

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2019 June;86(6):60-72.  
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.06.60

### **Сепсис–3: оновлені визначення, потенційні проблеми та подальші практичні кроки**

**I. A. Криворучко<sup>1</sup>, В. В. Бойко<sup>1,2</sup>, Ю. В. Іванова<sup>1,2</sup>, С. А. Андреещев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет МОЗ України,

<sup>2</sup>Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України, м. Харків,

<sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

### **Sepsis–3: renewed determinations, potential problems and further practical foot steps**

**I. A. Kryvoruchko<sup>1</sup>, V. V. Boyko<sup>1,2</sup>, Yu. V. Ivanova<sup>1,2</sup>, S. A. Andreieshchev<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University MH of Ukraine,

<sup>2</sup>Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery, Kharkiv,

<sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Сепсис, незважаючи на успіхи, досягнуті в його діагностиці та лікуванні, залишається однією з основних проблем сучасної медицини, оскільки є головною причиною смерті пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії у всьому світі [1]. Сепсис виникає приблизно у 1,7 млн. дорослих осіб у США щорічно і спричиняє смерть більше ніж 250 000 із них [2]. За даними різних досліджень у 30 – 50% всіх госпіталізованих пацієнтів, які помирають, смерть спричиняє сепсис. Від сепсису помирає стільки ж хворих, що й від інфаркту міокарда. Проте невідомо, як можна попередити смерть, пов'язану із сепсисом, бо він непропорційно впливає на організм хворих, особливо літнього віку, які мають тяжкі супутні захворювання та порушення функціонального стану [3, 4]. Пацієнтам, які пережили сепсис, загрожують фізичні та когнітивні порушення, а ризик смерті в наступні 5 років у них більш ніж удвічі вищий, ніж у інших госпіталізованих хворих [5, 6]. За даними центрів з контролю та профілактики захворювань, тільки у 2008 р. 14,6 млрд. доларів було витрачено на лікування госпіталізованих пацієнтів із сепсисом у США, а з 1997 по 2008 р. сукупні витрати, скориговані з урахуванням інфляції, на лікування госпіталізованих пацієнтів із сепсисом збільшувалися в середньому щорічно на 11,9% [7].

Відомо, що сепсис (з давньогрецької «sepsis» – гниття) – це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення на інфекцію різної природи (бактеріальну, вірусну, грибкову). Не використовуючи цього терміна, грецький лікар Гіпократ (460 – 370 рр. до н. е.), ймовірно, був першим, хто описав клінічний перебіг септичного шоку. Ще у XIX сторіччі дослідники зрозуміли, що сепсис виникає

в результаті реакції організму людини на інфекцію, спрямовану на вбивство патогенів, що спричинюють захворювання. Відомо, що менше половини пацієнтів, у яких є ознаки і симптоми сепсису, мають позитивні результати посівів крові або інше мікробіологічне підтвердження інфекційного фокусу. Вільям Ослер (1849 – 1919) вперше визнав важливу роль реакції організму хворого на сепсис: «за винятком кількох випадків, пацієнт, здається, помирає від реакції організму на інфекцію, а не від інфекції» [8].

Діагноз сепсису історично ґрунтувався на доказах стійкої бактеріємії (септицемії). Однак відповідно до прогресу в розумінні патофізіології визначення сепсису поступово зазнало змін. Учасники погоджувальної конференції 1991 р. American College Chest Physicians/Society Critical Care Medicine, завданням якої було напрацювання визначення сепсису, відштовхнувшись від фундаментальних розробок в області запалення, сформулювали поняття SIRS (Systemic Inflammatory response Syndrome – синдром системної запальної реакції), підкресливши його неспецифічність [9 – 11]. Самі критерії синдрому, як повідомили J. R. Marshall і M. A. Aarts, побачили світ пізніше [12]. Учасники конференції дійшли згоди, що для сепсису – синдрому системної запальної відповіді (SIRS) характерна наявність двох і більше із таких чотирьох критеріїв: температура тіла понад 38,0 або менше 36,0 °С; частота серцевих скорочень більше 90 за 1 хв; частота дихання більше 20 за 1 хв або гіпервентиляція з парціальним тиском вуглекислого газу в артеріальній крові менше 32 мм рт. ст.; кількість лейкоцитів крові більше  $12 \times 10^9$  /л або менше  $4 \times 10^9$  /л через інфекцію. Тяжким вважали сепсис, пов'язаний з дисфункцією органа, гіпоперфузією або гіпотензією; «септичним шоком» – сепсис з артеріальною гіпотен-

зією, незважаючи на проведення адекватних реанімаційних дій [13]. Головні аргументи на користь правомірності таких критеріїв полягали в тому, що за їх допомогою можна з високою чутливістю виділити популяцію хворих із ризиком розвитку органної дисфункції і несприятливим результатом, визначити показання до госпіталізації хворих у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), оцінити відповідь на лікування тощо. У свою чергу заперечення скептиків були засновані на низькій специфічності критеріїв SIRS, внаслідок чого, на їхню думку, їх клінічна користь істотно знижувалась. Деякі з критиків були досить іронічні й агресивні, стверджуючи про можливість розвитку SIRS під час занять спортом або сексу [14].

У 2001 р. робоча група у складі представників п'яти міжнародних медичних співтовариств (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) визнала обмеженість понять, прийнятих у 1991 р., розширила перелік діагностичних критеріїв («Сепсис–2»), внісши певні зміни, та рекомендувала використовувати термін «синдром поліорганної дисфункції» (MODS) для позначення клінічного синдрому, який характеризується розвитком гострої, потенційно оборотної дисфункції органів, не залучених безпосередньо в первинний патологічний процес. Проте нові діагностичні критерії не були схвалені через недостатність доказової бази [15]. По суті, визначення сепсису, септичного шоку і дисфункції органів залишалися в основному незмінними понад два десятиліття.

На з'їзді експертів Європейського співтовариства інтенсивної медицини (European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) і Товариства реанімаційної медицини (Society of Critical Care Medicine – SCCM) було прийнято рішення переглянути поняття сепсису. Під егідою ESICM та SCCM була сформована робоча група з 19 авторитетних фахівців з патофізіології сепсису, клінічних досліджень, інфекційної патології, хірургії, пульмонології та епідеміології, що мали досвід практичної роботи в даній області, оригінальні власні роботи, а також брали участь у міжнародних епідеміологічних і клінічних дослідженнях з оцінки ефективності лікарських засобів. Дотримуючись принципу консенсусу, кожне з п'яти товариств запропонувало свого співголова, якими стали С. S. Deutschman (SCCM) та М. Singer (ESICM). З січня 2014 по січень 2015 р. були проведені чотири очних зустрічі членів робочої групи, на яких були обговорені існуючі ключові положення щодо сепсису у світлі нових даних з імунології, патофізіології та поточної клінічної практики. В кінцевому підсумку було сформульовано ряд нових положень, оновлено критерії сепсису і септичного шоку, після чого робоча група спрямувала свої пропозиції для більш широкого розгляду в 31 велике міжнародне медичне співтовариство, за підсумками якого остаточний варіант документа був опублікований у вигляді трьох окремих статей 23.02.2016 р. у журналі «JAMA», що має одну з найбільш широких аудиторій різнопланових фахівців серед світових медичних видань [16 – 18]. Новий документ назвали «Третій міжнародний консенсус щодо визначення сепсису і септичного шоку (Сепсис–3)».

*Обґрунтування внесення корективів у визначення сепсису і діагностичні критерії.* Нині накопичено багато фактів (див. рисунок), які свідчать про ранню активацію як про– так і протизапальної відповіді із залученням у формування фенотипу сепсису цілого ряду ланок патогенезу: активація ініціюючих факторів (коагуляційні протеїни, тромбоцити, тучні клітини), системи контактної активації (продукція брадикініну й активація комплементу), зміни в системі мікроциркуляції (вазодилатація і підвищення судинної проникності внаслідок зниження системного судинного тонуусу та пошкодження ендотелію судин на віддаленні від первинного вогнища), порушення тканинної перфузії, продукція хемокінів і хемоатрактантів з адгезією нейтрофілів до ендотелію, з фокальними некрозами (причина – зупинка кровотоку в окремих відділах мікроциркуляторного русла), з особливою вразливістю органів спланхнічного басейну, з нейрогуморальними, серцево–судинними, метаболічними і біоенергетичними ефектами [19 – 22]. З цієї причини перебіг сепсису у пацієнтів визначає не стільки життєздатність патогенних мікроорганізмів, які можуть бути безпосередньо токсичними і руйнівними для тканин, скільки реакція організму хворого, яка може бути бурхливою і призвести до пошкодження тканин і органів.

