



ЗНАЧИМОСТЬ НОВЫХ ДЕФИНИЦИЙ И НЕКОТОРЫХ БИОМАРКЕРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КРИТИЧЕСКИХ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

Абдураимов Т.Ф.

Республиканский специализированный научно-практический центр акушерства и
гинекологии, г. Ташкент, Узбекистан.

✓ Резюме

Сепсис в целом и акушерский сепсис в частности продолжают оставаться одной из актуальных и недостаточно изученных медицинских проблем в настоящее время. В 2016 году предложены новые определения и подходы в диагностике и лечении сепсиса, преследующие цель ранних и эффективных вмешательств и снижения тяжелой материнской заболеваемости и смертности. Однако, недостаточно ясной остается роль биомаркеров в комплексе ранней диагностики сепсиса. В статье приведены результаты исследования значимости новой терминологии и таких биомаркеров как прокальцитонин и С-реактивный белок в ранней диагностике сепсиса и связанных с ним критических состояний. Установлено, что использование диагностических критериев «Сепсис-3» позволяет выявить сепсис на ранних этапах, своевременно провести стандартную интенсивную терапию, снизить частоту критических ситуаций и повысить экономическую эффективность терапии. В тоже время, прокальцитонин и С-реактивный белок не могут служить специфическими индикаторами сепсиса, но позволяют оценить эффективность проводимого лечения в динамике и определить объем и качество антибактериальной терапии.

Ключевые слова: сепсис, биомаркеры сепсиса, прокальцитонин, С-реактивный белок, шкала SOFA, критические состояния.

AKUSHERLIKDAGI KRITIK SEPTIK HOLATLARNI ERTA TASHXISLASHDA YANGI TA'RIF TUSHUNCHALARI VA AYRIM BIOMARKERLARNING AHAMIYATI.

Abduraimov T.F.

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent
sh., O'zbekiston.

✓ Rezyume

Sepsis, xususan akusherlik sepsisi bugungi kunda eng dolzarb, shu bilan birga, yetarlicha o'rganilmagan tibbiyot muammolaridan biri sifatida qolmoqda. 2016 yili onalar og'ir kasalliklari va o'limi darajasini pasaytirish, bu jarayonga o'z vaqtida va samarali aralashish maqsadida sepsisni tashxislash va davolash bo'yicha yangi tamoyil va yondashuvlar taklif qilindi. Lekin shu paytgacha biomarkerlarning sepsisni erta tashxislash tizimidagi roliga yetarlicha oydinlik kiritilmagandi. Maqolada yangi atamalar va prokalsitonin, S-reaktiv oqsil kabi biomarkerlar, shuningdek, ular bilan bog'liq kritik holatlar ahamiyati yuzasidan o'tkazilgan tadqiqot natijalari keltirilgan. Tadqiqot mobaynida "Sepsis-3" tashxislash mezonlaridan foydalanish sepsisni boshlang'ich davrlarda aniqlash, kritik holatlar chastotasini kamaytirish va terapiyaning iqtisodiy samaradorligini oshirishga xizmat qilishi aniqlandi. Garchi, prokalsitonin va S-reaktiv oqsil sepsisning maxsus indikatorlari sifatida xizmat qilolmasa ham, ular o'tkazilayotgan davolash muolajalari samaradorligini dinamikada baholash va bakteriyaga qarshi terapiya sifati va hajmini belgilashga imkon beradi.

Kalit so'zlar: sepsis, sepsis biomarkerlari, prokalsitonin, S-reaktiv oqsil, SOFA shkalasi, kritik holatlar.



THE SIGNIFICANCE OF NEW DEFINITIONS AND SOME BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CRITICAL SEPTIC CONDITIONS IN OBSTETRICS

Abduraimov T.F.

Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent, Uzbekistan.

✓ *Resume*

Sepsis in general and obstetric sepsis in particular continue to be one of the urgent and insufficiently studied medical problems at the present time. In 2016, new definitions and approaches were proposed in the diagnosis and treatment of sepsis, with the goal of early and effective interventions and the reduction of severe maternal morbidity and mortality. However, the role of biomarkers in the complex of early diagnosis of sepsis remains insufficiently clear. The article presents the results of a study of the significance of new terminology and biomarkers such as procalcitonin and C-reactive protein in the early diagnosis of sepsis and related critical conditions. It has been established that the use of diagnostic criteria "Sepsis-3" makes it possible to detect sepsis at an early stage, conduct standard intensive care in a timely manner, reduce the frequency of critical situations and increase the cost-effectiveness of therapy. At the same time, procalcitonin and C-reactive protein cannot serve as specific indicators of sepsis, but they make it possible to evaluate the effectiveness of ongoing treatment in dynamics and determine the volume and quality of antibiotic therapy.

