отличие от ПКТ, ПСП был повышен на протяжении всего септического эпизода и мог использоваться для оценки эффективности антибактериальной и антимикотической терапии [56].

Сравнение уровней СРБ и ПКТ у пациентов с сепсисом и без сепсиса выявило, что увеличение ПКТ в динамике дифференцирует эти диагнозы, а повышение в динамике СРБ — нет. Анализ ROC-кривой показал, что повышение уровня ПКТ на 0,25 нг/мл может предсказывать сепсис (площадь под кривой

0,75). Предварительные результаты показали, что ПКТ обладает лучшей дискриминационной способностью, чем СРБ, однако для подтверждения требуется больший размер выборки [57].

Ретроспективный анализ показал, что уровень ПКТ на первой неделе после травмы статистически значимо превышал уровень референтных значений и коррелировал с уровнем СРБ при бактериальной инфекции. У умерших средний уровень ПКТ был статистически значимо выше, чем у выживших [58]. Сочетанный мониторинг уровней ПКТ и СРБ является эффективным индикатором тяжести системного воспалительного ответа и развития инфекционных осложнений [59].

У пациентов с тяжелой ожоговой травмой, ССВО или сепсисом (как минимум три признака АВА) при наличии бактериальной культуры ожоговой раны (*Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis*) повышались уровни ПКТ и СРБ. Однако результаты ПКТ и СРБ статистически не различались у пациентов с сепсисом и ССВО [60].

На основании метаанализа, включающего 28 исследований (1517 пациентов с ожогами), проведена оценка диагностической эффективности 57 различных биомаркеров для ранней диагностики сепсиса. Авторы оценили ПКТ-тест как умеренно чувствительный (73%) и специфичный (75%), СРБ — как высокочувствительный (86%), но малоспецифичный (54%). Число лейкоцитов имело низкую чувствительность (47%) и умеренную специфичность (65%). Перспективные результаты показали натрийуретический пептид головного мозга, индекс ударного объема, ФНО-альфа и внеклеточная ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) на 14-й день после травмы [27].

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Изучена кинетика уровня ПКТ в течение первых 5 суток после травмы, до операции и в течение 5 суток после операции у пациентов с ожогами более 15% п.т. В первые 5 суток уровень ПКТ был статистически значимо выше у больных, у которых развился хотя бы один «эпизод сепсиса» по сравнению с больными, у которых сепсис не развился. Значения ПКТ более 1,00 нг/мл были связаны с сепсисом. На 2-е сутки после операции уровень ПКТ во всех случаях достигал максимума и снижался к дооперационному уровню на 3-и сутки или позже. Кинетика ПКТ в сочетании с клинической оценкой состояния пациента полезна для диагностики сепсиса в первые дни после ожоговой травмы и операции [61].

У пациентов с ожогами на площади 40% п.т и более ретроспективно изучена кинетика ПКТ на протяжении 1-й недели после ожога, в периоперационном периоде и при клиническом подозрении на сепсис. Уровень ПКТ в 1-ю неделю был выше при большей общей площади ожога и ниже у пациентов детского возраста (14 лет и менее). Уровень ПКТ статистически значимо повышался за 48 часов до клинической диагностики сепсиса. Площади под ROC-кривыми концентрации ПКТ и ее кинетических уровней составили 0,788 (за 48 часов) и 0,826 (в день клинической диагностики) соответственно. Диагностический порог для уровня ПКТ составил 1,41 нг/мл, что было в 1,34 раза выше по сравнению с исходным уровнем. Кинетика ПКТ в ранние сроки после ожога служит фактором прогноза сепсиса и летальности у больных с обширными ожогами [62].

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИЕМИИ

Charles P.E. et al. при изучении эпизодов бактериемии и уровней ПКТ выявили, что у пациентов с грамотрицательной бактериемией ПКТ оказался значительно выше, чем у пациентов с грамположительной бактериемией. При этом число баллов по шкале SOFA в обеих группах было одинаковым. Уровень ПКТ 16,0 нг/мл демонстрировал ПЦПР 83,0% и ПЦОР 74,0% в группе с грамотрицательной бактериемией (площадь под ROC-кривой — 0,79) [63].

Миронов П.И. и соавт. полагают, что у пациентов с тяжелой ожоговой травмой (индекс Франка свыше 60 баллов) при отрицательных гемокультурах на 2–5-е сутки сочетание бактериальной колонизации раны не менее 10^5 КОЕ/г ткани и уровня ПКТ в сыворотке крови 2 нг/мл и выше является диагностическим маркером ожогового сепсиса [64].

Наибольшие уровни ПКТ были связаны с неферментативными грамотрицательными бактериями, а также с *Klebsiella pneumoniae* и другими энтеробактериями. Определение уровней ПКТ по мнению авторов может помочь в выборе эмпирической антимикробной терапии, поскольку посев крови занимает от 48 до 72 часов [65].