Коли стало очевидним не тільки те, що початкова інтенсивна запальна реакція, або «цитокінова буря», складається з прозапальних цитокінів, а й те, що протизапальна реакція організму є реакцією на всі події, що відбуваються, R. C. Bone назвав це явище «компенсаторним антизапальним синдромом» (CARS) [23]. Існує дедалі більше доказів того, що у хворих, які пережили ранній сепсис, часто розвиваються внутрішньолікарняні інфекції, спричинені мікроорганізмами, що зазвичай не є патогенними у цих хворих, а також може відбуватися реактивація латентних вірусів [24 – 26]. Імуносупресія, викликана сепсисом, призводить до імунопаралічу, який додатково характеризується зв'язком між низьким рівнем експресії моноцитарного HLA–DR (mHLA–DR) і дисфункціями імунних клітин [27, 28], втратою реакції гіперчутливості уповільненого типу на антигени позитивного контролю, нездатністю очистити первинну інфекцію і розвитком нових вторинних інфекцій [29]. Цю концепцію підтверджує те, що пацієнти, які помирають від сепсису, мають більш–менш однакові біохімічні, проточні цитометричні та імуногістохімічні дані, які свідчать про розвиток імуносупресії [30, 31].

Таким чином, на думку багатьох фахівців, зміна визначення сепсису назріла давно, і для цього є кілька підстав.

По–перше, за чверть століття накопичено значну кількість нової науково обґрунтованої інформації, отриманої як експериментальними, так і клінічними дослідженнями щодо різних етапів взаємодії інфекційного агента і макроорганізму.

По–друге, згадаймо, одна з останніх робіт R. C. Bone мала назву «Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction

syndrome (MODS)» [32]. У цій роботі автор висловив припущення про існування багатоваріантності реакцій ме-

діаторної відповіді і крайньої складності деталізації статусу конкретного пацієнта в конкретний момент часу та

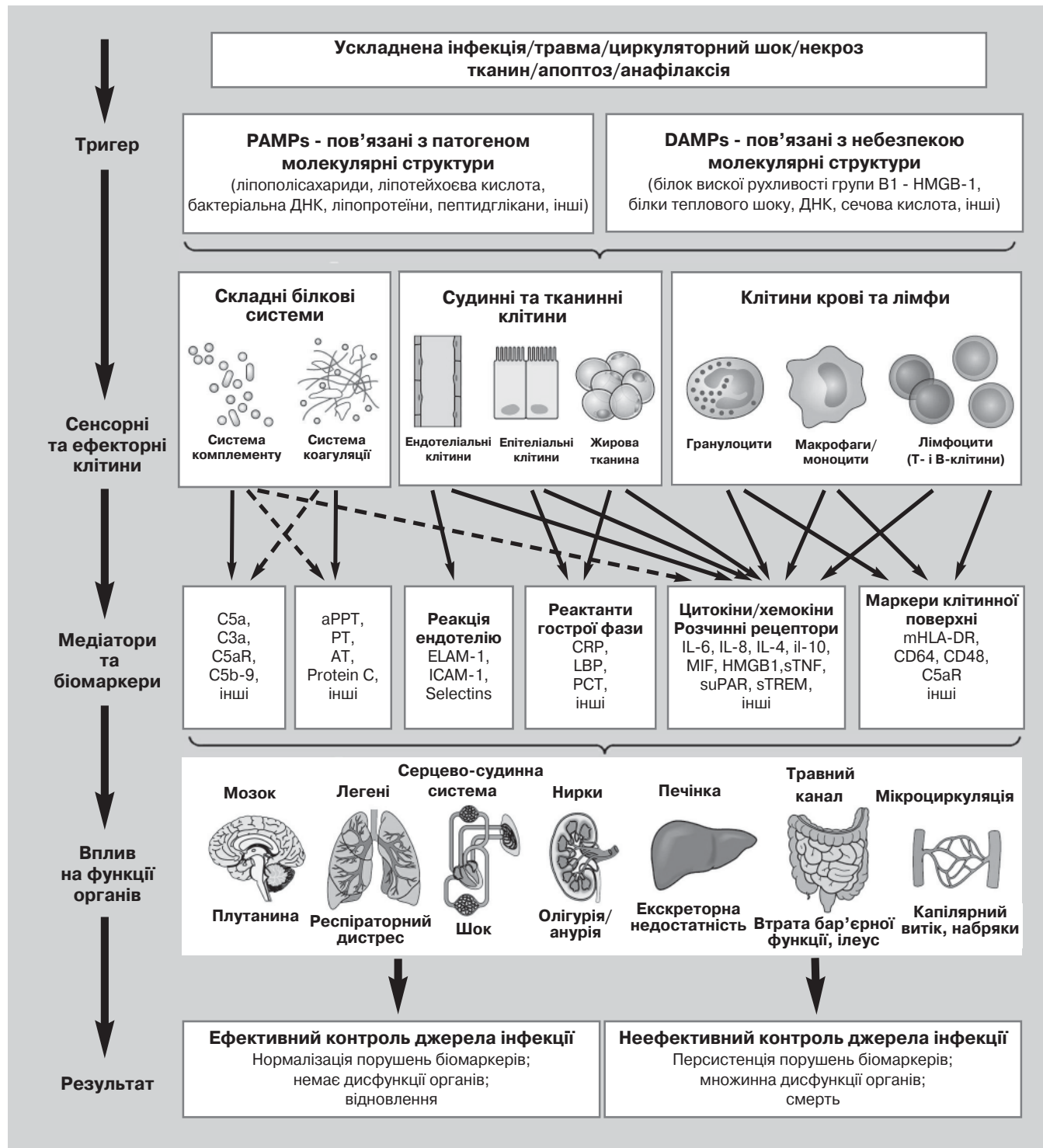


Схема перебігу запальної реакції при сепсисі:

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; C5a і C3a – компоненти комплексу 5a і 3a; C5aR – білок рецептора C5a; C5b-9 – комплекс комплексу (комплексний); aPPT – активований частковий тромбопластиновий час; PT – протромбіновий час; AT – антитромбін; ELAM-1 – ендотеліальна молекула адгезії лейкоцитів 1; ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії 1; CRP – C-реактивний білок; LBP – LPS-зв'язуючий білок; PCT – прокальцитонін; IL – інтерлейкіни; MIF – фактор інгібування міграції макрофагів; HMGB1 – білок із групи ядерних негістонових білків HMG; sTNF – розчинний фактор некрозу пухлини; suPAR – розчинний рецептор активатора плазміногену типу урокінази; sTREM-1 – розчинний ініціюючий рецептор, експресований на мієлоїдних клітинах 1; mHLA-DR – моноцитарний людський лейкоцитарний антиген DR; CD64, CD48 – інтегральні мембранні глікопротеїни [8].

наголосив на необхідності перегляду поточного розуміння сепсису і дисфункції декількох органів, оскільки однорідно негативні результати нових методів лікування цих розладів свідчать про те, що попередні теорії їх патогенезу неповні, а причини цього такі: експериментальні моделі, які використовували для вивчення патофізіології зазначених розладів, не є аналогічними клінічній ситуації; стан пацієнтів, які мають менш виражені прояви цих розладів, часто оцінюють неналежно, тому щодо них відповідні діагностичні та лікувальні заходи проводять із затримкою або взагалі не проводять, попереднє лікування даних пацієнтів не завжди враховують. Крім того, автор зазначив, що значна кількість нових даних вказує на те, що, крім масивної прозапальної реакції, компенсаторна протизапальна реакція сприяє тому, що у місці пошкодження або інфекції, а також у разі появи про- і протизапальних медіаторів у кровообігу їх корисний вплив переважає над шкідливим впливом. Тільки тоді, коли втрачається баланс між цими двома посередниками, вони стають шкідливими, а незбалансована системна компенсаторна протизапальна реакція може призвести до анергії та імуносупресії. Про- та протизапальні медіатори, зрештою, можуть зміцнювати один одного, створюючи стан деструктивного імунологічного дисонансу, що R. C. Bone характеризував як хаос.

По-третє, мабуть, ніхто й не заперечує існування феномена системного запалення, що прогресує, але це лише один із можливих варіантів відповіді макроорганізму на розвиток інфекції.

