

Цитокиновий статус у хворих на сепсис

С. Д. Шаповал^{id}*^{A,F}, І. Л. Савон^{id}^{C,E}, О. В. Трибушний^{id}^B, О. О. Максимова^{id}^D,
М. М. Софілканич^{id}^B

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Цитокіни – це подібні до гормонів специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Поява та вивільнення цитокинів відбувається короткочасно та чітко регулюється. Загалом їхню діяльність можна характеризувати як забезпечення взаємодії між клітинами й системами, регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів. Розвиток імунодепресії властивий хворим на сепсис, коли недостатність імунітету може прогресувати в імунопараліч. Цитокіни викликають ефекти, що подібні до проявів гострих і хронічних інфекційних захворювань, а по своїй суті мають властивість викликати запалення (прозапальні) та запобігати розвитку запального процесу (протизапальні).

Мета роботи – з'ясувати динаміку змін найважливіших цитокинів у хворих на сепсис, причиною якого є синдром діабетичної стопи.

Матеріали та методи. Обстежили в динаміці 146 хворих на сепсис, які перебували на лікуванні в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя у період 2006–2019 рр. За формами захворювання пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 104 (71,2 %) хворі на сепсис, 2 група – 42 (28,8 %) пацієнти з септичним шоком (СШ). Середній вік пацієнтів – 62,8 ± 3,4 року, а тривалість цукрового діабету (2 типу) – 12,3 ± 3,4 року. Групи репрезентативні за статеву та віковою ознаками, супутньою патологією. Дослідження проводили в динаміці: під час госпіталізації в стаціонар, на 7–8, 12–16 добу післяопераційного періоду.

Результати. Причиною захворювання на сепсис, як правило, були «вологі» гангрені нижніх кінцівок. Їх спостерігали у 84,6 % випадків (88 пацієнтів). В інших 15,4 % (16 хворих) пусковим моментом розвитку ускладнень були флегмони та поширений остеомієліт стопи. Причиною сепсису у хворих із СШ у 100 % випадків були «вологі» гангрені кінцівок. Післяопераційна летальність у хворих на сепсис становила 18,3 %, а в пацієнтів із СШ – 70,8 %.

Встановили, що динаміка змін вмісту цитокинів у сироватці крові свідчить про дисбаланс цих показників, який залежить від тяжкості запального процесу. Співвідношення між ними – важливий момент у регуляції та розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг хвороби та її наслідки.

Висновки. Визначення цитокинового статусу має важливе прогностичне значення, оскільки вміст про- та антизапальних цитокинів, їхнє співвідношення у хворих на сепсис і СШ показує інтенсивність альтеративно-деструктивних і регенеративно-відновлювальних процесів, динаміку та прогресування захворювання.

Ключові слова:
сепсис, септичний шок, летальність, цитокіни.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 515-519

*E-mail:
shapoval.s.d@gmail.com

Cytokine status in patients with sepsis

S. D. Shapoval, I. L. Savon, O. V. Trybushnyi, O. O. Maksymova, M. M. Sofilkanych

Cytokines are specific proteins that are produced by lymphocytes. Cytokine production and release occurs rapidly and is rigorously controlled. Their activity is characterized by ensuring the interaction between cells and systems, regulation of inflammatory reactions and responsible for the development of autoimmune processes. Patients with sepsis develop immunosuppression, when immune deficiency can progress to immunoparalysis. Cytokines cause effects similar to manifestations of acute and chronic infectious diseases having an ability to cause inflammation (pro-inflammatory) or inhibit the inflammatory process development (anti-inflammatory).

The aim of the work is to find out the dynamics of changes in the most important cytokines in patients with sepsis caused by diabetic foot syndrome.

Materials and methods. A total of 146 patients with sepsis who received treatment in the Zaporizhzhia Purulent-Septic Center with diabetic foot beds between 2006 and 2019 were examined and followed up. Patients were distributed according to the forms of the disease: group 1 – 104 (71.2 %) patients with sepsis, group 2 – 42 (28.8 %) patients with septic shock. The average age of the patients was 62.8 ± 3.4 years, and the duration of type 2 diabetes mellitus was 12.3 ± 3.4 years. The groups were representative in terms of sex, age and concomitant pathology. The studies were conducted in dynamics: upon admission, on the 7–8th and 12–16th days of the postoperative period.

Results. The disease in sepsis patients was caused by wet gangrene of the lower extremities which occurred in 84.6 % of cases (88 patients). In 16 patients (15.4 %), the complications were caused by foot phlegmon and extended osteomyelitis. The cause of sepsis in patients with septic shock was wet gangrene of the extremities in 100 % of cases. Postoperative mortality in sepsis patients was 18.3%, and in patients with septic shock – 70.8 %.

The dynamics of changes in serum cytokines has been found to be indicative of these indicators imbalance which depends on the inflammatory process severity. The balance between cytokines is an important point in the regulation of inflammatory process onset and development. The course of the disease and its outcomes depend on this balance.

Key words:
sepsis, septic shock, mortality, cytokine.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 515-519

Conclusions. Determining the cytokine status is of great prognostic value because the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, their ratio in patients with sepsis and septic shock reflects the intensity of alternative-destructive and regenerative-restorative processes as well as the dynamics and progression of the disease.