Аналогичные данные получены и другими авторами. Среднее значение уровней ПКТ при грамотрицательных инфекциях кровотока составило 2,67 нг/мл, что значительно выше, чем при грамположительных инфекциях — 1,04 нг/мл или инфекции кровотока, вызванной *Candida albicans* — 1,09 нг/мл. Площадь под ROC-кривой для ПКТ, отличающей грамотрицательные инфекции от всех других, составила 0,761. При грамотрицательных инфекциях высокие уровни ПКТ могут быть связаны с полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*) [66].

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

К настоящему времени в мире проведено значительное число исследований и метаанализов у пациентов при критических состояниях, сепсисе, инфекциях легких, при хирургических инфекциях, которые сообщают об эффективности ПКТ-контролируемой антибиотикотерапии [67, 68].

Что касается комбустиологии, здесь подобные исследования единичны.

Среди ожоговых пациентов с сепсисом (критерии ABA) уровни ПКТ были статистически значимо выше у умерших на протяжении первой и последней недель. На фоне антибактериальной терапии в первые 7 дней уровень ПКТ был также выше у умерших; на протяжении следующей недели уровень ПКТ у умерших быстро и значительно увеличивался, что свидетельствовало о неэффективности антимикробной терапии. Авторы считают, что хотя ПКТ не является идеальным маркером, однако прогностически он эффективен [69].

Lavrentieva A. et al. в ОИТ ежедневно определяли сывороточный ПКТ в группе с ПКТ-контролем антибиотикотерапии и без него. Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим и клиническим данным (47,7±19 лет, 74% мужчин, площадь ожога 35,5±16% п.т., 10,5±4 балла по шкале APACHE II, 23±10 баллов по SAPS II, 3,9±2 балла по шкале SOFA). Концентрации ПКТ составили при поступлении 0,69 нг/мл и были максимальными при инфекционных осложнениях — 7,8 нг/мл. Продолжительность

лечения антибиотиками была статистически значимо меньше в группе с контролем ПКТ (10,1±4 суток), чем в группе сравнения (15,3±8 суток). Количество суток без антибиотикотерапии за первые 28 суток было статистически значимо больше в группе с контролем ПКТ (13,7±6 суток), чем в группе сравнения (7,5±6 суток). Общая летальность, летальность при сепсисе, частота суперинфекции, продолжительность пребывания в ОИТ и на ИВЛ статистически значимо не различались. Полученные авторами данные согласуются с результатами антибиотикотерапии под контролем ПКТ у пациентов в критическом состоянии [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожоговая травма — повреждение, при котором организм теряет значительную часть одного из важных органов — кожного покрова, что сопровождается запуском системного воспалительного ответа. До настоящего времени ведется поиск наиболее эффективных клинических и лабораторных критериев сепсиса у обожженных.

Продолжаются дискуссии и сравнение диагностических моделей Сепсис-1, Сепсис-2, Сепсис-3, ожоговых Американской ассоциации ожогов, Mann-Salinas и Китайской медицинской ассоциации, однако их ценность при сепсисе у пациентов с ожогами необходимо изучать более глубоко. Подтверждением этому являются показатели частоты развития сепсиса, достигавшие 68,5%. Одной из причин такой гипердиагностики является то, что авторы принимают за сепсис эпизоды бактериемии при ожогах, что является особенностью патогенеза ожоговой болезни.

Сравнительная оценка валидности клинических моделей диагностики сепсиса на сегодняшний день свидетельствует, что лучше других при ожоговой травме проявили себя Sepsis-3 и SOFA с оценкой 6 и более баллов. Разработанные и опубликованные Китайской медицинской ассоциацией и Burn-SOFA со шкалой 3Н недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований на больших популяциях в проспективных исследованиях.

Одним из провоспалительных медиаторов является прокальцитонин, быстро реагирующий на инфекцию, воспаление и сепсис. Как было показано, его уровень повышен у пациентов с обширными ожогами уже в шоке, при поступлении в стационар (0,69–2,1 нг/мл) и коррелирует с тяжестью термической травмы. Возможно, повышение уровня прокальцитонина при ожоговом шоке обусловлено бактериальной транслокацией из кишечника, или стимуляцией его продукции провоспалительными цитокинами. После шока весь острый период ожоговой болезни сопровождается клиническими признаками наличия синдрома системного воспалительного ответа и повышенным уровнем реактантов острой фазы воспаления.

Большинство авторов оценивают прокальцитонин при ожоговой травме как «полезный, высокоэффективный и даже идеальный» биомаркер, превосходящий С-реактивный белок и другие маркеры системного воспалительного процесса. Очень редко его характеризуют как неточный индикатор сепсиса и менее специфичный, чем пресепсин и С-реактивный белок. На более ценным для диагностики сепсиса и прогнозирования исхода ожоговой травмы большинство авторов считают мониторинг уровня прокальцитонина. У выживших с сепсисом его уровни значимо

ниже, чем у умерших, а максимальные значения отмечены перед смертью пациента. Пороговые уровни прокальцитонина для диагностики сепсиса колеблются от 1,0–1,5 до 10 нг/мл и более. При этом авторы отмечают, что повышение уровня до 1,5 нг/мл следует расценивать как начало сепсиса и лечить пациента как септического. Пороговый уровень прокальцитонина при сепсисе (1,5 нг/мл) значительно выше, чем при инфекциях дыхательных путей (0,52 нг/мл) и раневых инфекциях (0,56 нг/мл).