Розроблено схему перебігу запальної реакції при сепсисі, яка ґрунтується на даних фундаментальних досліджень (див. *рисуюнок*). Сучасні дослідження свідчать про те, що тригерні механізми викликають вивільнення PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) та/або DAMPs (danger-associated molecular patterns). Молекули молекулярної структури, пов'язані з патогенами (PAMPs), наприклад ліпополісахарид (LPS), мають низку різних загальних «шаблонів» або структур, що спонукають імунні клітини знищувати патогени. Добре відомо, що PAMPs розпізнаються рецепторами розпізнавання образів (PRRs) на поверхні або в межах цитозоля і ядра клітин, а також комплексними системами, такими як Toll-подібні рецептори (TLR), нуклеотидно-зв'язуючі олігомеризаційні домено-подібні рецептори тощо. Тому «сенсорами» можуть бути різні типи клітин, тканин/органів або білків інших молекул, які самі можуть функціонувати як ефектори та модулювати імунну відповідь через про- або протизапальні медіатори [33].

Різними дослідженнями підтверджено, що імунна система не тільки реагує на патогени, а й відчуває сигнали, що виникають внаслідок некрозу здорових клітин у відповідь на запалення, ішемію або гіпоксію, навіть коли немає бактеріальної інфекції, наприклад у разі поранень і травм, що може призводити до запальної реакції, яка нагадує сепсис. Гіпотеза ґрунтувалась на спостереженні, що імунну систему активують так звані невстановлені само-

молекули, які вивільняються з пошкоджених або напружених клітин, що веде до генерації стерильного запалення. Ці ендogenous сигнали називають сигналами тривоги, молекулами молекулярної структури, пов'язаними з небезпекою (DAMPs). Як з'ясувалося, причини цього ховаються в еволюційному минулому мітохондрій – клітинних органел, які ведуть свій початок від симбіотичних бактерій. За наявності травми, компоненти зруйнованих мітохондрій, подібні за своєю структурою до компонентів бактеріальних клітин (мітохондріальна ДНК і форміл-пептиди), потрапляють у кров, і імунна система реагує на них, як на інфекцію. Мітохондрії («енергетичні станції» клітини, що відповідають за кисневе дихання) зберегли цілий ряд типових бактеріальних ознак, у тому числі на молекулярному рівні. Зокрема, трансляція (синтез білків) у мітохондріях, як і у бактеріях, завжди починається з особливої модифікованої амінокислоти – N-формілметіоніну. В архей і в цитоплазмі еукаріот ця амінокислота під час синтезу білка не використовується. Тому наявність N-формілметіоніну на кінці білкової молекули (або на кінцях більш коротких молекул – форміл-пептидів, що утворюються під час розпаду бактеріальних білків) є надійним індикатором присутності бактерій.

Ще одна важлива «бактеріальна» ознака мітохондрій – наявність у мітохондріальній ДНК неметильованих ділянок, що містять розташовані впритул один до одного нуклеотиди цитозин (Ц) і гуанін (Г). В ядерному геномі ссавців такі ділянки ДНК зазвичай піддаються метилюванню, чого не відбувається у бактеріях і мітохондріях. Ці молекулярні ознаки використовуються імунною системою для виявлення бактеріальних інфекцій. За їх розпізнавання відповідають поліморфонуклеарні нейтрофіли (PMN), які входять до складу системи вродженого імунітету. На поверхні PMN є спеціальні рецептори, які розпізнають бактеріальну ДНК (TLR9), і бактеріальні форміл-пептиди (FPR1).

Дослідники, припустивши, що запальна відповідь за наявності травми може бути пов'язана з тим, що в кров у великій кількості потрапляють білки і ДНК із зруйнованих мітохондрій, а клітини імунної системи помилково сприймають ці молекули за бактеріальні, спочатку перевірили, чи справді у хворих з травмами в кров потрапляє багато матеріалу із зруйнованих мітохондрій. Для цього визначили рівень мітохондріальної ДНК у плазмі крові у 15 пацієнтів з тяжкими травмами, але без відкритих ран і пошкоджень травної системи, який виявився в тисячі разів вище норми і продовжував зростати протягом доби після травми. Те саме спостерігали і у хворих після хірургічних операцій. Ураховавши це, автори детально вивчили реакцію PMN на фрагментовані мітохондрії і їх окремі компоненти: мітохондріальну ДНК і форміл-пептиди. Виявилось, що ці молекули викликають у поліморфонуклеарних нейтрофілів таку ж реакцію, як і аналогічні бактеріальні речовини. У цитоплазмі нейтрофілів різко зростає концентрація кальцію ( $Ca^{2+}$ ), вони починають виділяти IL-8 і переміщуються туди, де вище концентра-

ція речовин, що вивільняються із зруйнованих мітохондрій. Спеціальними експериментами показано, що мітохондріальну ДНК розпізнають TLR9, а форміл–пептиди – FPR1, як і слід було очікувати, виходячи з подібності цих мітохондріальних речовин з бактеріальними аналогами. Активовані нейтрофіли виділяють фермент MMP–8, який руйнує колаген і дозволяє нейтрофілам проникати вглиб тканин. Занадто велика кількість активованих нейтрофілів може призводити до некрозу, тобто до загибелі тканин. У разі справжньої бактеріальної інфекції такі дії імунної системи ще можуть мати сенс, тому що, «рючись» у тканинах, лейкоцити «полюють» на мікробів. Але якщо інфекції немає, від цієї діяльності організму більше шкоди, ніж користі. Крім того, експериментально доведено, що нейтрофіли, які «понюхали» зруйновані мітохондрії, втрачають здатність реагувати на справжні сигнали небезпеки – бактеріальні форміл–пептиди, внаслідок чого зростає ризик реальних посттравматичних інфекцій. В експериментах на щурах підтверджено, що компоненти зруйнованих мітохондрій можуть призводити до тяжкої запальної реакції. Внутрішньовенне введення мітохондріальних речовин викликало у піддослідних щурів запалення легенів і некроз тканин печінки за повної відсутності бактеріальної інфекції, що остаточно переконало: не всякий сепсис можна лікувати антибіотиками, адже схожі симптоми можуть розвинути навіть тоді, коли інфекції немає і потрібне зовсім інше лікування. Дослідженнями виявлено, що система вродженого імунітету ссавців справді плутає власні мітохондрії з хвороботворними бактеріями. Еволюційне минуле мітохондрій, їх бактеріальне походження породило несподіваний побічний ефект, вельми неприємний для постраждалих з тяжкою травмою. Це яскравий приклад недосконалості будови організмів, що пояснюється їх еволюційною історією [34]. Таким чином, мітохондрії зберегли в структурі своїх білків і ДНК специфічні бактеріальні ознаки. Тому речовини, які потрапляють у кров під час руйнування мітохондрій, провокують імунну відповідь. Отже, DAMP<sub>s</sub> стимулюють реакцію гострої фази, яка біологічно узгоджується зі структурами PAMPs, що вивільняються під час інфекції, чим пояснюється, чому важко відрізнити інфекційний SIRS від неінфекційного або ідентифікувати окремі молекули чи молекулярні структури відповіді організму хворого, які дають змогу це розпізнавати [35]. Тоді, можливо, сепсис правильніше розглядати не як системне запалення, що прогресує, а як порушення регуляції відповіді (дисрегуляція) на інфекцію, що загрожує життю пацієнта?

Виходячи з наведених міркувань, експерти запропонували ключові положення нової термінології і визначення сепсису, з яких випливає, що тільки як мінімум два з чотирьох критеріїв сепсису зачіпають запальну відповідь, а саме визначення розглядається як виключно інфекційний процес: сепсис – гостра органна дисфункція, що загрожує життю та виникає внаслідок порушення регуляції відповіді макроорганізму на інфекцію, яке проявляється пошкодженням власних тканин і органів; септичний шок –

клінічний варіант перебігу сепсису, що характеризується циркуляторною недостатністю, яка проявляється артеріальною гіпотонією, підвищенням рівня лактату більше 2 ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузію, і потребує введення вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску (САТ) більше 65 мм рт. ст. За наявності цих критеріїв ймовірність внутрішньолікарняної смерті перевищує 40%. Якщо вихідна кількість балів за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) невідома, її слід вважати нульовою для оцінки справжнього стану пацієнта. Оцінка за шкалою SOFA у 2 і більше балів (*див. таблицю*) вказує на ймовірність смертності на рівні 10% у загальнолікарняній популяції. Характеризуючи септичний шок, експерти вважали за необхідне не обмежуватися ознаками кардіоваскулярної дисфункції і додати наявність

**Оцінка органної недостатності за шкалою SOFA [14]**

Показники	Бали
<b>Дихальна система</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (респіраторний індекс Карріко), мм рт. ст.	
менше 400	1
менше 300	2
менше 200 з підтримкою дихання	3
менше 100 з підтримкою дихання	4
<b>Центральна нервова система</b>	
Шкала коми Глазго	
13 – 14	1
10 – 12	2
6 – 9	3
менше 6	4
<b>Серцево-судинна система</b>	
САТ або потреба у вазопресорах	
менше 70 мм рт. ст.	1
дофамін 5 мкг/кг/хв і менше або добутамін у будь-якій дозі	2
дофамін більше 5 мкг/кг/хв або епінефрин чи норепінефрин 0,1 мкг/кг/хв і менше	3
дофамін більше 15 мкг/кг/хв або епінефрин чи норепінефрин більше 0,1 мкг/кг/хв	4
<b>Печінка</b>	
Білірубін, мкмоль/л	
більше 20 – 32	1
33 – 101	2
102 – 204	3
більше 204	4
<b>Тромбоцити, ×10<sup>9</sup>/л</b>	
менше 150	1
менше 100	2
менше 50	3
менше 20	4
<b>Сечова система</b>	
Креатинін, мкмоль/л	
110 – 170	1
171 – 299	2
300 – 440 (або добовий діурез менше 500 мл)	3
440 (або добовий діурез менше 200 мл)	4

розладів клітинного метаболізму, орієнтуючись у тому числі на вміст лактату в крові, підвищення якого більше 2 ммоль/л відображає розвиток целюлярної дисфункції. За такий підхід проголосували 13 (72,2%) із 18 експертів, а одним із головних аргументів на користь внесення корективів у критерії септичного шоку слугував вищий ризик смерті у разі поєднання гіпотонії і гіперлактатемії [36].

