

## ЧАСТОТА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНОМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Н.В. Дрягина, Е.А. Кондратьева, С.А. Кондратьев, И.А. Марковкина, Е.Г. Потемкина, А.Н. Кондратьев

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова – филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

### Frequency of infectious complications and features of systemic inflammatory response in patients with prolonged disorders of consciousness

N.V. Dryagina, E.A. Kondratyeva, S.A. Kondratyev, I.A. Markovkina, E.G. Potemkina, A.N. Kondratyev  
Russian Research Neurosurgical Institute named after professor A.L. Polenov – Branch of National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель:* изучить эпидемиологию инфекционных осложнений, интенсивность антибактериальной терапии и особенности системного воспалительного ответа у больных с длительным нарушением сознания.

*Материалы и методы:* проведен ретроспективный анализ историй болезни 102 пациентов с длительным нарушением сознания, проходивших лечение в отделении анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова с 2010 по 2019 г.

*Результаты:* у всех пациентов (100 %) за время госпитализации присутствовали признаки трахеобронхита, у 86 больных (84,3 %) была обнаружена инфекция мочевыводящих путей, у 34 (33,3 %) – пневмония, у 10 (9,8 %) – менингоэнцефалит, у 9 (8,8 %) – сепсис. Выявленные бактериальные осложнения потребовали назначения интенсивной антибактериальной терапии. При продолжительности пребывания больного в стационаре в среднем  $51 \pm 42$  дня продолжительность антибактериальной терапии составила в среднем  $37 \pm 41$  день. Однокомпонентная терапия проводилась в половине случаев (54 %), чуть реже (43,2 %) лечение состояло из двух антибактериальных препаратов, в отдельных случаях состояние больного требовало назначения трех антибактериальных препаратов (2,8 %). Даже в отсутствие очага инфекции температура и лабораторные маркеры воспаления в крови у больных с длительным нарушением сознания были выше референсных показателей. СРБ увеличивался при присоединении всех бактериальных осложнений. Количество лейкоцитов достоверно повышалось только с развитием пневмонии и сепсиса. Прокальцитониновый тест был положительным в 16,6 % случаев инфекций мочевыводящих путей, 30,4 % пневмоний и 28 % менингоэнцефалитов.

*Заключение:* наиболее информативным провоспалительным маркером в диагностике бактериальных осложнений у больных с длительным нарушением сознания оказался С-реактивный белок. Слабо выраженная лейкоцитарная реакция может объясняться иммуносупрес-

#### Abstract

*Objective:* investigate epidemiology of infectious complications, intensity of antibacterial therapy, and features of the systemic inflammatory response in patients with prolonged disorders of consciousness.

*Materials and methods:* retrospective case histories analysis of 102 patients with prolonged disorders of consciousness who were treated in the department of anesthesiology and intensive care of Polenov Neurosurgical Institute from 2010 to 2019.

*Results:* during hospitalization all patients (100 %) had signs of tracheobronchitis, 86 patients (84,3 %) had urinary tract infection, 34 (33,3 %) pneumonia, 10 patients (9,8 %) meningoencephalitis, and in 9 (8,8 %) cases sepsis was diagnosed. Identified bacterial complications required systemic antibacterial therapy. With an average length of hospital stay of  $51 \pm 42$  days, duration of antibiotic therapy was  $37 \pm 41$  days. One-component therapy was applied in half of the cases (54 %), slightly less often (43,2 %) treatment consisted of two antibiotics, in some cases patient's condition required prescription of three antibiotics (2,8 %). Even in the absence of a focus of infection, temperature and laboratory markers of inflammation in blood samples of patients with prolonged disorders of consciousness were higher than the reference values. CRP was increased with addition of any bacterial complications. Count of white blood cells significantly increased only in case of pneumonia and sepsis. Procalcitonin test was positive in 16,6 % observations of urinary tract infection, 30,4 % of pneumonia, and 28 % of meningoencephalitis.