В ряде работ показано, что уровни прокальцитонина значительно выше у ожоговых пациентов при граммотрицательном сепсисе, чем при грамположительном или в группе сравнения. Это связывают с наличием полирезистентных граммотрицательных бактерий (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*). Мнение, что определение уровня прокальцитонина может помочь в выборе эмпирической антимикробной терапии преждевременно, поскольку пороговые уровни при той или иной микробной флоре не установлены.

В единичных исследованиях определены значения прокальцитонина в периоперационном периоде. Отмечено, что во всех случаях они достигали максимума на 2-е сутки после операции и снижались к дооперационным на 3-и сутки или позже.

Еще в первых работах прошлого века отмечено, что при антимикробной терапии содержание прокальцитонина быстро снижалось. Но к настоящему времени имеются единичные исследования по использованию прокальцитонин-контролируемой антибиотикотерапии у ожоженных, результаты которых согласуются с полученными у пациентов при критическом состоянии. Исследование прокальцитонина рекомендуют включать в программы рационального применения антибиотиков в ожоговых отделениях и использовать уровень 1,5 нг/мл и выше в качестве индикатора сепсиса и абсолютного показания к началу массивной антибактериальной терапии.

На сегодняшний день очевидно, что прокальцитонин является наиболее эффективным диагностическим тестом среди известных биомаркеров, позволяющим оценить течение ожоговой болезни, дифференцировать синдром системного воспалительного ответа и сепсис, прогнозировать развитие и исход ожоговой травмы. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для стандартизации его уровней с целью точной диагностики сепсиса, прогноза и исхода ожоговой травмы, определения этиологии бактериемии и сепсиса, оценки прокальцитонин-контролируемой антибиотикотерапии и разработки алгоритма использования этого теста у пациентов с ожоговой травмой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. Москва; 2008.
2. Smith SE, Muir J, Kalabalik-Hoganson J. Procalcitonin in special patient populations: Guidance for antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(10):745–758. PMID: 32340027 <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa089>
3. Dvorak JE, Ladhani HA, Claridge JA. Review of Sepsis in Burn Patients in 2020. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(1):37–43. Erratum in: *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(9):989. PMID: 33095105 <https://doi.org/10.1089/sur.2020.367>
4. Yan J, Hill WF, Rehous S, Pinto R, Shahrokhi S, Jeschke MG. Sepsis criteria versus clinical diagnosis of sepsis in burn patients: A validation of current sepsis scores. *Surgery.* 2018;164(6):1241–1245. PMID: 30049483 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.053>
5. Yoon J, Kym D, Hur J, Kim Y, Yang HT, Yim H, et al. Comparative Usefulness of Sepsis-3, Burn Sepsis, and Conventional Sepsis Criteria in Patients with Major Burns. *Crit Care Med.* 2018;46(7):e656–e662. PMID: 29620554 <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003144>
6. Lavrentieva A, Papadopoulos S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzani M. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns.* 2012;38(3):356–363. PMID: 22037153 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.08.021>
7. Boehm D, Menke H. Sepsis in Burns-Lessons Learnt from Developments in the Management of Septic Shock. *Medicina (Kaunas).* 2021;58(1):26. PMID: 35056334 <https://doi.org/10.3390/medicina58010026>
8. Manning J. Sepsis in the Burn Patient. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(3):423–430. PMID: 30098746 <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.010>
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–518. PMID: 8094770 [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n)
10. Ferrière F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne [Procalcitonin, a new marker for bacterial infections]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2000;58(1):49–59. French. PMID: 10673614
11. Horns H, Draenert R, Nistal M. Procalcitonin (PCT) [Procalcitonin]. *MMW Fortschr Med.* 2021;163(11):54–55. German. PMID: 34086237 <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9959-7>
12. Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49(Suppl 1):S57–61. PMID: 10984072
13. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2005;146(6):2699–2708. PMID: 15761041 <https://doi.org/10.1210/en.2004-1424>
14. Martinez JM, Wagner KE, Snider RH, Nylen ES, Muller B, Sarani B, et al. Late immunoneutralization of procalcitonin arrests the progression of lethal porcine sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2001;2(3):193–202. PMID: 12593709 <https://doi.org/10.1089/109629601317202678>
15. Becker KL, Nylen ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(6):367–374. PMID: 14733723 <https://doi.org/10.1179/096805103225003295>
16. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin. Ein neuer diagnostischer Parameter bei schweren Infektionen und Sepsis [Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis (In German)]. *Anaesthesist.* 1998;47(7):581–587. PMID: 9740932 <https://doi.org/10.1007/s001010050599>
17. Жиркова Е.А., Брыгин П.А., Елисеенкова Е.И., Спиридонова Т.Г., Сачков А.В., Кашолкина Е.А. и др. Прокальцитонин как предиктор развития острой дыхательной недостаточности у пациентов с изолированной ингаляционной травмой. *Анестезиология и реаниматология.* 2023;(3):45–53. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology.202303145>
18. Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Тузовская О.В. Клиническое значение определения прокальцитонина в диагностике сепсиса. *Медицинский алфавит.* 2021;(32):30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-30-34>
19. Reingardienė D. Procalcitoninas-sistemines uzdegimines reakcijos i infekcija zymuo. [Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection (In Lithuanian)]. *Medicina (Kaunas).* 2004;40(7):696–701. PMID: 15252237
20. Дидебулидзе К.Б., Манджавидзе Н.Ш., Убирия И.С., Гогберашвили К.Я. Прокальцитонин – маркер тяжелой инфекции и сепсиса. *Медицинские новости Грузии.* 2007;(153):22–27. PMID: 18250491
21. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med.* 2023;49(2):142–153. PMID: 36592205 <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>
22. 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
23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–710. PMID: 8844239 <https://doi.org/10.1007/BF01709751>