Для виявлення пацієнтів з підозрою на сепсис на госпітальному та догоспітальному етапах надання допомоги була запропонована шкала qSOFA (quick SOFA – експрес-скала SOFA), валідована на аналізі даних більше ніж 700 000 хворих. Експерти дійшли згоди щодо трьох простих клінічних ознак, за якими можлива швидка оцінка без отримання лабораторних параметрів: порушення свідомості (менше 1 бала за шкалою коми Глазго); задишка (частота дихання 22 і більше за 1 хв); системна гіпотензія (систолический артеріальний тиск 100 і менше мм рт. ст.). За наявності у пацієнта поза BPIT двох із цих трьох ознак предиктивна значущість щодо ризику подальшої смертності виявилася порівнянною з відповідним показником за шкалою SOFA (площа під ROC-кривою – AUROC = 0,81; 95% довірчий інтервал 0,80 – 0,82).

*Потенційні проблеми і обмеження нових положень та визначень.* Слід зазначити, що у BPIT шкала qSOFA виявилася менш надійною, ніж класичний варіант. На думку фахівців, оцінка за шкалою qSOFA швидше є предиктором несприятливого результату; ця шкала не тестувалась саме для сепсису; щодо SIRS шкала qSOFA більш специфічна, але менш чутлива для прогнозу несприятливого результату; необхідна подальша валідація підходу до її використання у хворих із сепсисом.

Члени робочої групи заздалегідь підкресливали складнощі, з якими вони неминуче стикались, розробляючи цей документ. Зокрема, наголошували на тому, що термін «сепсис» – це занадто широке поняття, яке використовується в сенсі дуже складного і неповністю вивченого патологічного процесу, а також на тому, що на даний момент немає клінічних і біохімічних критеріїв, що уможливають скринінг пацієнтів із сепсисом від пацієнтів, які не мають інфекції. Уже в цьому відношенні члени робочої групи визнали неможливість досягнення повного консенсусу щодо всіх розглянутих положень проблеми. Тому з огляду на необхідність досягнення прагматичного компромісу акцент було зроблено на параметрах, які, з одного боку, були б доступні для широкої клінічної практики, а з іншого – відображали сучасні уявлення про походження патологічного процесу. В цих умовах очевидно, що нові визначення не є всеосяжними й остаточними, практикуючим лікарям і дослідникам лише пропонується нова узгоджена термінологія і критерії діагнозу з позицій сучасних знань.

Не дивно, що нові позиції, засновані на думці експертів, викликали чимало критичних зауважень, коментарів і дискусій. Так, члени Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) не прийняли цих рекомендацій, натомість опублікували свої пропозиції щодо лікування

внутрішньочеревних інфекцій [37] та в січні 2018 р. висловили занепокоєння з приводу визначень «Сепсис–3» [38], звернувши увагу на таке. Якщо раніше сепсис визначали як SIRS у пацієнта з інфекцією, то тепер йдеться про значно вищий ступінь захворювання, що характеризується дисфункцією органів, дефокусує втручання на більш ранніх стадіях, коли хворі найбільш піддаються лікуванню. Визначення органної недостатності на основі оцінки за шкалою SOFA у 2 і більше балів є точним і безпечним у BPIT, хоча залежність від оцінки за шкалою SOFA може ускладнити діагностування у пацієнта сепсису поза межами BPIT, а шкала qSOFA є інструментом стратифікації ризиків і, здається, необхідно шукати варіанти для поліпшення її низької чутливості. До тих пір критерії SIRS залишатимуться корисними як інструмент скринінгу у відділеннях невідкладної допомоги для ідентифікації пацієнтів з інфекціями, які, найвірогідніше, виграють від більш ранніх і більш агресивних втручань. На думку експертів WSES, клініцисти повинні мати на увазі різницю між інструментом скринінгу та інструментом стратифікації ризику. Інструмент скринінгу спрямований на виявлення пацієнтів з певним захворюванням з великого пулу пацієнтів. Як тільки ці пацієнти будуть ідентифіковані, можна застосувати інструмент стратифікації ризиків, щоб визначити їх ймовірність для досягнення певного результату, що ще потребує застосування хорошого скринінгу для виявлення пацієнтів з ризиком розвитку дисфункції органів. Однак це не розкладається в положеннях «Сепсис–3». Також визначення «Сепсис–3» не охоплюють концепцією сепсису пацієнтів, які перебувають у стані переходу від інфекції до сепсису і мають оцінку за шкалою SOFA у 2 або більше балів. Лихоманка, тахіпное, тахікардія та збільшення кількості лейкоцитів є послідовними ознаками критичних захворювань, у тому числі індукованих інфекцією. Незважаючи на те, що критерії SIRS зазнавали критики через їх неспецифічність, з 1991 р. вони отримали широке визнання серед лікарів у всьому світі і досі використовуються ними для розпізнавання раннього сепсису в клінічній практиці. Замість заміни оцінки SIRS новою оцінкою за шкалою qSOFA для виявлення пацієнтів з раннім сепсисом, чому б не об'єднати їх разом, використовуючи чутливість SIRS і специфічність qSOFA?

Як вказують експерти WSES [38], нові визначення «Сепсис–3» ґрунтуються на ретроспективній оцінці великих баз даних лікарень США та Німеччини, а більшість пацієнтів лікували в центрах з респіраторними та післяопераційними інфекціями, ці визначення допомагають у дослідницьких цілях, але не можуть представляти думку широкої клінічної спільноти. Основні міжнародні відмінності існують у Східній Європі в порівнянні із Західною Європою, в Австралії в порівнянні з Азією, а в Латинській Америці в порівнянні з Північною Америкою у поширеності інфекцій, видах зараження мікроорганізмами та показниках смертності, про що свідчить дослідження «Extended Prevalence of Infection in Intensive Care» (EPIC II, 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1754), в якому показано, що інфекції

залишаються загальною проблемою у пацієнтів, які перебувають на лікуванні у ВРІТ. Існує сильний взаємозв'язок між наявністю інфекції, тривалістю перебування у ВРІТ і смертністю, а також значне зворотне співвідношення між поширеністю інфекцій та обсягом державних витрат на охорону здоров'я. Ці важливі дані дають уявлення про закономірності інфекції в усьому світі, які можуть поліпшити розуміння глобальних і регіональних відмінностей, щоб напрацювати вказівки, які допоможуть оптимізувати профілактику та управління інфекціями.

Раннє розпізнавання сепсису є загальним принципом його лікування і дуже важливе у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де пріоритети покращення якості лікування хворих з різними захворюваннями різні. Документування тяжкості критичних захворювань в умовах низьких ресурсів є складним завданням. Система сортування, яка швидко розпізнає критично хворих пацієнтів і негайно передає їх до відділень невідкладної допомоги, є життєво важливим компонентом екстрених служб. Найбільш важливими проблемами в управлінні сепсисом у цих країнах є сортування та долікварна діагностика. Це слід робити з використанням дуже чутливих та неінвазивних методів поза межами лікарні. Отже, будь-які заходи підвищення якості лікування сепсису в усьому світі повинні зосереджуватися на простих діагностичних критеріях на основі результатів фізичного обстеження, за якими можна розпізнавати пацієнтів, що потребують екстреної допомоги.