Key words: *sepsis, sepsis biomarkers, procalcitonin, C-reactive protein, SOFA scale, critical conditions.*

Актуальность

Акушерский или материнский сепсис считается серьезной социально - экономической проблемой и сопровождается внушительными материальными затратами при сохраняющейся высокой материнской смертности [1, 9, 14, 15, 17]. Во всем мире инфекции во время беременности и в послеродовом периоде являются третьей по распространенности причиной материнской смертности, составляя в ее структуре около 11% [2, 6, 11, 16]. Как показали результаты нескольких конфиденциальных исследований случаев материнской смертности в республике Узбекистан, в течение последних 10 лет одной из важных и предопределяющих неблагоприятный исход при сепсисе упущенных возможностей является поздняя диагностика, запоздавшая интенсивная терапия и санация очага. В 2016 г. авторитетными мировыми сообществами была предложена новая терминология сепсиса и септического шока «Сепсис-3», которая проста в применении, а ранняя диагностика сепсиса сводится к скринингу признаков органной дисфункции у всех пациентов с доказанным или предполагаемым источником инфекции [3, 4, 8, 12]. Для оценки органной дисфункции предлагаются шкалы qSOFA, SOFA, которые не требуют сложных и недоступных диагностических тестов, но, несмотря на это, не находят в настоящее время значимого внедрения в широкую акушерскую практику в нашей республике по субъективным причинам [10, 15]. Малоизученной остается также проблема диагностической значимости биомаркеров сепсиса [6, 13]. Одна часть литературных источников указывает на то, что определенные биомаркеры могут служить ранними индикаторами сепсиса, другая часть – опровергает эти мнения. Малое количество данных по применению новых терминов и дефиниций в диагностике сепсиса и септического шока, а также по диагностической значимости таких биомаркеров как прокальцитонина и С-реактивного белка определило цель и актуальность нашей исследовательской работы.

Цель исследования: изучить возможности ранней диагностики сепсиса у акушерских пациентов на основе новых определений сепсиса/септического шока и диагностическую ценность биомаркеров – прокальцитонина и С-реактивного белка.

Материал и методы

Обследованы 27 беременных женщин и родильниц с сепсисом. Для диагностики сепсиса использовалась современная терминология и критерии «Сепсис-3» (Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM), 2016 г.). В группу обследованных были включены как беременные женщины, так и родильницы с различной локализацией источника инфекции, как генитальной, так и внегенитальной. Все обследованные ежедневно оценивались по шкалам qSOFA, SOFA, проводились общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Количественное определение С-реактивного белка выполняли в 1-е и 5-е сутки заболевания с использованием твердофазного иммуноферментного метода и тест-систем различных производителей. Концентрация прокальцитонина в периферической крови определялась иммунофлюоресцентным неинвазивным методом РОС-диагностики маркеров повреждения на экспресс анализаторе Fineware™ FIA MeterPlus/FS 113. Исследование проводилось в акушерских отделениях ГУ «РЧНПМЦАГ». Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 8.0 for Windows.