24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250–1256. PMID: 12682500 <https://doi.org/10.1097/001.CCM.0000050454.01978.3B>
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
26. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodouhi NO, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns.* 2008;34(6):770–774. PMID: 18513877 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.01.014>
27. Li AT, Moussa A, Gus E, Paul E, Yui E, Romero L, et al. Biomarkers for the Early Diagnosis of Sepsis in Burns: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2022;275(4):654–662. PMID: 35261389 <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000005198>
28. Kuznetsova TA, Andryukov BG, Besednova NN. Modern Aspects of Burn Injury Immunopathogenesis and Prognostic Immunobiochemical Markers (Mini-Review). *BioTech (Basel).* 2022;11(2):18. PMID: 35822791 <https://doi.org/10.3390/biotech11020018>
29. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Быткова Е.Е., Иванова Т.А. Системный воспалительный ответ у обожженных: клинико-иммунологическая характеристика. *Медицина критических состояний.* 2006;(6):22–30.
30. Torres MJM, Peterson JM, Wolf SE. Detection of Infection and Sepsis in Burns. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(1):20–27. PMID: 33021433 <https://doi.org/10.1089/sur.2020.348>
31. Meek M, Munster AM, Winchur RA, Dickerson C. The Baltimore Sepsis Scale: measurement of sepsis in patients with burns using a new scoring system. *J Burn Care Rehabil.* 1991;12(6):564–568. PMID: 1779011
32. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al; American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007;28(6):776–790. PMID: 17925660 <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181599bc9>
33. Peng YZ, Yuan ZQ. [Standardized definitions and diagnostic criteria for infection in burn patients (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2007;23(6):404–405. PMID: 18457247
34. Mann-Salinas EA, Baun MM, Meininger JC, Murray CK, Aden JK, Wolf SE, et al. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. *J Burn Care Res.* 2013;34(1):31–43. PMID: 23135212 <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31826450b5>
35. Yizhi P, Jing C, Zhiqiang Y, Xiaolu L, Gaoxing L, Jun W; Editorial Board of Guidelines for the Treatment of Burn Infection, Chinese Medical Association. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. *Crit Care.* 2013;17(1):406. PMID: 23331487 <https://doi.org/10.1186/cc11912>
36. Hill DM, Percy MD, Velamuri SR, Lanfranco J, Romero Legro I, Sinclair SE, et al. Predictors for Identifying Burn Sepsis and Performance vs Existing Criteria. *J Burn Care Res.* 2018;39(6):982–988. PMID: 29771353 <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry022>
37. Hogan BK, Wolf SE, Hospenthal DR, D'Avignon LC, Chung KK, Yun HC, et al. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. *J Burn Care Res.* 2012;33(3):371–378. PMID: 22210056 <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e318231e87>
38. Dastagir K, Krezdorn N, Bingol AS, Mett TR, Radtke C, Jokuszies A, et al. Application of Critical Care Scores in Severely Burned Patients. *J Burn Care Res.* 2021;42(6):1176–1180. PMID: 33539518 <https://doi.org/10.1093/jbcr/irab030>
39. Meza-Escobar LE, Rehou S, Jeschke MG. Sepsis Definitions in Burns. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(1):28–36. PMID: 33026946 <https://doi.org/10.1089/sur.2020.297>
40. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns.* 1997;23(3):218–224. PMID: 9232281 [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(96\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(96)00124-6)
41. Liu Z, Li D, Liu X, Zhang B, Zang Y, Ma J, et al. Elevated Serum Procalcitonin to Predict Severity and Prognosis of Extensive Burns. *J Invest Surg.* 2022;35(7):1510–1518. PMID: 35574977 <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2073489>
42. He W, Wang Y, Wang P, Wang F. Intestinal barrier dysfunction in severe burn injury. *Burns Trauma.* 2019;7:24. PMID: 31372365 <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0162-3> eCollection 2019.
43. Xiao GX. [The gut-origin infection in severe burns (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2008;24(5):331–333. PMID: 19103008
44. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns.* 2007;33(2):189–194. PMID: 17215085 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.07.001>
45. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns.* 2011;37(4):549–558. PMID: 20537467 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.04.013>