Відомо, що сепсис має різноманітні клінічні прояви в залежності від початкового місця інфекції, преморбідного стану організму пацієнта, характеристики збудника, картини гострої дисфункції органів [39, 40]. Існує загальний консенсус, що раннє розпізнавання і своєчасне лікування сепсису значною мірою визначають результат у таких хворих. Після першої класифікації в 1991 р. визначення сепсису, тяжкого сепсису і септичного шоку, хоча й неточні, забезпечили клініцистам корисну основу для клінічного менеджменту, підкресливши необхідність раннього розпізнавання, а також були застосовані рекомендації компанії «Surviving Sepsis Campaign», яка має вражаючу історію успіху у зниженні смертності від сепсису в декількох районах світу [41].

Незважаючи на десятиліття досліджень сепсису, специфічної його терапії немає. Раннє застосування антибіотиків, контроль джерела інфекції (Source control), контроль функції ураженого органа і системних захисних механізмів (Damage control) і досі є основою лікування хворих із сепсисом. Строки та адекватність контролю за джерелами найбільш важливі в лікуванні пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями (УВЧІ), оскільки неадекватна та запізнена операція може негативно вплинути на результат. Управління джерелом, яке вважають істотним елементом у лікуванні хворих з УВЧІ, має відбуватися на ранній стадії після встановлення діагнозу у більшості, якщо не у всіх таких пацієнтів [42]. A. Sotto і співавтори у 2002 р. в ретроспективному дослідженні встанови-

ли, що між строками встановлення діагнозу та виконання операції і смертністю є прямий зв'язок [43]. У спостережному дослідженні CIAOW (УВЧІ в усьому світі), що включало дані лікування 1898 пацієнтів віком від 18 років, яким виконали хірургічне втручання або інтервенційний дренаж для лікування УВЧІ, виявлено, що затримка первинного втручання є незалежним показником для прогнозу смертності. У цьому дослідженні загальна смертність становила 10,5% (померли 199 із 1898 пацієнтів) [44].

У 2017 р. Global Alliance for Infections in Surgery заснував міждисциплінарну робочу групу у складі 76 експертів з 50 різних країн, які мали різний досвід, для оцінки клінічного значення визначень «Сепсис-3». Як було вказано, організація цінує великі зусилля цільової групи, яка напрацювала і затвердила ці визначення, і вважає, що вони є важливим кроком у розвитку розуміння сепсису, особливо щодо того, що відрізняє сепсис від неускладненої інфекції. Втім, після їх публікації виникло занепокоєння щодо використання визначень «Сепсис-3», бо вони, базуючись на наявності дисфункції органів для визначення сепсису, можуть перешкоджати усвідомленню важливості раннього розпізнавання та лікування інфекцій до появи дисфункції органів, адже знижується акцент на втручання на більш ранніх стадіях, коли хворого можна успішно вилікувати. В ідеалі, пацієнтів із ризиком сепсису слід ідентифікувати перед встановленням дисфункції органа. Таким чином, сумнівно, чи корисно керуватися визначенням, за яким сепсис у пацієнта визнано після того, як відбулася дисфункція органа і пацієнт уже потребує інтенсивного лікування.

Основним обмеженням застосування нової концепції на практиці є можливі труднощі щодо констатації внеску інфекції в органну дисфункцію. Установлення діагнозу ускладнюється у пацієнтів з попередньою органною дисфункцією, а саме: у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легенів, хронічною нирковою недостатністю, патологією печінки, енцефалопатією тощо. Безумовно, в цій ситуації можлива гіпердіагностика, яка усувається в процесі уточнення анамнезу, динамічного спостереження і дообстеження. Крім того, визначення «Сепсис-3» не охоплюють пацієнтів з ізольованою гіпотензією, незважаючи на те, що їх стан теж оцінюють за шкалою SOFA, а рівень лактату крові не є частиною оцінки за шкалою SOFA, хоча це задокументовано робочою групою (2016) та є чутливим маркером тяжкості хвороби у пацієнтів з інфекцією, що призводить до госпітальної смертності понад 10%.

У визначеннях «Сепсис-3» рекомендується за збільшенням показника шкали SOFA на 2 та більше балів констатувати дисфункцію органа. Визнаючи практичні обмеження використання шкали SOFA у всіх хворих, робоча група, як відомо, описала спрощений метод у вигляді шкали qSOFA для полегшення ідентифікації пацієнтів, які потенційно ризикують померти за межами установи допомоги цій категорії. Прогностична точність шкали qSOFA для оцінки стаціонарної смертності є об'єктом великих дискусій у зарубіжній літературі.

У недавньому багатоцентровому проспективному дослідженні, в якому взяли участь 879 пацієнтів з підозрою на наявність інфекції, було визначено, що використання шкали qSOFA може бути кращим за попередні критерії у разі прогнозування стаціонарної смертності серед пацієнтів з підозрою на інфекцію, але розраховане авторами позитивне прогностичне значення показника qSOFA щодо стаціонарної смертності було на рівні 0,24. Це означає, що лише серед чверті пацієнтів, які мали оцінку за шкалою qSOFA, двоє або більше помирали в лікарні [39]. Автори вказують, що вони не оцінювали інформаційної цінності шкали qSOFA, побудованої на підставі ретроспективних даних, щодо пацієнтів з підозрою на сепсис, а оцінювали її тільки з позицій ризику стаціонарної смертності. Разом з тим у ретроспективний аналіз не були включені хворі, яких лікували в країнах з низьким і середнім рівнем фінансування охорони здоров'я.

У 2017 р. опубліковано великий ретроспективний когортний аналіз лікування 184 875 пацієнтів у 182 відділеннях інтенсивної терапії в Австралії та Новій Зеландії, автори якого дійшли висновку, що оцінка за шкалою SOFA мала перевагу в прогнозуванні стаціонарної смертності і критерії SIRS мали більшу прогностичну точність, ніж шкала qSOFA [45]. У міській університетській лікарні в Норвегії за допомогою шкали qSOFA не вдалося виявити дві третини пацієнтів, яких госпіталізували до стаціонару з тяжким сепсисом [46]. Крім того, шкала qSOFA не була інструментом стратифікації ризику, оскільки чутливість для прогнозування смертності в перші 7 і наступні 30 днів була низькою. Чутливість цієї шкали також була низькою у порівнянні з іншими попередніми оцінками, які вже використовувались під час досліджень. Інші дослідники, базуючись на даних 886 пацієнтів показали, що оцінка за шкалою qSOFA, критерії SIRS та визначення сепсису мають низьку ідентифікаційну чутливість під час відбору пацієнтів із сепсисом у долікарняних умовах або після госпіталізації до стаціонару [47]. J. M. Williams і співавтори проспективно вивчили дані 8871 пацієнта, якого госпіталізували до стаціонару з передбачуваною інфекцією, та порівняли точність діагностики за критеріями SIRS з точністю діагностики за шкалою qSOFA і визначеннями «Сепсис–2» та «Сепсис–3» для дисфункції органів [48]. За критеріями SIRS визначали підвищений ризик дисфункції органів і смертності у пацієнтів без дисфункції органів; шкала qSOFA була специфічною, але слабо чутливою для виявлення дисфункції органів. Смертність у пацієнтів з дисфункцією органа, визначеною за рекомендаціями «Сепсис–2» і «Сепсис–3», була подібною, хоча 29% пацієнтів з дисфункцією органа, класифікованих за рекомендаціями «Сепсис–3», не відповідали рекомендаціям «Сепсис–2», а збільшення кількості пацієнтів з дисфункцією органів у разі використання визначень «Сепсис–2» було пов'язано з більшою смертністю. В іншому дослідженні, в якому були проаналізовані дані 3346 пацієнтів з інфекцією, яких лікували поза ВРІТ, і дані 1058 пацієнтів з інфекцією, яких лікували у ВРІТ, шкала qSOFA продемон-

струвала неадекватну чутливість для оцінки ризику розвитку ранніх ускладнень і смертності [49].

Пропозиція вилучити критерії SIRS викликала неоднозначну реакцію в медичному співтоваристві, незважаючи на її схвалення 31 громадською організацією. Це обумовлено тим, що базовими для більшості національних і міжнародних рекомендацій є визначення ACCP/SCCM 1991 р. На думку S. Q. Simpson, немає ніяких доказів переваги нових принципів консенсусу і критерії SIRS повинні залишатися важливим компонентом діагностичного процесу [50].

Таким чином, на даний час немає однозначної думки щодо необхідності і доцільності переходу до використання визначень «Сепсис–3», як і немає остаточних даних проти цих визначень.