*Conclusion:* most informative proinflammatory marker of bacterial complications in patients with prolonged disorders of consciousness was CRP. Mild leukocyte response can be explained by immunosuppression in long-term ill patients. Limited value of procalcitonin test may be due to the insufficiency of the semi-quantitative method sensitivity with a threshold level of 0,5 ng/ml, as well as reduced proinflammatory response to local infection in patients with prolonged disorders of consciousness as a result of massive antibacterial therapy, colonization of opportunistic microflora and pres-

сией у длительно болеющих пациентов. Ограниченная ценность прокальцитонина обусловлена недостаточной чувствительностью полуколичественного метода с пороговым уровнем 0,5 нг/мл, а также сниженным провоспалительным ответом на локальную инфекцию у пациентов с длительным нарушением сознания в результате массивной антибактериальной терапии, колонизации условно-патогенной флоры, наличия симпатикотонии (неинфекционной системной воспалительной реакции).

**Ключевые слова:** длительное нарушение сознания, бактериальные осложнения, сепсис, прокальцитонин, С-реактивный белок.

## Введение

Проблема диагностики и лечения инфекционных и септических осложнений у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, остается острой, несмотря на масштабные усилия специалистов во всем мире [1–3]. Частным случаем общей проблемы является верификация и терапия бактериальных инфекций у больных с длительным нарушением сознания (ДНС), проходящих лечение и реабилитацию в условиях стационара. Воспалительные процессы, наряду с другими соматическими осложнениями, являются важными прогностическими факторами, которые утяжеляют состояние пациентов с ДНС, сопровождаются болевыми ощущениями, увеличивают риск сепсиса и смертность, затрудняют восстановление сознания и ухудшают функциональный исход [4–6]. Диагностика воспалительных осложнений у этих больных — достаточно сложная задача (не всегда удается решить вопрос — наблюдаемая у больного системная воспалительная реакция имеет инфекционный или неинфекционный генез, а зачастую они присутствуют одновременно). Даже при выраженном системном воспалительном ответе иногда не удается найти источник инфекции; с другой стороны, тяжелые локальные воспалительные процессы могут протекать при очень умеренных проявлениях системного ответа. В большом количестве случаев у больного с ДНС имеется несколько локальных очагов инфекции. При положительных результатах посевов нередко приходится отвечать на вопрос о том, является это колонизацией или инфекцией, требующей назначения антибактериальных препаратов.

Исследования этой проблемы крайне немногочисленны и в основном отражают частоту инфекционных осложнений, наряду с другими коморбидными заболеваниями у больных с ДНС, и их влияние на восстановление сознания и исход [4–7]. Эпидемиология бактериальных осложнений и выраженность системной воспалительной реакции остаются практически не изученными у данной категории больных.

*ence of sympathicotonia (non-infectious systemic inflammatory reaction).*

**Key words:** prolonged disorders of consciousness, bacterial complications, sepsis, procalcitonin, CRP.

**Цель исследования** — анализ этиологии инфекционных осложнений, интенсивности антибактериальной терапии и системного ответа на инфекцию у больных с длительным нарушением сознания.

## Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни 102 пациентов с ДНС, проходивших лечение в отделении анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова с 2010 по 2019 г. Возраст больных в среднем составил 33 года (от 16 до 71), женщин было 31 (30,4%), мужчин — 71 (69,6%). Причинами ДНС в 67 случаях являлась черепно-мозговая травма (65,8%), в 13 — острое нарушение мозгового кровообращения (12,7%), в 18 (17,7%) — гипоксия, в 2 (1,9%) — энцефалит и в 2 (1,9%) — опухоль головного мозга.

Диагноз сепсиса выставляли в соответствии с рекомендациями «Сепсис-2» при наличии признаков полиорганной дисфункции и с помощью определения содержания прокальцитонина (PCT) в крови. С этой целью использовали тест BRAHMS PCT-Q (производитель BRAHMS, Германия), диагностически значимым считали уровень прокальцитонина выше 2 нг/мл.