46. Ren H, Li Y, Han C, Hu H. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis. *Burns.* 2015;41(3):502–509. PMID: 25648378 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.08.019>
47. Cabral L, Afreixo V, Santos F, Almeida L, Paiva JA. Procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: A retrospective study. *Burns.* 2017;43(7):1427–1434. PMID: 28454850 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.03.026>
48. Seoane L, Pértiga S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns.* 2014;40(2):223–229. PMID: 24439927 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.11.018>
49. Chen Z, Turxun N, Ning F. Meta-analysis of the diagnostic value of procalcitonin in adult burn sepsis. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(4):455–463. PMID: 33908201 <https://doi.org/10.17219/acem/131755>
50. Wang F, Hu G, Chen J, Gong Y, Yuan Z, Peng Y. [Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with burn sepsis (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2014;30(3):223–226. PMID: 25174383
51. Mokline A, Garsallah L, Rahmani I, Jerbi K, Oueslati H, Tlaili S, et al. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 2015;28(2):116–120. PMID: 27252609
52. Yang XJ, Jin J, Xu H, Zhao DG, Sun X, Liu SL, et al. [Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with extremely severe burn and sepsis (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2016;32(3):147–151. PMID: 27030650 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.03.004>
53. Sinha A, Sharma MK, Tripathi K, Duggal N, Tiwari VK. Evaluation of Serum Levels of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Prognostic Indicators in Burns. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(3):308–313. PMID: 34667516 <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734574>
54. Bargues L, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns.* 2007;33(7):860–864. PMID: 17532575 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.10.401>
55. Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Смирнов С.В., Боровкова Н.В., Борисов В.С., Логинов Л.П., и др. Нозокомиальная пневмония у пострадавших с ожогами и ингаляционной травмой. *Анестезиология и реаниматология.* 2017;62(6):436–441. <http://doi.org/10.18821/0201-7565-2017-62-6-436-441>
56. Жилинский Е.В., Алексеев С.А., Жензерова И.А., Блыга Е.Г. Применение пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов. *Экстренная медицина.* 2015;3(15):35–41.
57. Egea-Guerrero JJ, Martínez-Fernández C, Rodríguez-Rodríguez A, Bohórquez-López A, Vilches-Arenas A, Pacheco-Sánchez M, et al. The utility of C-reactive protein and procalcitonin for sepsis diagnosis in critically burned patients: A preliminary study. *Plast Surg (Oakv).* 2015;23(4):239–243. PMID: 26665138
58. Wineberg D, Moore R, Kruger D. Procalcitonin and Bacterial Sepsis in Burn Patients in South Africa. *J Surg Res.* 2020;246:490–498. PMID: 31635838 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.040>
59. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. Москва; 2015.
60. Yigit E, Demir Yigit Y. Diagnostic importance of serum C-reactive protein and procalcitonin in sepsis after burn. *Int J Burns Trauma.* 2021;11(5):391–396. PMID: 34858719
61. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Marques M, Tourais I, et al. Procalcitonin kinetics after burn injury and burn surgery in septic and non-septic patients – a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):122. PMID: 30185148 <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0585-6>
62. Tan J, Li N, Gong Y, Yuan L, Zhou J, Luo G. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis. *Burns.* 2021;47(8):1802–1809. PMID: 33685812 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.02.024>
63. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008;8:38. PMID: 18366777 <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-38>
64. Миронов П.И., Лыков А.В. Диагностика и лечение сепсиса в остром периоде острой термической травмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010;(1):22–24.
65. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Frade JG, Chaves C, et al. Evaluation of Procalcitonin Accuracy for the Distinction Between Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Sepsis in Burn Patients. *J Burn Care Res.* 2019;40(1):112–119. PMID: 30481299 <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry058>
66. Lin JC, Chen ZH, Chen XD. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. *Burns.* 2020;46(1):182–189. PMID: 31859083 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.04.010>

67. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):114. PMID: 29168046 <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0338-6>
 68. Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В. Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2018;63(1-2):32–37.
 69. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Chaves C, Caetano M, et al. Checking procalcitonin suitability for prognosis and antimicrobial therapy monitoring in burn patients. *Burns Trauma*. 2018;6:10. PMID: 29610766 <https://doi.org/10.1186/s41038-018-0112-5>
 70. Lavrentieva A, Kontou P, Soulountsi V, Kioumis J, Chrysou O, Bitzani M. Implementation of a procalcitonin-guided algorithm for antibiotic therapy in the burn intensive care unit. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015;28(3):163–170. PMID: 27279801
- ## REFERENCES
1. Beloborodova NV, Popov DA. *Test for procalcitonin: application algorithms and new opportunities*. Moscow; 2008. (In Russ.)
 2. Smith SE, Muir J, Kalabalik-Hoganson J. Procalcitonin in special patient populations: Guidance for antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(10):745–758. PMID: 32340027 <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa089>
 3. Dvorak JE, Ladhani HA, Claridge JA. Review of Sepsis in Burn Patients in 2020. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(1):37–43. Erratum in: *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(9):989. PMID: 33095105 <https://doi.org/10.1089/sur.2020.367>
 4. Yan J, Hill WF, Rehous S, Pinto R, Shahrokhi S, Jeschke MG. Sepsis criteria versus clinical diagnosis of sepsis in burn patients: A validation of current sepsis scores. *Surgery*. 2018;164(6):1241–1245. PMID: 30049483 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.053>
 5. Yoon J, Kym D, Hur J, Kim Y, Yang HT, Yim H, et al. Comparative Usefulness of Sepsis-3, Burn Sepsis, and Conventional Sepsis Criteria in Patients with Major Burns. *Crit Care Med*. 2018;46(7):e656–e662. PMID: 29620554 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003144>
 6. Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzani M. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns*. 2012;38(3):356–363. PMID: 22037153 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.08.021>
 7. Boehm D, Menke H. Sepsis in Burns—Lessons Learnt from Developments in the Management of Septic Shock. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):26. PMID: 35056334 <https://doi.org/10.3390/medicina58010026>
 8. Manning J. Sepsis in the Burn Patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(3):423–430. PMID: 30098746 <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.010>
 9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515–518. PMID: 8094770 [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n)
 10. Ferrière F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne [Procalcitonin, a new marker for bacterial infections]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000;58(1):49–59. French. PMID: 10673614
 11. Horns H, Draenert R, Nistal M. Procalcitonin (PCT) [Procalcitonin]. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(11):54–55. German. PMID: 34086237 <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9959-7>
 12. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49(Suppl 1):S57–61. PMID: 10984072
 13. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146(6):2699–2708. PMID: 15761041 <https://doi.org/10.1210/en.2004-1424>
 14. Martinez JM, Wagner KE, Snider RH, Nylen ES, Muller B, Sarani B, et al. Late immunoneutralization of procalcitonin arrests the progression of lethal porcine sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2001;2(3):193–202. PMID: 12593709 <https://doi.org/10.1089/109629601317202678>
 15. Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res*. 2003;9(6):367–374. PMID: 14733723 <https://doi.org/10.1179/096805103225003295>
 16. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin. Ein neuer diagnostischer Parameter bei schweren Infektionen und Sepsis [Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis (In German)]. *Anaesthesist*. 1998;47(7):581–587. PMID: 9740932 <https://doi.org/10.1007/s001010050599>
 17. Zhirkova EA, Brygin PA, Eliseenkova EI, Spiridonova TG, Sachkov AV, Kasholkina EA, et al. Procalcitonin as a predictor of acute respiratory failure in patients with isolated inhalation injury. *Anesteziologiya i reanimatologiya/Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;(3):45–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202303145>
 18. Bayramova SS, Tsygankova OV, Nikolayev KYu, Tuzovskaya OV. Clinical importance of determination of procalcitonin in diagnosis of sepsis. *Meditsinskiy alfavit*. 2021;(32):30–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-30-34>
 19. Reingardiene D. Procalcitoninas-sistemes uzdegimines reakcijos i infekcija zymuo. [Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection (In Lithuanian)]. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(7):696–701. PMID: 15252237
 20. Didebulidze K, Manjavidze N, Ubiria I, Gogberashvili K. Procalcitonin-marker of severe infection and sepsis. *Georgian Med News*. 2007;(153):22–27. (In Russ.). PMID: 18250491
 21. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49(2):142–153. PMID: 36592205 <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>
 22. 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
 23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–710. PMID: 8844239 <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
 24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–1256. PMID: 12682500 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
 25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
 26. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodouhi NO, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*. 2008;34(6):770–774. PMID: 18513877 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.01.014>
 27. Li AT, Moussa A, Gus E, Paul E, Yli E, Romero L, et al. Biomarkers for the Early Diagnosis of Sepsis in Burns: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;275(4):654–662. PMID: 35261389 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005198>
 28. Kuznetsova TA, Andryukov BG, Besednova NN. Modern Aspects of Burn Injury Immunopathogenesis and Prognostic Immunobiochemical Markers (Mini-Review). *BioTech (Basel)*. 2022;11(2):18. PMID: 35822791 <https://doi.org/10.3390/biotech11020018>
 29. Spiridonova TG, Smirnov SV, Bitkova EE, Ivanina TA. Systemic inflammatory response in burned patients: clinical and immunological characteristics. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. 2006;(6):22–30. (In Russ.)
 30. Torres MJM, Peterson JM, Wolf SE. Detection of Infection and Sepsis in Burns. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(1):20–27. PMID: 33021433 <https://doi.org/10.1089/sur.2020.348>
 31. Meek M, Munster AM, Winchurch RA, Dickerson C. The Baltimore Sepsis Scale: measurement of sepsis in patients with burns using a new scoring system. *J Burn Care Rehabil*. 1991;12(6):564–568. PMID: 1779011
 32. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al; American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res*. 2007;28(6):776–790. PMID: 17925660 <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181599bc9>
 33. Peng YZ, Yuan ZQ. [Standardized definitions and diagnostic criteria for infection in burn patients (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007;23(6):404–405. PMID: 18457247
 34. Mann-Salinas EA, Baun MM, Meiningner JC, Murray CK, Aden JK, Wolf SE, et al. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. *J Burn Care Res*. 2013;34(1):31–43. PMID: 23155212 <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31826450b5>
 35. Yizhi P, Jing C, Zhiqiang Y, Xiaolu L, Gaoxing L, Jun W; Editorial Board of Guidelines for the Treatment of Burn Infection, Chinese Medical Association. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. *Crit Care*. 2013;17(1):406. PMID: 23331487 <https://doi.org/10.1186/cc11912>
 36. Hill DM, Percy MD, Velamuri SR, Lanfranco J, Romero Legro I, Sinclair SE, et al. Predictors for Identifying Burn Sepsis and Performance vs Existing Criteria. *J Burn Care Res*. 2018;39(6):982–988. PMID: 29771353 <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry022>