Результат и обсуждение

Из 27 пациентов с сепсисом 14 (51,8%) были первобеременными, 13 (48,2%) – повторобеременными. У 11(40,7%) женщин сепсис развился во время беременности, досрочное родоразрешение потребовалось 9(81,8%) из них. В 16(59,3%) случаях сепсис развился после родов. Источниками инфекции явились: прикорневая пневмония – у 8(29,7%) женщин, осложненный пиелонефрит – у 7(25,9%), хориоамнионит – у 5(18,5%), инфекция операционной раны передней брюшной стенки после кесарева сечения – у 4(14,8%), послеродовый метрит – у 2(7,4%) и акушерский перитонит – у 1(3,7%) женщин. Наиболее часто сепсис имел место у пациентов с невысоким социальным уровнем, так, 23(85,1%) женщин проживали в сельской местности, 24(88,8%) женщин были домохозяйками, а высшее образование имели только 3(11,1%) пациентки. Возраст обследованных колебался от 21 до 34 лет, средний возраст составил $24 \pm 3,4$ лет. Основным методом родоразрешения пациентов с сепсисом было оперативное, путем операции кесарева сечения – в 21(77,7%) случаев. Гистерэктомия проведена 8(29,7%) женщинам, в остальных случаях матку не удаляли по причинам положительной динамики на фоне интенсивной терапии и/или внегенитальной локализации очага инфекции. Наиболее частыми сопутствующими соматическими заболеваниями в группе обследованных были: железодефицитная анемия с уровнем гемоглобина менее 90 г/л в 19(70,3%) случаях, прикорневая пневмония – у 8(29,7%) женщин, рецидивирующий пиелонефрит – у 7(25,9%) женщин, ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м^2 – в 4(14,8%) случаях и сахарный диабет – у 3(11,1%) женщин. Диагноз сепсиса выставлялся согласно критериям «Сепсис-3»: очаг инфекции + органная дисфункция по шкале SOFA ≥ 2 балла при исключении других явных причин полиорганной недостаточности [1, 7, 15]. Состояние 19(70,3%) женщин в момент диагностики сепсиса оценивалось как относительно удовлетворительное, 5(18,5%) – как средней степени тяжести и 3(11,1%) женщин – как тяжелое. Все пациентки, независимо от тяжести состояния, получали стандартную интенсивную терапию согласно протокола «Интенсивная терапия сепсиса, септического шока в акушерстве». Летальных случаев в группе обследованных не отмечалось. Стоит отметить, что в официальных медицинских записях диагноз сепсиса не выставлен ни одной из женщин, что связано с недостаточным внедрением научных доказательств и современных взглядов на проблему сепсиса в органы санитарно-эпидемиологического контроля, которые, будучи надзорным ведомством, по настоящее время применяют в отношении стационаров со случаями септических осложнений штрафные санкции. Это не способствует выявлению истинных статистических данных по критическим ситуациям, связанных с сепсисом в масштабе республики. В тоже время, в последние годы, практикующие врачи все чаще используют шкалы qSOFA, SOFA для ранней диагностики органной дисфункции на фоне инфекции. Таким образом, использование в нашем исследовании шкал qSOFA, SOFA способствовало раннему выявлению сепсиса, когда состояние пациентов было не критическим, раннему началу интенсивной терапии, контролю за полиорганной недостаточностью на начальных этапах её

развития и недопущению летального исхода. Из 27 женщин 17-ти (62,9%) интенсивная терапия проводилась в условиях отделения акушерской реанимации, среднее количество дней пребывания в которой составило $3 \pm 1,1$, что также свидетельствует о важности ранней диагностики сепсиса в акушерстве на основе новых диагностических критериев, позволяющих своевременно предпринять эффективные лечебные мероприятия, что минимизирует пребывание пациентов в отделениях интенсивной терапии. Количество баллов по шкале SOFA на начальном этапе диагностики сепсиса составляло у 14(51,8%) женщин – 2 балла, у 8(29,7%) – 4 балла, у 3(11,1%) – 6 баллов и у 2(7,4%) – 7 баллов. При ежедневном мониторинге по шкале SOFA у всех пациенток имело место снижение количества баллов, а соответственно и степени выраженности органных дисфункций со средней скоростью 1,6 баллов в сутки. Наиболее частыми видами органных дисфункций были: дыхательная (при частоте дыхания 25 и более в минуту) – в 17(62,9%) случаях, печеночная (с гипербилирубинемией выше 20 мкмоль/л) – в 8(29,7%) случаях, дисфункция центральной нервной системы (шкала Глазго менее 15 баллов) и почечная дисфункция (с концентрацией креатинина 90 мкмоль/л и более) – в 7(25,9%) и 5(18,5%) случаях соответственно. Изолированной органо́й дисфункции среди обследованных не отмечалось, у всех пациенток имело место сочетание повреждения 2 и более систем организма. Случаев септического шока также отмечено не было.

По данным многочисленных источников, лейкоцитоз обладает низкой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики сепсиса, как правило, нарастание количества лейкоцитов свидетельствует о наличии бактериальной инфекции в организме. В тоже время, лейкоцитоз может иметь место и при неинфекционных патологических процессах в организме [4, 14]. В настоящее время нет единого консенсуса о том, какое количество лейкоцитов у беременных женщин считать лейкоцитозом. Различные источники, представляющие современные научные доказательства, рекомендуют использовать величину лейкоцитов как повышенную от 12 до 18×10^9 /л. Согласно рекомендациям ACCP/SCCM содержание лейкоцитов 12×10^9 /л и более является диагностическим критерием синдрома системной воспалительной реакции [9, 12, 18]. В нашем исследовании количество лейкоцитов 12×10^9 /л и более регистрировалось только у 16(59,2%) женщин в первые сутки заболевания, у остальных пациентов количество лейкоцитов было ниже. Самым высоким показателем лейкоцитоза было 29×10^9 /л у пациентки с акушерским перитонитом. У всех женщин на 5-е сутки наблюдения отмечалось снижение количества лейкоцитов в периферической крови до субнормальных и нормальных величин. Не отмечено взаимосвязи между количеством лейкоцитов и степенью выраженности органо́й дисфункции по шкале SOFA и тяжестью состояния у женщин с сепсисом. Помимо лейкоцитоза, согласно рекомендациям ACCP/SCCM диагностическим критерием синдрома системной воспалительной реакции также является количество незрелых форм нейтрофилов $>10\%$, однако только 18(66,7%) обследованных женщин имели сдвиг лейкоцитарной формулы влево на начальных этапах исследования. Таким образом, лейкоцитоз и лейкоцитарная формула не показали диагностической ценности в раннем выявлении сепсиса, в тоже время, они входят в набор обязательных обследований пациентов с признаками инфекции для контроля эффективности антибактериальной терапии.