Базу данных формировали в программе Microsoft Office Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий значений признаков применялись параметрический t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна — Уитни для непараметрического анализа, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Наиболее распространенными воспалительными осложнениями являлись трахеобронхиты, наблюдаемые у всех пациентов (100%) за время гос-

питализации в той или иной степени выраженности, и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), которые перенесли 86 больных (84,3%). У 34 человек (33,3%) за время пребывания в стационаре верифицировали пневмонию, у 10 – менингоэнцефалит. Сепсис перенесли 9 больных (8,8%), у 2 он развился на фоне пневмонии, у 1 – на фоне менингоэнцефалита, у остальных очаг инфекции не был верифицирован. У 5 пациентов (4,9%) наблюдались признаки гнойного конъюнктивита и/или кератоконъюнктивита, у 2 (1,9%) – мастоидита. Кроме того, было зафиксировано по одному случаю следующих воспалительных осложнений: нагноение раны после установки титановой сетки, абсцесс мозга, обострение хронического отита, полисинусит, периодонтит, абсцесс двух пальцев (у одного пациента), нагноение гастростомы. У 39 больных (38,2%) имелись пролежни 2 – 4 степени.

Основным фактором риска возникновения ИМВП является наличие мочевого катетера. У части больных без катетера тоже наблюдаются рецидивирующие циститы; причиной, поддерживающей персистирующее воспаление в этом случае, возможно, является пузырно-мочеточниковый рефлюкс [8]. Факторы риска трахеобронхитов и пневмоний – длительная неподвижность, в основном фиксированное положение в постели, сниженный, а иногда отсутствующий кашлевой рефлекс, наличие трахеостомических канюль [5]. У всех пациентов с ДНС при наличии трахеостомы высевается условно-патогенная флора, даже во время пребывания дома [8]. Менингоэнцефалит развивался только при наличии таких факторов риска, как оперативные вмешательства (пластика дефектов черепа) – 4 случая, установка вентрикулоперитонеального шунта – 4 и наружного вентрикулярного дренажа с целью коррекции остро развившегося гидроцефального синдрома – 2. У половины больных это осложнение протекало остро, у остальных наблюдалось рецидивирующее течение сроком более 1 месяца. Средняя продолжительность менингоэнцефалита составила 39 дней (от 11 до 96 дней).

В посевах выявлялись типичные представители нозокомиальных инфекций. Частота выделения возбудителя в мокроте составила 96,4% от всех взятых посевов мокроты и содержимого трахеостомы, в моче – 70,7%, в крови – 34,2%, в спинномозговой жидкости (СМЖ) – 24,1%. В моче, крови и СМЖ преобладали монокультуры (71,5%, 84,1% и 85,7% соответственно), в мокроте в большинстве случаев (77,5%) обнаруживались ассоциации условно-патогенной флоры. Среди возбудителей сепсиса преобладали представители грамположительной микрофлоры (60,8% случаев бактериальной инфекции), менингоэнцефалит вызывали грамположительные и грамотрицательные бакте-

рии в равной степени, в качестве этиологического фактора ИМВП и пневмоний лидировали грамотрицательные микроорганизмы (86% и 78,6% соответственно).

Самым распространенным микроорганизмом, выделяемым из крови, был *S. epidermidis*, – 12,5% случаев, на *K. pneumoniae* и *Candida spp.* приходилось по 4,6% посевов, на *A. baumannii* и *S. haemolyticus* – по 2,9%. Возбудителями менингоэнцефалитов являлись преимущественно *K. pneumoniae* и *S. epidermidis*, штаммы этих микроорганизмов высевали в 10,3% и 10,3% посевов СМЖ. Лидирующими возбудителями ИМВП являлись *K. pneumoniae* – обнаруживалась в 22,1% посевов мочи, *P. aeruginosa* (16,9%), *C. albicans* (13,4%) и *E. coli* (12,2%). В посевах мокроты преимущественно выявлялись *P. aeruginosa* (56,7%), *K. pneumoniae* (38,3%), *A. baumannii* (32,1%) и *S. aureus* (28,5%). В подавляющем большинстве случаев дрожжеподобные грибы рода *Candida* высевались вместе с микробной флорой, что является косвенным признаком иммуносупрессии.

Выявленные бактериальные осложнения требовали назначения интенсивной антибактериальной терапии. При продолжительности пребывания больного в стационаре в среднем  $51 \pm 42$  дня (от 12 до 278) продолжительность лечения антибактериальными препаратами в среднем составила  $37 \pm 41$  день (от 0 до 268). Однокомпонентная терапия проводилась в половине случаев (54%), чуть реже (43,2%) лечение состояло из двух антибактериальных препаратов, в отдельных случаях состояние больного требовало назначения трех- и более компонентной терапии (2,8%).