37. Hogan BK, Wolf SE, Hospenthal DR, D'Avignon LC, Chung KK, Yun HC, et al. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. *J Burn Care Res.* 2012;33(3):371–378. PMID: 22210056 <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3182331e87>
38. Dastagir K, Krezdorn N, Bingol AS, Mett TR, Radtke C, Jokuszies A, et al. Application of Critical Care Scores in Severely Burned Patients. *J Burn Care Res.* 2021;42(6):1176–1180. PMID: 33539518 <https://doi.org/10.1093/jbcr/irab030>
39. Meza-Escobar LE, Rehou S, Jeschke MG. Sepsis Definitions in Burns. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(1):28–36. PMID: 33026946 <https://doi.org/10.1089/sur.2020.297>
40. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns.* 1997;23(3):218–224. PMID: 9232281 [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(96\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(96)00124-6)
41. Liu Z, Li D, Liu X, Zhang B, Zang Y, Ma J, et al. Elevated Serum Procalcitonin to Predict Severity and Prognosis of Extensive Burns. *J Invest Surg.* 2022;35(7):1510–1518. PMID: 35574977 <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2073489>
42. He W, Wang Y, Wang P, Wang F. Intestinal barrier dysfunction in severe burn injury. *Burns Trauma.* 2019;7:24. PMID: 31372365 <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0162-3> eCollection 2019.
43. Xiao GX. [The gut-origin infection in severe burns (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2008;24(5):331–333. PMID: 19103008
44. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns.* 2007;33(2):189–194. PMID: 17215085 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.07.001>
45. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns.* 2011;37(4):549–558. PMID: 20537467 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.04.013>
46. Ren H, Li Y, Han C, Hu H. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis. *Burns.* 2015;41(3):502–509. PMID: 25648378 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.08.019>
47. Cabral L, Afreixo V, Santos F, Almeida L, Paiva JA. Procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: A retrospective study. *Burns.* 2017;43(7):1427–1434. PMID: 28454850 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.03.026>
48. Seoane L, Pértiga S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns.* 2014;40(2):223–229. PMID: 24439927 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.11.018>
49. Chen Z, Turxun N, Ning F. Meta-analysis of the diagnostic value of procalcitonin in adult burn sepsis. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(4):455–463. PMID: 33908201 <https://doi.org/10.17219/acem/131755>
50. Wang F, Hu G, Chen J, Gong Y, Yuan Z, Peng Y. [Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with burn sepsis (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2014;30(3):223–226. PMID: 25174383
51. Mokline A, Garsallah L, Rahmani I, Jerbi K, Oueslati H, Tlaili S, et al. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 2015;28(2):116–120. PMID: 27252609
52. Yang XJ, Jin J, Xu H, Zhao DG, Sun X, Liu SL, et al. [Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with extremely severe burn and sepsis (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2016;32(3):147–151. PMID: 27030650 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.03.004>
53. Sinha A, Sharma MK, Tripathi K, Duggal N, Tiwari VK. Evaluation of Serum Levels of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Prognostic Indicators in Burns. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(3):308–313. PMID: 34667516 <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734574>
54. Barges L, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns.* 2007;33(7):860–864. PMID: 17532575 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.10.401>
55. Spiridonova TG, Zhirkova EA, Smirnov SV, Borovkova NV, Borisov VS, Loginov LP, et al. Nosocomial pneumonia in patients with burns and inhalation injury. *Anesteziologiya i reanimatologiya/Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2017;62(6):436–441. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-6-436-441>
56. Zhylynskiy Y, Alekseyev S, Zhenzerova I, Blyga E. Using of presepsin and procalcitonin in diagnosis of sepsis in severely burned patients. *Ekstremnaya medicina.* 2015;3(15):35–41. (In Russ.)
57. Egea-Guerrero JJ, Martínez-Fernández C, Rodríguez-Rodríguez A, Bohórquez-López A, Vilches-Arenas A, Pacheco-Sánchez M, et al. The utility of C-reactive protein and procalcitonin for sepsis diagnosis in critically burned patients: A preliminary study. *Plast Surg (Oakv).* 2015;23(4):239–243. PMID: 26665138
58. Wineberg D, Moore R, Kruger D. Procalcitonin and Bacterial Sepsis in Burn Patients in South Africa. *J Surg Res.* 2020;246:490–498. PMID: 31635838 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.040>
59. Vel'kov VV. Comprehensive laboratory diagnostics of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. Moscow; 2015. (In Russ.)
60. Yigit E, Demir Yigit Y. Diagnostic importance of serum C-reactive protein and procalcitonin in sepsis after burn. *Int J Burns Trauma.* 2021;11(5):391–396. PMID: 34858719
61. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Marques M, Tourais I, et al. Procalcitonin kinetics after burn injury and burn surgery in septic and non-septic patients – a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):122. PMID: 30185148 <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0585-6>
62. Tan J, Li N, Gong Y, Yuan L, Zhou J, Luo G. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis. *Burns.* 2021;47(8):1802–1809. PMID: 33685812 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.02.024>
63. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008;8:38. PMID: 18366777 <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-38>
64. Mironov PI, Lykov AV. Diagnostics and treatment of sepsis in the acute phase of severe heat injury. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2010;(1):22–4. (In Russ.)
65. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Frade JG, Chaves C, Caetano M, Almeida L, Paiva JA. Evaluation of Procalcitonin Accuracy for the Distinction Between Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Sepsis in Burn Patients. *J Burn Care Res.* 2019;40(1):112–119. PMID: 30481299 <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry058>
66. Lin JC, Chen ZH, Chen XD. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. *Burns.* 2020;46(1):182–189. PMID: 31859083 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.04.010>
67. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):114. PMID: 29168046 <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0338-6>
68. Lazareva NB, Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Shikh EV. Potential Possibilities of Monitoring the Procalcitonin Concentration During Antibacterial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2018;63(1-2):32–37. (In Russ.)
69. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Chaves C, Caetano M, et al. Checking procalcitonin suitability for prognosis and antimicrobial therapy monitoring in burn patients. *Burns Trauma.* 2018;6:10. PMID: 29610766 <https://doi.org/10.1186/s41038-018-0112-5>
70. Lavrentieva A, Kontou P, Soulountsi V, Kioumis J, Chrysou O, Bitzani M. Implementation of a procalcitonin-guided algorithm for antibiotic therapy in the burn intensive care unit. *Ann Burns Fire Disasters.* 2015;28(3):163–170. PMID: 27279801