*Біомаркери та молекулярна діагностика.* Проведений аналіз доступних літературних джерел показав, що сепсис необхідно терміново розпізнати, оскільки відстрочене лікування збільшує смертність. Щоб оптимізувати строки терапії, скринінговий тест повинен бути якомога більш чутливим з меншою частотою помилково негативних результатів, щоб не пропустити наявність серйозного сепсису. Багатьма дослідженнями встановлено, що сам процес взаємодії інфекту і макроорганізму більш складний, ніж уявлялося раніше, і характеризується багатогранністю відповіді останнього на мікробну інвазію. З позицій сьогодення сепсис правильніше розглядати не тільки як системне запалення, що прогресує, а й як загрознаве для життя порушення відповіді організму на інфекцію з органною дисфункцією, яка виникає гостро та спричиняє пошкодження власних тканин. Не викликає жодного сумніву, що й подальше поглиблення розуміння механізмів взаємодії в системі «інфект → макроорганізм» буде позначатися на визначенні сепсису як патологічного процесу і на його критеріях.

Сучасні методи виявлення сепсису все ще спираються на неспецифічні клінічні та лабораторні ознаки, тоді як в інших медичних галузях успішно впроваджують біомаркери для швидкої діагностики, такі як D–димери – щодо легеневої емболії, натрійуретичні пептиди – щодо гострої серцевої недостатності та тропонін – щодо інфаркту міокарда тощо. Основна проблема полягає в тому, що клінічний фенотип пацієнта з сепсисом може бути подібний до клінічного фенотипу пацієнта з системною запальною реакцією, викликаною стерильним запаленням, таким як панкреатит, травма, опік або інтоксикація. Існує надія, що вдосконалена молекулярна діагностика та прогноз, засновані на транскриптомному, протеомному або метаболічному профілях хворих, приведуть не тільки до кращого розуміння складності системного запалення, а й до впровадження нових діагностичних засобів, які допоможуть раніше розпізнавати інфекцію і сепсис та розрізнити інфекційне і неінфекційне запалення. Такі інструменти також дадуть змогу ідентифікувати нові терапевтичні цілі та популяції пацієнтів, результати лікування яких можна поліпшити конкретними заходами, спрямованими на ці цілі.



У деяких дослідженнях висловлено припущення, що профілювання генної експресії може допомогти диференціювати стерильний SIRS і ранній сепсис і розрізнити пацієнтів з гострими інфекціями. Використовуючи набір з 85 лейкоцитарних генів (циркулюючих профілів лейкоцитарних рибонуклеїнових кислот, або «риboleйкограм»), автори виявили пневмонію, пов'язану зі штучною вентиляцією легень, у 158 пацієнтів з інтубацією трахеї після тупої травми (чутливість – 57%, специфічність – 69%) [51]. У нещодавньому проспективному багатоцентровому дослідженні наведено докази того, що за допомогою набору з 42 молекулярних маркерів можна відрізнити післяопераційний SIRS і бактеріємію з точністю від 86 до 92% щодо виявлення сепсису. У цьому дослідженні 145 генів лейкоцитів, пов'язаних з гострою інфекцією і запаленням, були ідентифіковані як аномальні. З них 42 гени, пов'язані з вродженими і ранніми адаптивними шляхами імунної функції/активації, були визначені априорно за допомогою доклінічних результатів досліджень, що дало змогу перенести платформу на мультиплексний формат qPCR, зберігаючи чутливість і специфічність [52]. Клінічна корисність молекулярних тестів для виявлення патогенів і подальшої реакції організму ще має бути вивчена за допомогою достатньо потужних клінічних досліджень, щоб оцінювати їх потенціал щодо відмінності SIRS від сепсису і здійснювати направлену терапію.

Існує потреба у нових біомаркерах сепсису, які можуть допомогти у прийнятті терапевтичних рішень і розширити інформацію про скринінг, діагностику, стратифікацію ризику та моніторинг відповіді на терапію. Реакція організму хворого на сепсис включає сотні медіаторів і окремі молекули, багато яких було запропоновано як біомаркери. Проте малоімовірно, що один біомаркер здатний задовольнити всі потреби та очікування щодо дослідження та управління сепсисом [52, 53].

CRP є білком гострої фази і виділяється печінкою після початку запалення або пошкодження тканин. Під час інфекцій CRP має як прозапальні, так і протизапальні ефекти, може розпізнавати і приєднуватися до патогенів і пошкоджених клітин та опосередкувати їх усунення через взаємодію з запальними клітинами і медіаторами. CRP є клінічним маркером, який часто використовують для оцінки наявності інфекції та сепсису [54].

Серед біомаркерів, які можна визначати за допомогою аналізу, схвалених для клінічного використання, PCT має деяку корисність як маркер інфекції і використання антибіотиків. Але необхідно враховувати ряд обмежень щодо використання PCT як маркера інфекції та сепсису. Неспецифічне підвищення рівнів PCT, коли немає бактеріальної інфекції, може відбуватися під впливом масового стресу, наприклад, після тяжкої травми та хірургічного втручання [55].

LPS – зв'язуючий білок (LBP) є гострим фазовим реагентом, який зв'язує LPS грамнегативних бактерій з утворенням LPS–LBP–комплексу, який у свою чергу зв'язується з CD14 та TLR, щоб ініціювати трансдукцію сигналу, яка активує шляхи протеїнкінази і ядерного фактора  $\kappa$ B. У люди-

ни LBP конститутивно присутній у сироватці крові в концентрації від 5 до 10 мкг/мл, яка збільшується під час реакції гострої фази, сягаючи пікового рівня 200 мкг/мл [56].

Пентраксини – це суперсімейство білків, що беруть участь у гострих імунологічних реакціях і діють як PRRs (pattern recognition receptors). Класичні «короткі» пентраксини включають сироватковий амілоїд P (SAP) і CRP, який виробляється в печінці після запальних сигналів. Як і класичні «короткі» пентраксини, «довгий» пентраксин-3 (Ptx3) секретується різними клітинами, включаючи лейкоцити і ендотеліальні клітини та зв'язується зі специфічними патернами грибів, бактерій і вірусів, індуючи фагоцитоз шляхом зв'язування з компонентом комплементу C1q [57]. У пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком зберігався високий рівень циркулюючого Ptx3 протягом перших днів від початку сепсису та була встановлена його кореляція із смертністю. Крім того, рівень Ptx3 корелює з тяжкістю сепсису і порушеннями в системі коагуляції/фібринолізу за наявності сепсису [58]. У пацієнтів з бактеріємією максимальний рівень Ptx3 між 1–м і 4–м днями був значно вищим, ніж у пацієнтів, які одужали [59]; у гематологічних хворих після хіміотерапії високий рівень пентраксину-3 сигналізував про септичний шок і бактеріємію у разі виникнення фебрильної нейтропенії [60]. Наразі немає досліджень потенціалу Ptx3 для диференціації неінфекційного SIRS, сепсису і септичного шоку.

Рівні інших реагентів гострої фази, таких як сироватковий амілоїд А, церулоплазмін,  $\alpha$ -1–кислотний глікопротеїн та багато інших, виявилися підвищеними за наявності сепсису і у пацієнтів з негативними результатами лікування [61].

У пацієнтів із сепсисом як про-, так і протизапальні цитокіни секретуються одночасно з перших моментів захворювання [62]. Середній рівень цитокінів у сироватці крові пацієнтів із сепсисом вище, ніж у пацієнтів без сепсису. Тому цитокіни були запропоновані як біомаркери неонатального сепсису і сепсису у дорослих [63]. Про- і протизапальні цитокіни і хемокіни мають певне значення для оцінки запальної відповіді, однак вони не мають здатності диференціювати інфекційне та неінфекційне системне запалення. Низький рівень IL-8 має високу негативну прогностичну цінність щодо сепсису. Щоб визначитися, чи можна використовувати рівень IL-6 як дуже ранній предиктор наявності інфекції або сепсису, варто провести подальші відповідні дослідження.

Патогенні механізми, які беруть участь у взаємодії між коагуляцією та запаленням, є дуже складними. Відомо, що зміни факторів згортання, таких як кількість тромбоцитів, антитромбін, білки C і S, aPPT, D–димери, фібрин, інгібітор активації плазміногену і тромбомодулін, є відповідними маркерами для оцінки тяжкості реакції організму хворого на сепсис. Водночас динаміка змін цих маркерів мала прогностичне значення [64], коли клінічні ознаки тяжкого сепсису і септичного шоку були очевидні [65]. Аналіз двофазної форми сигналу (BPW) є новим біологічним тестом, отриманим з aPPT та нещодавно запропоно-

ваним для діагностики сепсису. Атипова форма двофазного пропускання обумовлена зменшенням пропускання світла і, як вважають дослідники, виникає в результаті утворення і осадження кальційзалежного комплексу, що включає CRP і ліпопротеїни дуже низької щільності, в сироватці крові [66].