Принимая во внимание такие внушительные цифры как распространенности бактериальных осложнений у больных с ДНС, так и продолжительности и объема проводимой антибактериальной терапии, подходы к диагностике бактериальных инфекций у этих пациентов должны быть тщательно продуманы.

В таблице 1 представлены клинико-лабораторные показатели системно-воспалительного ответа у больных с ДНС. Мы постарались включать в группы случаи единичной локальной инфекции, потому что во многих случаях у больных присутствует сразу несколько очагов воспаления. В группу без бактериальных осложнений вошли те же пациенты ( $n = 102$ ) в периоды, когда у них не было клинических и лабораторных признаков бактериального воспаления, либо когда после тщательного обследования очаг инфекции не был верифицирован. Обращает на себя внимание, что даже в отсутствие бактериальных осложнений у этих пациентов и температура, и лабораторные маркеры в крови были выше референсных показателей.

Таблица 1

Показатели системно-воспалительного ответа у больных с ДНС при бактериальной инфекции,  $M \pm m$ 

Группа	T, °C	L, $\times 10^9/\text{л}$	п/я, %	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	Альбумин г/л	PCT, %
Без бактериальных осложнений	37,4 $\pm$ 0,6 **	9,6 $\pm$ 4,0 **	4,3 $\pm$ 3,7 **	38 $\pm$ 16	30,0 $\pm$ 33,8 **	34,9 $\pm$ 4,7 **	—
ИМВП	37,4 $\pm$ 0,5	10,2 $\pm$ 3,6 **	5,2 $\pm$ 5,2 **	41 $\pm$ 15	51,4 $\pm$ 60,8 * / **	34,4 $\pm$ 4,6 **	16,6
Пневмонии	37,8 $\pm$ 0,8 *	12,0 $\pm$ 6,2 *	6,2 $\pm$ 4,3 * / **	46 $\pm$ 14 *	69,6 $\pm$ 63,8 * / **	31,4 $\pm$ 5,4 ***	30,4
Менингоэнцефалиты	38,3 $\pm$ 0,7 *	9,1 $\pm$ 3,7 **	7,3 $\pm$ 6,6 * / **	51 $\pm$ 12 *	98,8 $\pm$ 69,6 * / **	27,9 $\pm$ 6,6 *	28,0
Сепсис	37,9 $\pm$ 1,1 *	15,8 $\pm$ 9,9 *	13,1 $\pm$ 11 *	45 $\pm$ 21	193,3 $\pm$ 100 *	26,3 $\pm$ 3,4 *	100

T — температура, L — лейкоциты, п/я — палочкоядерные нейтрофилы, PCT, % — прокальцитонин тест, процент положительных результатов; \*  $p < 0,05$  при сравнении с группой «Без бактериальных осложнений»; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой «Сепсис».

Присоединение ИМВП сопровождалось достоверным увеличением только С-реактивного белка (СРБ). Развитие таких тяжелых осложнений, как пневмония и менингоэнцефалит, приводило к значительному повышению температуры, СОЭ, СРБ и незрелых форм лейкоцитов, а также к снижению альбумина как отрицательного белка острой фазы ( $p < 0,05$ ). При сепсисе выявлялось выраженное повышение температуры, лейкоцитов и юных форм, СРБ и снижение альбумина ( $p < 0,05$ ), но СОЭ достоверно не менялась, вероятно, в силу того, что этот показатель реагирует на воспаление медленнее остальных. У 1 больного развитие сепсиса сопровождалось лейкопенией до  $1,1 \times 10^9/\text{л}$ . Неожиданным оказался факт, что количество лейкоцитов не увеличивалось ни при ИМВП, ни при менингоэнцефалите. Кроме того, низкую чувствительность показал прокальцитонин тест. Для определения этого показателя был использован полуколичественный тест BRAHMS PCT-Q, поэтому данные представлены в виде процента положительных результатов. То, что тест был положительным только в 16,6% случаев ИМВП, было ожидаемо, так как, по данным литературы, прокальцитонин повышается незначительно при инфекциях нижних мочевых путей [9–12]. Однако прокальцитонин тест оказался положительным менее чем в трети случаев доказанных пневмоний и менингоэнцефалитов. Несмотря на то, что прокальцитонин является общепризнанным маркером как системной, так и локальной бактериальной инфекции, в ряде работ сообщается о низких уровнях (до 0,5 нг/мл) прокальцитонина в крови при инфекциях различной локализации, в том числе внебольничных и нозокомиальных пневмониях [13–17] и воспалительных процессах