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Спиридонова Тамара Георгиевна

доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых термических поражений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДМЗ»;
<http://orcid.org/0000-0001-7070-8512>, spiridonovatg@sklif.mos.ru;
 55%: концепция и разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Жиркова Елена Александровна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых термических поражений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДМЗ»;
<http://orcid.org/0000-0002-9862-0229>, zhirkovaea@sklif.mos.ru;
 20%: сбор и обработка материала, написание текста

- Сачков Алексей Владимирович** кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых термических поражений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДМЗ»;
<http://orcid.org/0000-0003-3742-6374>, sachkovav@sklif.mos.ru;
 15%: сбор и обработка материала, написание текста
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДМЗ»;
<http://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;
 10%: научное редактирование статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Burns, Sepsis and Procalcitonin

T.G. Spiridonova ✉, **E.A. Zhirkova**, **A.V. Sachkov**, **S.S. Petrikov**

Department of Acute Thermal Injuries
 N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

✉ **Contacts:** Tamara G. Spiridonova, Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Acute Thermal Injuries, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
 Email: spiridonovatg@sklif.mos.ru

ABSTRACT The basis of the pathogenesis of burn disease is a systemic inflammatory response syndrome with episodes of bacteremia and the development of sepsis. An analysis of the literature showed that the existing clinical diagnostic scales for sepsis do not allow a confident diagnosis. The interest in changes in the concentration of procalcitonin in the blood serum is justified by the fact that this prohormone is one of the proinflammatory mediators, the concentration of which quickly increases during local and systemic bacterial and fungal infections. It seems important to consider the possibilities of various scales for determining the criteria for sepsis, analyze the values of procalcitonin and its monitoring for more effective diagnosis and procalcitonin-controlled antibiotic therapy in patients with burns.

CONCLUSION The problem of clinical diagnosis of sepsis in patients with burns has not yet been solved. Procalcitonin is an effective biomarker of bacterial infection, and its monitoring reflects the dynamics of the burn disease, predicts the outcome, indicates the effectiveness of antibiotic therapy and allows for its correction.

Keywords: burns, sepsis, procalcitonin, diagnosis, outcome prediction, antibiotic therapy control

For citation Spiridonova TG, Zhirkova EA, Sachkov AV, Petrikov SS. Burns, Sepsis and Procalcitonin. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;13(3):480–491. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-13-3-480-491> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

- | | |
|-----------------------|--|
| Tamara G. Spiridonova | Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Acute Thermal Injuries, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
http://orcid.org/0000-0001-7070-8512 , spiridonovatg@sklif.mos.ru ;
55%, concept and development of the study design, collection and processing of material, text writing |
| Elena A. Zhirkova | Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Acute Thermal Injuries, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
http://orcid.org/0000-0002-9862-0229 , zhirkovaea@sklif.mos.ru ;
20%, collection and processing of material, text writing |
| Aleksey V. Sachkov | Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Acute Thermal Injuries, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
http://orcid.org/0000-0003-3742-6374 , sachkovav@sklif.mos.ru ;
15%, collection and processing of material, text writing |
| Sergey S. Petrikov | Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru ;
10%, scientific editing of the article |

Received on 25.12.2023

Review completed on 19.01.2024

Accepted on 05.06.2024

Поступила в редакцию 25.12.2023

Рецензирование завершено 19.01.2024

Принята к печати 05.06.2024