Досліджень, які свідчать про використання різних біомаркерів – розчинних рецепторів, клітинних поверхонь тощо – за останнє десятиліття значно побільшало. Це стосується й sTREM-1, який запускає рецептор, експресований на мієлоїдних клітинах 1 (TREM-1), та був нещодавно відкритий серед суперсімейства імуноглобулінів; suPAR – системи активатора плазміногену типу урокінази (uPA), що складається з протеази, рецептора uPA (uPAR) і інгібіторів; сироваткового адренomedуліну (ADM), який модулюється системою комплементу і має потужну вазодилатацію, а також бактерицидний ефект при сепсисі; поліморфонуклеарного CD64 індексу – під час системної запальної реакції циркулюючі поліморфноядерні (PMN) клітини зв'язуються з моношарами ендотеліальних клітин і експресують CD64, який належить до високоафінного рецептора Fc IgG. PMN, що експресують CD64, було більше у пацієнтів із SIRS, ніж у пацієнтів, які не мали SIRS [67 – 70].

Комбінації біомаркерів, які відображають різні аспекти реакції організму хворого, були запропоновані для подолання обмежень щодо окремих біомолекул. Концентрації в сироватці крові розчинного sTREM-1, PCT і поліморфонуклеарного CD64 індексу (так звана «bioscore») під час використання проточної цитометрії були вищі у пацієнтів із сепсисом [71]. Зазначені біомаркери були незалежними предикторами інфекції, причому найкраща характеристика отримана для поліморфонуклеарного CD64 індексу, водночас у комбінації біомаркери були ефективнішими, ніж кожен окремо [71].

Недавно опубліковані результати дослідження нового діагностичного маркера – пресепсина. Відомо, що розчинний кластер диференціації 14 підтипу (sCD14-ST), так званий пресепсин, відщеплюється від специфічного комплексу рецепторів моноцитів/макрофагів CD14 після зв'язування з LPS і LPS-зв'язуючим білком (LPB) під час системних інфекцій [72 – 74]. CD14 – це білок, який існує у пов'язаній з мембраною (mCD14) і у вільній (sCD14) формах. Під час активації бактеріального фагоцитозу sCD14 і mCD14 розщеплюються лізосомальними протеїназами з утворенням фрагмента, названого пресепсином.

У хворих з підозрою на наявність тяжкого сепсису і септичного шоку пресепсин демонстрував цінну діагностичну здатність диференціювати тяжкість сепсису порівняно з PCT, IL-6, CRP, лейкоцитами. Крім того, пресепсин та IL-6 мали прогностичну цінність щодо 30-денної та 6-місячної смертності від усіх причин протягом першого тижня лікування у ВРІТ [75]. Загалом у порівнянні з hsCRP пресепсин був раннім предиктором сепсису, пов'язаного із стаціонарною смертністю, щодо хворих, яких лікували у ВРІТ. Зміни концентрацій пресепсину, на думку дослідників, можуть бути корисними як для моніторингу сепсису,

так і для стратифікації пацієнтів з високим ризиком його розвитку, госпіталізованих у ВРІТ, а також для вибору інтенсивного лікування та контролю за його проведенням [76].

Показано, що визначення рівнів пресепсину також має прогностичну цінність щодо хворих після кардіохірургічних операцій, з гемофагоцитарним синдромом або нирковою недостатністю. Справді, рівні пресепсину залежать від функції нирок, оскільки білок з невеликою молекулярною масою (13 кДа) фільтрується і, як і пресепсин, виводиться нирками, на його рівень значно впливає ниркова функція. Тому у пацієнтів із захворюваннями нирок рекомендується використовувати інші маркери сепсису або враховувати більш високі діагностичні рівні пресепсину. Діагностична цінність пресепсину як маркера сепсису залишається предметом дискусій. З огляду на те, що пресепсин має великий потенціал як ранній маркер сепсису, для моніторингу антимікробної терапії і як прогностичний маркер, він потребує подальшого ретельного вивчення [77].

Таким чином, і дотепер не напрацьовано «золотого стандарту» для діагностики сепсису, тому що «ідеальний» біомаркер мусить відповідати концепції «SMART»: S – specific and sensitive (бути чутливим і специфічним), M – measurable (вимірюватися), A – available and affordable (бути доступним), R – responsive and reproducible (бути відтвореним), T – timely (потребувати трохи часу для отримання результату).

*Стратегія лікування хворих.* Сепсис є гетерогенним синдромом. В останні десятиліття немає істотних розбіжностей у підходах до лікування сепсису. Більшість пацієнтів повинні пройти строкову процедуру контролю джерела інфекції (Source control) і контроль функції пошкодження органів (Damage control). Але останнім часом з'явилися докази того, що виявлення різних клінічних фенотипів уможливить проведення більш індивідуалізованої інтенсивної терапії [78]. Експерти виявили чотири фенотипи сепсису та у зв'язку з цим заявили, що, як і рак, сепсис – це не просто одне захворювання, а, скоріше, кілька патологічних станів, які передбачають різні види лікування. Провідний дослідник із Школи медицини Університету Піттсбурга (UPMC) доктор Крістофер Сеймур та його колеги використали комп'ютерний алгоритм для аналізу 29 клінічних змінних (вік, стать, супутні захворювання, частота серцевих скорочень, частота дихання, показники шкали коми Глазго, систолічний артеріальний тиск, кількість лейкоцитів, рівень глюкози в сироватці крові тощо), наявних в електронних медичних картках 20 189 пацієнтів, яких лікували з 2010 по 2012 р. в UPMC та у яких виявили сепсис протягом шести годин після прибуття до лікарні. Згідно з алгоритмом прийняття рішень всі пацієнти були розподілені на чотири групи в залежності від фенотипу сепсису. Найбільш поширеним виявився альфа-фенотип, його діагностували у 33% пацієнтів з найменшою кількістю аномальних результатів лабораторних досліджень, найменшою дисфункцією органів і найнижчою внутрішньолікарняною смертністю (2%). Бета-фенотип констатували у 27% літніх пацієнтів

з найбільшою кількістю хронічних захворювань і порушенням ниркової функції. Гамма-фенотип виявили також у 27% пацієнтів, але у них була більш виражена запальна реакція і діагностована легенева дисфункція. Дельта-фенотип виявився найменш поширеним, його мали 13% пацієнтів, однак він характеризується найвищою стаціонарною смертністю (32%) та найчастіше супроводжувався дисфункцією печінки і септичним шоком.

Потім дослідники вивчили дані електронних медичних карток 43 086 пацієнтів із сепсисом, яких лікували у 2013–2014 рр. Результати залишилися незмінними. Після цього були розглянуті клінічні дані і біомаркери імунної відповіді майже 500 пацієнтів із пневмонією, госпіталізованих у 28 лікарень США. Картина виявилася аналогічною. У подальшому отримані результати були застосовані в декількох міжнародних клінічних дослідженнях, в яких тестувалися різні методи лікування сепсису. Було зазначено, що ці дослідження могли б увінчатися успіхом у разі врахування фенотипів сепсису. Так, було встановлено, що застосування принципу «ранньої цілеспрямованої терапії» (early goal-directed therapy) щодо агресивної рідинної ресусцитації було ефективним у всіх пацієнтів з альфа-фенотипом сепсису і найменш сприятливим у пацієнтів із дельта-фенотипом.

Автори наостанок зазначили, що протягом більш як 10 років не відбувається серйозного прориву у лікуванні сепсису, через що щорічно помирають 6 млн. хворих, і висловили надію, що результати досліджень, в яких сепсис розглядається як кілька станів з різними клінічними характеристиками, допоможуть знайти ефективний спосіб лікування для кожного такого хворого.

### Підтвердження

**Фінансування.** Це дослідження є фрагментом НДР "Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів із високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень"; номер держреєстрації 0116u004991 (2016–2018). Фінансування за рахунок держбюджету.

**Внесок авторів.** Внесок всіх авторів у цю роботу однаковий. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що вони не мають конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

### References

1. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380–6. doi: 10.1016/S2213–2600(14)70061–X.
2. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. CDC Prevention Epicenter Program. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241–9. doi:10.1001/jama.2017.13836.

3. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014;312(1):90–2. doi:10.1001/jama.2014.5804.
4. Sepsis Alliance. Sepsis fact sheet. [cited 2018 Dec 05]. Available from: [https://www.sepsis.org/downloads/2016\\_sepsis\\_facts\\_media.pdf](https://www.sepsis.org/downloads/2016_sepsis_facts_media.pdf).
5. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA.* 1997;277(13):1058–63. PMID: 9091694.
6. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones A. E. Etiology of Illness in Patients with Severe Sepsis Admitted to the Hospital from the Emergency Department. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):814–20. doi: 10.1086/650580.
7. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420(6917):846–52. doi: 10.1038/nature01320.
8. Reinhart K, Bauer M, Riedemann Niels C, Christiane S. Hartoga Christiane S. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;25(4):609–34. doi: 10.1128/CMR.00016–12.
9. Bone RC. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA.* 1992; 268(24):3452–5. PMID: 1460735.
10. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.* 1996;24(7):1125–8. PMID: 8674323.
11. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.* 1996;24(1):163–72. PMID: 8565523.
12. Marshall JR, Aarts MA. From Celsus to Galen to Bone: the illnesses, syndromes and diseases of acute inflammation. *Year of Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer. 2001;4:3–12.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. 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.
14. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit. Care Med.* 1997; 25:372–374. PMID: 9034279.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4): 530–538. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
16. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8): 762–74. doi: 10.1001/jama.2016.0288
17. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy M, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, 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;315(8):775–87. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
18. 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. doi:10.1001/jama.2016.0287.
19. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(9): 840–51. doi: 10.1056/NEJMr1208623.
20. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new Perspectives. *Immunity.* 2014;40(4):463–75. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.
21. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(12):862–74. doi: 10.1038/nri3552.
22. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 36–44. doi: 10.4161/viru.25436.
23. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.* 1996; 24(7):1125–8. PMID: 8674323.
24. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest.* 2008; 134:281–7. doi: 10.1378/chest.08–1116.
25. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413–422. doi: 10.1001/jama.300.4.413.
26. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit. Care.* 2011;15(4):183 doi:10.1186/cc10332.

27. Volk HD, Reinke P, Docke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis'. *Chem. Immunol.* 2000; 74:162–77. PMID: 10608087.
28. Wolk K, Docke WD, von Baehr V, Volk HD, Sabat R. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood.* 2000; 96:218–23. PMID: 10891454.
29. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat. Med.* 2009;15:496–497. doi: 10.1038/nm0509–496.
30. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594–605. doi: 10.1001/jama.2011.1829
31. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis – a new approach against an ancient foe. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):87–89. doi: 10.1056/NEJM-cibr1004371.
32. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Crit. Care Med.* 1996;125(8):680–7. doi: 10.7326/0003–4819–125–8–199610150–00009.
33. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296(5566):301–5. doi: 10.1126/science.1071059.
34. Zhang Q, Raoof M, Chen Yu, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464(7285):104–7. doi: 10.1038/nature08780.
35. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial Damage–Associated Molecular Patterns: From Inflammatory Signaling to Human Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:832. doi: 10.3389/fimmu.2018.00832.
36. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis – induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit. Care Med.* 2015;43(3):567–73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
37. Sartelli M, Catena F, Abu–Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, et al. Management of intra–abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017;12:22. doi: 10.1186/s13017–017–0132–7.
38. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR, et al. Raising concerns about the Sepsis–3 definitions. *World J Emerg Surg.* 2018;13:6. doi: 10.1186/s13017–018–0165–6.
39. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of Sepsis–3 criteria for in – hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA.* 2017;317(3):301–8. doi: 10.1001/jama.2016.20329.
40. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(9):840–51. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
41. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis–3, we are sorry to say that we don't like you. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2017;29(1):4–8. doi: 10.5935/0103–507X.20170002.
42. De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2010;395:489–94. doi: 10.1007/s00423–010–0650–1.
43. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro–Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50:569–576. doi: 10.1093/jac/dkf167.
44. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra–abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW study. *World J Emerg Surg.* 2014;9:37. doi: org/10.1186/1749–7922–9–37.
45. Raith E.P., Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in – hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017;(3):317:290–300. doi: 10.1001/jama.2016.20328.
46. Tugul S, Carron PN, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2017;25(1):108. doi: 10.1186/s13049–017–0449–y.
47. Askim A, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Asvold BO, et al. Poor performance of quick–SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality—a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2017;25(1):56. doi: 10.1186/s13049–017–0399–4.
48. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest.* 2017; 151(3):586–596. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.057.
49. Giamarellos–Bourboulis E.J., Tsaganos T., Tsangaris I., Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis–3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2):104–9. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.003.
50. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis–3. *Chest.* 2018;153(1): 34–8. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.006.
51. Cobb JP, Moore EE, Hayden DL, Minei JP, Cuschieri J, Yang J, et al. Validation of the riboleukogram to detect ventilator–associated pneumonia after severe injury. *Ann. Surg.* 2009;250(4):531–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b8fbd5.
52. Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, Brandon RB, Lipman J, Tang B, et al. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Crit. Care.* 2011;15(3):R149. doi:10.1186/cc10274.
53. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2017;45:46–50. doi: 10.1016/j.ejim.2017.09.030.
54. Povoia P, Souza–Dantas VC, Soares M, Salluh JF. C–reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit. Care.* 2011;15(3):R129. doi:10.1186/cc10242.
55. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit. Care.* 2006;10(5):R145. doi:10.1186/cc5067.
56. Tobias PS, Mathison J, Mintz D, Lee JD, Kravchenko V, Kato K, et al. Participation of lipopolysaccharide–binding protein in lipopolysaccharide–dependent macrophage activation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992;7(3):239–45. doi: 10.1165/ajrcmb/7.3.239/.
57. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol. Rev.* 2009; 227(1):9–18. doi: 10.1111/j.1600–065X.2008.00719.x.
58. Mauri T., Bellani G., Patroniti N, Coppadoro A, Peri G, Cuccovillo I, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med.* 2010; 36(4):621–9. doi: 10.1007/s00134–010–1752–5.
59. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(3):e17653. doi:10.1371/journal.pone.0017653.
60. Vänskä M, Koivula I, Hämäläinen S, Pulkki K, Nousiainen T, Jantunen E, et al. High pentraxin 3 level predicts septic shock and bacteremia at the onset of febrile neutropenia after intensive chemotherapy of hematologic patients. *Haematologica.* 2011; 96(9):1385–9. doi: 10.3324/haematol.2011.044925.
61. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010;14(1):R15. doi:10.1186/cc8872.
62. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. Pro– and anti–inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur. Cytokine Netw.* 2011; 22(2):82–7. doi: 10.1684/ecn.2011.0281.
63. Sherwin C, Broadbent R, Young S, Worth J, McCaffrey F, Medlicott NJ, et al. Utility of interleukin–12 and interleukin–10 in comparison with other cytokines and acute–phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am. J. Perinatol.* 2008; 25(10):629–36. doi: 10.1055/s–0028–1090585.
64. Sakr Y, Reinhart K, Hagel S, Kientopf M, Brunkhorst F. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. *Anesth. Analg.* 2007;105(3):715–23. doi: 10.1213/01.ane.0000275194.86608.ac.
65. Mesters RM, Helderbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao YB, Fernandez JA, et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit. Care Med.* 2000;28(7):2209–16. PMID: 10921542.
66. Zakariah AN, Cozzi SM, Van Nuffelen M, Clausi CM, Pradier O, Vincent JL. Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. *Crit. Care Med.* 2008;36(5):1507–12. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181709f19.
67. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM–1, a novel receptor expressed on neutro-

- phils and monocytes. *J. Immunol.* 2000;164(10):4991–5. doi: 10.4049/jimmunol.164.10.4991.
68. Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Danø K, et al. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *EMBO J.* 1990; 9(2):467–74. PMID: 689240.
69. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81(4):1449–53. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636349.
70. Qureshi SS, Lewis SM, Gant VA, Treacher D, Davis BH, Brown KA. Increased distribution and expression of CD64 on blood polymorphonuclear cells from patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Clin. Exp. Immunol.* 2001;125(2):258–65. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01596.x.
71. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(1):65–71. doi: 10.1164/rccm.201201-0037OC.
72. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14–ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764–9. doi: 10.1007/s10156-011-0254-x.
73. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14–ST). *Clin Chim Acta.* 2011;412(23–24):2157–61. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.024.
74. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14–ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(5):937–9. doi: 10.1515/CCLM.2011.145.
75. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care.* 2014; 18(5): 507. doi: 10.1186/s13054-014-0507-z
76. Hassan EA, Abdel Rehim A.S., Ahmed A.O., Abdullahtif H., Attia A. Clinical Value of Presepsin in Comparison to hsCRP as a Monitoring and Early Prognostic Marker for Sepsis in Critically Ill Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(2):36. doi: 10.3390/medicina55020036.
77. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H2, Lee S, Kim SN. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(1): e0191486. doi: 10.1371/journal.pone.0191486.
78. Seymour CW, Kennedy JN., Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA.* 2019. doi:10.1001/jama.2019.5791.

Надійшла 06.04.19