в ликворопроводящих путях, включая послеоперационные менингиты [18–21]. Среди причин, приводящих к недостаточно выраженному повышению прокальцитонина при бактериальных инфекциях, называются: наличие нескольких воспалительных хронических заболеваний (мультиморбидность), вариабельность этиологического агента, выраженная лекарственная нагрузка, субклинический воспалительный статус [22], предшествующая антибактериальная терапия [23–25].

В нашем исследовании среди основных факторов, влияющих на результаты прокальцитонин теста, следует выделить недостаточную чувствительность полуколичественного метода с пороговым уровнем 0,5 нг/мл и массивную антибактериальную терапию — в среднем больные находились без антибиотиков только около четверти времени госпитализации. Однако преобладающими возбудителями локальных инфекций у наших пациентов являлись грамотрицательные бактерии, которые, по данным литературы, вызывают более значительное увеличение прокальцитонина за счет синтеза эндотоксина [25–27]. Возможно, дополнительными причинами низкой результативности прокальцитонин теста при бактериальных осложнениях у больных с ДНС являются колонизация условно-патогенной флоры, наличие симпатикотонии (неинфекционной системной воспалительной реакции) и сниженный провоспалительный ответ, обусловленный иммуносупрессией. Учитывая, что присоединение ИМВП и менингоэнцефалитов не сопровождалось увеличением количества лейкоцитов, для изучения клеточного и гуморального иммунитета 40 больным с ДНС были выполнены иммунограммы (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели иммунограммы у больных с ДНС (n=40), M±m

Показатель	M±m	Референсные значения
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,31±11,08	4,0–9,0
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,80±0,57	1,2–3,0
Лимфоциты, %	14,7±8,6	19–37
Т-лимфоциты CD3 (общие), 10 <sup>9</sup> /л	0,92±0,68	0,8–1,2
Т-лимфоциты CD3 (общие), %	74,9±8,4	55–76
Т-лимфоциты CD4 (хелперы), 10 <sup>9</sup> /л	0,54±0,41	0,7–1,0
Т-лимфоциты CD4 (хелперы), %	44,9±8,4	35–46
Т-лимфоциты CD8 (цитотоксические), 10 <sup>9</sup> /л	0,33±0,26	0,4–0,6
Т-лимфоциты CD8 (цитотоксические), %	26,3±6,1	20–35
Естественные киллеры CD16, 10 <sup>9</sup> /л	0,11±0,10	0,2–0,5
Естественные киллеры CD16, %	10,5±7,0	10–20
В-лимфоциты CD20, 10 <sup>9</sup> /л	0,15±0,12	0,3–0,6
В-лимфоциты CD20, %	12,2±6,1	11–20
Активированные клетки CD25, 10 <sup>9</sup> /л	0,14±0,10	0,3–0,7
Активированные клетки CD25, %	13,6±11,4	13–24
Активированные клетки CD95, 10 <sup>9</sup> /л	0,45±0,31	0,1–0,2
Активированные клетки CD95, %	37,7±14,7	5–10
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	1,80±0,59	1,0–2,0
Иммуноглобулин А, г/л	2,04±1,07	1,4–4,2
Иммуноглобулин М, г/л	0,96±0,61	0,7–1,9
Иммуноглобулин G, г/л	10,9±3,7	8,0–16,0
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	133±52	50–135
РТМЛ спонтанная, %	6,3±3,6	2,0–4,0
РТМЛ на фитогемагглютинин, %	67±21	65–85