В качестве маркеров дисфункции системы гемостаза, наряду с клиническими признаками коагулопатии и модифицированным прикроватным тестом по Ли-Уайту, определялись количество тромбоцитов и концентрация фибриногена. Изменений в сторону гиперкоагуляции данных показателей не отмечалось, что, возможно, связано с проводимой всем пациенткам с сепсисом стандартной фармакологической тромбопрофилактики препаратами низкомолекулярных гепаринов. В тоже время, имели случаи гипокоагуляции и склонности к ней. Так, у 4(14,8%) женщин в динамике обследования сохранялась не связанная с гематологическими заболеваниями умеренная тромбоцитопения с количеством $136-150 \times 10^9$ /л. Концентрация фибриногена у 26 (96,3%) женщин с сепсисом не опускалась в процессе наблюдения ниже 2 г/л, что исключало возможность постановки диагноза лабораторного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Только у 1-й (3,7%) пациентки с сепсисом на фоне акушерского перитонита отмечалась лабораторная коагулопатия в виде гипофибриногенемии 1 г/л и показателями прикроватного теста >7 минут, что потребовало плазмотрансфузии на дооперационном этапе и вовремя гистерэктомии. В комплексе

общеклинического обследования всем пациенткам определяли количество прокальцитонина и С-реактивного белка на 1-е и 5-е сутки заболевания. Концентрация прокальцитонина в первые сутки у больных с сепсисом оказалась следующей: $\leq 0,5$ нг/мл – у 3(11,1%) пациентов, 0,5-2,0 нг/мл – у 7(25,9%), 2,0-10,0 нг/мл – у 9(33,3%) и $\geq 10,0$ нг/мл - у 8(29,7%) женщин. У всех пациенток с сепсисом в динамике обследования на 5-е сутки количество прокальцитонина снижалось от исходного до субнормального и даже нормального уровня, что свидетельствует об эффективной антибактериальной терапии. Не отмечено взаимосвязи между концентрацией прокальцитонина и тяжестью состояния больных, выраженность органных дисфункций. В тоже время, более высокие показатели этого биомаркера фиксировались у женщин с более выраженными проявлениями синдрома системной воспалительной реакции, в частности в виде длительной рецидивирующей лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза. На сегодняшний день общепризнано, что, уровень прокальцитонина от 0,5 до 2 нг/мл находятся в «серой зоне», в которой диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя. В этих случаях рекомендуется повторить измерения через 6–24 часов. Уровень прокальцитонина выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением. При сепсисе уровень прокальцитонина повышен обычно выше 2 нг/мл, а его концентрация выше 10 нг/мл, как правило, указывает на наличие тяжелого сепсиса или септического шока [2, 6, 11, 19]. Наше исследование показало, что на ранних этапах диагностики сепсиса по новым дефинициям и диагностическим критериям, уровень прокальцитонина выше 2,0 нг/мл имел место только у 17(63%) женщин. Таким образом, не стоит полагаться на изолированные показатели прокальцитонина как раннего биомаркера сепсиса, его уровень необходимо оценивать вкупе с другими как клиническими, так и лабораторными показателями.