Как видно из представленных в таблице 2 данных, у больных с ДНС имеется относительная лимфопения на фоне лейкоцитоза. Присутствуют признаки вторичного иммунодефицита в виде снижения абсолютных цифр Т-хелперов CD4, естественных киллеров CD16, значительное (в 3 раза) снижение активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD25+, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2, и увеличение спонтанной реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ, характеризует активность воспалительного процесса), что указывает на функциональную недостаточность Т-лимфоцитов. Снижение касалось также В-лимфоцитов, но при этом содержание всех классов иммуноглобулинов оставалось в норме, то есть основные изменения касались клеточного иммунитета. Кроме того, в 2 раза было увеличено абсолютное количество, а в 4 раза — процентное соотношение лимфоцитов, экспрессирующих CD95, один из рецепторов апоптоза, что отражает готовность лимфоцитов вступить в процесс запрограммированной клеточной гибели. Таким образом, анализ иммунограмм у больных с ДНС показал количественное снижение субпопуляций лимфоцитов и преобладание процессов апоптоза на фоне снижения функциональной активности клеток.

### Заключение

Частота бактериальных осложнений у больных с длительным нарушением сознания обусловлена частым нахождением в стационаре, что увеличивает риск нозокомиальных инфекций, наличием мочевых катетеров и трахеостомических канюль, длительной неподвижностью, угнетением иммунитета, нейродистрофическим синдромом. Так как факторы риска у этой категории больных являются постоянными, бактериальные осложнения склонны к рецидивированию. При оценке уровней провоспалительных показателей в диагностике бактериальных осложнений у больных с ДНС целесообразно ориентироваться не на референсные значения, а на их динамику, поскольку фоновые уровни повышены у большинства больных даже в отсутствие инфекции. Наиболее информативным провоспалительным маркером в диагностике локальных инфекций у больных с длительным нарушением сознания оказался СРБ. Слабо выраженная лейкоцитарная реакция может объясняться иммуносупрессией у длительно болеющих пациентов. Ограниченная ценность прокальцитонинового теста обусловлена недостаточной чувствительностью полуколичественного метода и измененным ответом на

инфекцию вследствие массивной антибактериальной терапии, длительной колонизации условно-патогенной флоры, наличия неинфекционной системной воспалительной реакции и нарушений иммунного статуса.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/2020.*

#### Литература

1. Тюрин, И.Н. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) / И.Н. Тюрин [и др.] // *Общая реаниматология*. — 2019. — Т. 15, № 4. — С. 42 — 57.
2. Warttig S. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients / S. Warttig, P. Alderson, D.J. Evans [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Jun 25; 6: CD012404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353245>
3. Caraballo C. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death / C. Caraballo, F. Jaimes // *Yale J. Biol. Med.* — 2019. — Vol. 92, № 4. — P. 629-640.
4. Pistoia F. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness / F. Pistoia, S. Sacco, M. Franceschini [et al.] // *J Neurotrauma*. — 2015. — Vol. 32, № 10. — P. 682-688.
5. Pistoia F. The Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Psychometric Properties and Clinical Usefulness in Patients With Disorders of Consciousness / F. Pistoia, A. Carolei, Y.G. Bodien [et al.] // *Front Neurol*. — 2019. — Vol. 10. — P. 1042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812466/>
6. Whyte J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness / J. Whyte, A.M. Nordenbo, K. Kalmar [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — Vol. 94, № 10. — P. 1877-1883.
7. Lee L. Long-term recovery profile of patients with severe disability or in vegetative states following severe primary intracerebral hemorrhage / L. Lee, Y.T. Lo, A.A.Q. See [et al.] // *J. Crit. Care*. — 2018. — Vol. 48. — P. 269-275.
8. Кондратьева, Е.А. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. — М.: б. и., 2014. — 361 с.
9. Xu R.Y. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis / R.Y. Xu, H.W. Liu, J.L. Liu [et al.] // *BMC Urol*. — 2014. — 14:45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074860/>
10. Nikfar R. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department / R. Nikfar, G. Khotae, N. Ataee [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2010. — Vol. 52, № 2. — P. 196-198.
11. Grgze M.K. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M.K. Grgze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20, № 10. — P. 1445-1448.
12. So-Ngern A. Prognostic value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bacterial infections in critically-ill patients / A. So-Ngern, S. Leelasupasri, S. Chulavatnatol [et al.] // *Infect. Chemother.* — 2019. — Vol. 51, № 3. — P. 263-273.
13. van Vugt S.F. GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study / S.F. van Vugt, B.D. Broekhuizen, C. Lammens [et al.] // *BMJ*. — 2013. 346: f2450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639712/>
14. España P.P. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia / P.P. España, A. Capelastegui, A. Bilbao [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, № 12. — P. 3397-3405.
15. Taylor R. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection / R. Taylor, A. Jones, S. Kelly S [et al.] // *Cureus*. — 2017. — Vol. 9, № 4. — P. e1148. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425286/>
16. Salluh J.I.F. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / J.I.F. Salluh, V.C. Souza-Dantas, P. Póvoa // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2017. — Vol. 23, № 5. — P. 391-397.
17. Titova E. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: A prospective observational study / E. Titova, A. Christensen, Henriksen A.H. [et al.] // *Chron Respir Dis*. — 2019. 16: 1479972318769762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302976/>
18. Choi S.H. Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery / S.H. Choi, S.H. Choi // *Infect. Chemother.* — 2013. — Vol. 45, № 3. — P. 308-314.
19. Yu Y. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study / Y. Yu, X.X. Li, L.X. Jiang [et al.] // *Infect. Dis. (Lond)*. — 2016. — Vol. 48, № 1. — P. 63-69.
20. Viallon A. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis / A. Viallon, N. Desseigne, O. Marjollet [et al.] // *Crit. Care*. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. R136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219005/>
21. Hoffmann O. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults / O. Hoffmann, U. Reuter, F. Masuhr [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, № 3, P. 215-218.
22. Nouvenne A. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study / A. Nouvenne, A. Ticinesi, G. Folesani [et al.] // *BMC Geriatr*. — 2016. 16:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715290/>
23. Li W. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Bacterial Meningitis Patients with Empiric Antibiotic Pretreatment / W. Li, X. Sun, F. Yuan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2017. — Vol. 55, № 4. — P. 1193-1204.
24. Becker K.L. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target / K.L. Becker, R. Snider, E.S. Nylen // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159, № 2. — P. 253-264.
25. Leng Y. Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection / Y. Leng, C. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Ann Transl Med*. — 2019. — Vol. 7, № 7. — P. 135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511569/>
26. Watanabe Y. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings / Y. Watanabe, N. Oikawa, M. Hariu [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* — 2016. — Vol. 9. — P. 325-331.
27. Li S. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis / S. Li, H. Rong, Q. Guo [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 21. — P. 39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122113/>