Концентрация С-реактивного белка была повышена у всех 27(100%) женщин с сепсисом в первые сутки обследования, с тенденцией к снижению, но не нормализации, на 5-е сутки. Нормальным уровнем С-реактивного белка является 0-6 мг/л, а о наличии системного воспалительного ответа свидетельствует его концентрация, превышающая норму в 2 раза, т.е. 12 мг/л. В тоже время, в мировой литературе нет унифицированной градации уровней С-реактивного белка, характерных для инфекций без системного воспаления, для синдрома системной воспалительной реакции и для сепсиса [6, 7, 14]. Ряд источников указывают на то, при сепсисе уровень С-реактивного белка может повышаться от 12 до 1000 мг/л, в то время как при инфекциях с системной воспалительной реакцией – до 500 мг/л. По нашим данным, уровень С-реактивного белка не коррелировал с тяжестью состояния пациенток, с выраженностью органных дисфункций по шкале SOFA, концентрацией прокальцитонина. Так, у 4(14,8%) женщин уровень С-реактивного белка составлял менее 30 мг/л, у 3(11,1%) – от 30 до 100 мг/л, у 9(33,3%) – от 100 до 300 мг/л и у 11(40,8%) – его уровень превышал 300 мг/л. Таким образом, С-реактивный белок имеет ограниченную ценность в ранней диагностике сепсиса, так как он увеличивается при любом воспалительном процессе, как генерализованном, так и локальном, а его уровни не могут достоверно свидетельствовать о тяжести инфекции.

Выводы

В соответствии с новыми рекомендациями «Сепсис-3» от 2016 г. для ранней диагностики сепсиса в акушерской практике следует учитывать такие критерии как очаг инфекции + признаки органоной дисфункции. Органную дисфункцию необходимо оценивать по шкале SOFA. Наличие 2-х баллов и более по этой шкале при наличии очага инфекции является достаточным для постановки диагноза сепсис и раннего начала интенсивной терапии. Ранняя диагностика сепсиса согласно новым дефинициям позволит значительно снизить частоту критических состояний, связанных с сепсисом, сократить длительность пребывания пациентов в стационаре, в том числе в отделениях интенсивной терапии (экономический эффект), снизить показатели тяжелой материнской заболеваемости, инвалидизации и смертности. Помимо клинических и лабораторных признаков в составе шкалы SOFA для комплексной диагностики необходимо исследовать уровни биомаркеров, септических состояний, таких как прокальцитонин и С-реактивный белок. Повышение концентрации указанных биомаркеров не могут служить специфическим признаком сепсиса, отражать тяжесть состояния или выраженность полиорганной недостаточности, так их уровни повышаются при любом

воспалительном процессе в организме и не только инфекционном. Нет определенных порогов прокальцитонина и С-реактивного белка, которые бы разграничивали инфекционные процессы без и с системной воспалительной реакцией и сепсис, септической шок. В тоже время, динамические изменения концентрации биомаркеров служат индикаторами эффективности проводимой терапии, выраженности воспалительной реакции и должны использоваться не только как диагностические, но и как мониторинговые тесты у акушерских больных с сепсисом. Нормализация на фоне терапии уровня прокальцитонина служит показанием к отмене антибактериальной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Габитова Н.А., Кедрова А.Г., Захарова М.А., Белоусова Д.Н. и соавт. Материнский сепсис: новое международное определение – новые возможности для улучшения исходов. Фарматека, том 29, №6, 2022, стр. 57-62.
2. Кочетков А.В., Гудилов М.С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости. // Новости хирургии. 2015;23(1):105-111.
3. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 4. С. 18–21.
4. Albright CM, Ali TN, Lopes V, Rouse DJ, Anderson BL. The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. // Am J Obstet Gynecol 2014;211:39.e1–8.
5. Albright CM, Has P, Rouse DJ, Hughes BL. Internal validation of the Sepsis in Obstetrics Score to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. // Obstet Gynecol 2017;130:747–55.
6. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: temporal trends and independent associations for severe sepsis. // Anesth Analg 2013;117:944–50.
7. Biomarkers Definitions Working Group P. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001; Vol. 69: 89–95.
8. Bowyer L., Robinson H.L., Barrett H., et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. // Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017;57:540–51.
9. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. // Obstet Gynecol. 2018 Sep;132(3):e103-e119.
10. Dianti M., Luna C.M. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? Curr Opin Crit Care. 2018 Oct;24(5):361-369.
11. Mouncey P.R., Osborn T.M., Power G.S., et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015;372:1301–11.
12. Peres Bota D., Melot C., Lopes Ferreira F., Vincent J.L. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. // Crit Care Med. 2003; Vol. 31: 2579–84.
13. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. // Crit Care. 2010; Vol. 14: R15.
14. Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. // Crit Care Clin. 2011; Vol. 27: 253–63.
15. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774.
16. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787.
17. Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E., Birkhahn R. et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. // Crit Care Med. 2009; Vol. 37: 96–104.
18. Surgers L, Valin N, Carbonne B, et al. Evolving microbiological epidemiology and high fetal mortality in 135 cases of bacteremia during pregnancy and postpartum. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32: 107–13.
19. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. // Lancet Infect Dis. 2013; Vol. 13: 426–35.

Поступила 09.07.2022