## References

1. Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protsenko D.N. et al. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study). *Obshchaya reanimatologiya*. 2019. — Vol. 15, № 4. — P. 42-57 (in Russian).
2. Warttig S. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients / S. Warttig, P. Alderson, D.J. Evans [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Jun 25; 6: CD012404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353245>
3. Caraballo C. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death / C. Caraballo, F. Jaimes // *Yale J. Biol. Med.* — 2019. — Vol. 92, № 4. — P. 629-640.
4. Pistoia F. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness / F. Pistoia, S. Sacco, M. Franceschini [et al.] // *J Neurotrauma.* — 2015. — Vol. 32, № 10. — P. 682-688.
5. Pistoia F. The Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Psychometric Properties and Clinical Usefulness in Patients With Disorders of Consciousness / F. Pistoia, A. Carolei, Y.G. Bodien [et al.] // *Front Neurol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812466/>
6. Whyte J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness / J. Whyte, A.M. Nordenbo, K. Kalmar [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — Vol. 94, № 10. — P. 1877-1883.
7. Lee L. Long-term recovery profile of patients with severe disability or in vegetative states following severe primary intracerebral hemorrhage / L. Lee, Y.T. Lo, A.A.Q. See [et al.] // *J. Crit. Care.* — 2018. — Vol. 48. — P. 269-275.
8. Kondratyeva E.A. Vegetative State: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment / Kondratyeva E.A., Yakovenko I.V. — M.: b. i., 2014 (in Russian).
9. Xu R.Y. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis / R.Y. Xu, H.W. Liu, J.L. Liu [et al.] // *BMC Urol.* — 2014. — 14:45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074860/>
10. Nikfar R. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department / R. Nikfar, G. Khotae, N. Ataee [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2010. — Vol. 52, № 2. — P. 196-198.
11. Gürgöze M.K. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M.K. Gürgöze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20, № 10. — P. 1445-1448.
12. So-Ngern A. Prognostic value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bacterial infections in critically-ill patients / A. So-Ngern, S. Leelasupasri, S. Chulavatnatol [et al.] // *Infect. Chemother.* — 2019. — Vol. 51, № 3. — P. 263-273.
13. van Vugt S.F. GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study / S.F. van Vugt, B.D. Broekhuizen, C. Lammens [et al.] // *BMJ.* — 2013. 346: f2450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639712/>
14. España P.P. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia / P.P. España, A. Capelastegui, A. Bilbao [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, № 12. — P. 3397-3405.
15. Taylor R. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection / R. Taylor, A. Jones, S. Kelly S [et al.] // *Cureus.* — 2017. — Vol. 9, № 4. — P. e1148. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425286/>
16. Salluh J.I.F. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / J.I.F. Salluh, V.C. Souza-Dantas, P. Póvoa // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2017. — Vol. 23, № 5. — P. 391-397.
17. Titova E. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: A prospective observational study / E. Titova, A. Christensen, Henriksen A.H. [et al.] // *Chron Respir Dis.* — 2019. 16: 1479972318769762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302976/>
18. Choi S.H. Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery / S.H. Choi, S.H. Choi // *Infect. Chemother.* — 2013. — Vol. 45, № 3. — P. 308-314.
19. Yu Y. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study / Y. Yu, X.X. Li, L.X. Jiang [et al.] // *Infect. Dis. (Lond).* — 2016. — Vol. 48, № 1. — P. 63-69.
20. Viallon A. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis / A. Viallon, N. Desseigne, O. Marjollet [et al.] // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. R136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219005/>
21. Hoffmann O. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults / O. Hoffmann, U. Reuter, F. Masuhr [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, № 3, P. 215-218.
22. Nouvenne A. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study / A. Nouvenne, A. Ticinesi, G. Folesani [et al.] // *BMC Geriatr.* — 2016. 16:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715290/>
23. Li W. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Bacterial Meningitis Patients with Empiric Antibiotic Pretreatment / W. Li, X. Sun, F. Yuan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2017. — Vol. 55, № 4. — P. 1193-1204.
24. Becker K.L. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target / K.L. Becker, R. Snider, E.S. Nylen // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159, № 2. — P. 253-264.
25. Leng Y. Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection / Y. Leng, C. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Ann Transl Med.* — 2019. — Vol. 7, № 7. — P. 135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511569/>
26. Watanabe Y. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings / Y. Watanabe, N. Oikawa, M. Hariu [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* — 2016. — Vol. 9. — P. 325-331.
27. Li S. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis / S. Li, H. Rong, Q. Guo [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 21. — P. 39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122113/>

*Авторский коллектив:*

*Дрягина Наталья Владимировна* — заведующая клинико-диагностической лабораторией с экспресс-группой Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)670-30-03 доб.001701, e-mail: nvdryagina@mail.ru

*Кондратьева Екатерина Анатольевна* — невролог, ведущий научный сотрудник, руководитель группы по изучению «малого сознания» Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)702-37-49 доб.001621, e-mail: eak2003@mail.ru

*Кондратьев Сергей Анатольевич* — невролог отделения анестезиологии и реанимации Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)702-37-49 доб.001621, e-mail: 3773717@mail.ru

*Марковкина Ирина Александровна* — врач клинической лабораторной диагностики КДЛ с экспресс-группой Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03 доб.001701, e-mail: i.a.stepanova@yandex.ru

*Потемкина Елена Геннадьевна* — врач-рентгенолог рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: 8(812)670-44-58 доб.004513, e-mail: Potemkina25@rambler.ru

*Кондратьев Анатолий Николаевич* — анестезиолог-реаниматолог, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)702-37-49 доб.001621, e-mail: anesth-neuro@rambler.ru