Ключевые слова:

сепсис, септический шок, летальность, цитокины.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 515-519

Цитокиновый статус у больных сепсисом

С. Д. Шаповал, И. А. Савон, О. В. Трибушной, О. О. Максимова, М. М. Софилканич

Цитокины – это подобные гормонам специфические белки, основная масса которых продуцируется лимфоцитами. Образование и выделение цитокинов происходит кратковременно и четко регулируется. В целом их деятельность можно охарактеризовать как обеспечение взаимодействия между клетками и системами, регуляцию воспалительных реакций и участие в развитии аутоиммунных процессов. Развитие иммунодепрессии характерно для больных сепсисом, когда недостаточность иммунитета может прогрессировать в иммунопаралич. Цитокины вызывают эффекты, подобные проявлениям острых и хронических инфекционных заболеваний, а по своей сущности имеют способность вызывать воспаление (провоспалительные) и препятствовать развитию воспалительного процесса (противовоспалительные).

Цель работы – выяснить динамику изменений наиболее важных цитокинов у больных сепсисом, причиной которого является синдром диабетической стопы.

Материалы и методы. Обследованы в динамике 146 больных сепсисом, которые находились на лечении в городском гнойно-септическом центре с койками диабетической стопы г. Запорожья за период 2006–2019 гг. По формам заболевания больные поделены на 2 группы: 1 группа – 104 (71,2 %) пациента с сепсисом, 2 группа – 42 (28,8 %) больных с септическим шоком (СШ). Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 3,4$ года, а продолжительность сахарного диабета (2 типа) была $12,3 \pm 3,4$ года. По полу и возрасту, сопутствующей патологии группы были репрезентативными. Исследования проводились в динамике: при поступлении, на 7–8 и 12–16 сутки послеоперационного периода.

Результаты. Причиной заболевания у больных сепсисом, как правило, были «влажные» гангрены нижних конечностей. Они наблюдались в 84,6 % случаев (88 пациентов). У 16 (15,4 %) больных пусковым моментом развития осложнений были флегмоны и распространенный остеомиелит стопы. Причиной сепсиса у больных СШ в 100 % случаев были «влажные» гангрены конечностей. Послеоперационная летальность у больных сепсисом составила 18,3 %, а у пациентов с СШ – 70,8 %.

Установлено, что динамика изменений содержания цитокинов в сыворотке крови свидетельствует о дисбалансе этих показателей от тяжести воспалительного процесса. Соотношение между ними – важный момент в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. От этого баланса зависит течение заболевания и его исход.

Выводы. Определение цитокинового статуса имеет важное прогностическое значение, поскольку содержание про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение у больных сепсисом и СШ отражает интенсивность альтеративно-деструктивных и регенеративно-восстановительных процессов, динамику и прогрессирование заболевания.

Розвиток медичної науки, удосконалення інвазивних і неінвазивних методів обстеження, хірургічного лікування хворих на сепсис дають можливість сьогодні говорити про якісно новий етап надання допомоги пацієнтам. Однак багато питань методологічного підходу до лікування та тлумачення деяких аспектів потребують вивчення та з'ясування [1,3,4,6].

Розвиток імунітету властивий хворим із гнійно-запальними процесами стопи діабетика, але за певних умов, особливо при розвитку сепсису, недостатність імунітету може перетворитись на імунітету [11,12].

Цитокини – це подібні до гормонів специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Утворення та виділення цитокинів відбувається короткочасно й чітко регулюється. Загалом їхню діяльність можна характеризувати як забезпечення взаємодії між клітинами та системами, регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів [5,13,14].

Цитокини викликають ефекти, що подібні до проявів гострих і хронічних інфекційних захворювань, а по своїй суті мають властивості викликати запалення (прозапальні) та перешкоджати розвитку запального процесу (антизапальні) [2,9].

Відомо, що найважливішими цитокінами є інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин – альфа (TNF- α) та, певною мірою, інтерлейкін-2 (IL-2) та інтерлейкін-6 (IL-6). Під час інвазії інфекції в організм продукція та виділення цитокинів починається на місці проникнення

мікроорганізмів. Крім цього, вони мають системну дію: активують імунну, ендокринну, нервову системи та систему гомеостазу. Контроль за дією прозапальних цитокинів здійснюється протизапальними цитокінами передусім інтерлейкіном-10 (IL-10). Співвідношення між ними – важливий момент у регуляції виникнення та розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг захворювання та його наслідки [7,8,10].

Отже, для розробки індивідуальних підходів до лікування хворих на сепсис на рівні з визначенням стану клітинної та гуморальної ланок імунітету необхідно враховувати стан цитокинового статусу.

Мета роботи

З'ясувати динаміку змін найважливіших цитокинів у хворих на сепсис, причиною якого є ускладнений синдром діабетичної стопи.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 146 хворих на сепсис. Усі пацієнти перебували на лікуванні в міському гнойно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя в період 2006–2019 рр.

Середній вік пацієнтів – $62,8 \pm 3,4$ року. Середня тривалість цукрового діабету (2 типу) становила $12,3 \pm 3,4$ року.

Таблиця 1. Динаміка вмісту цитокінів у хворих на сепсис і септичний шок (M ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Контр. n = 17	Строки дослідження					
		Сепсис			Септичний шок Δ		
		При госп., n = 36	7–8 доба, n = 31	12–16 доба, n = 19	При госп., n = 12	7–8 доба, n = 11	12–16 доба, n = 9
IL-1β, пкг/мл	2,3 ± 0,02	7,36 ± 0,7*	6,2 ± 0,04*	3,8 ± 0,04*	9,2 ± 1,06**	7,23 ± 0,04**	4,2 ± 0,02**
IL-2, пкг/мл	4,3 ± 0,03	3,2 ± 0,02*	3,1 ± 0,04*	3,4 ± 0,02*	3,0 ± 0,03*	3,0 ± 0,06*	3,2 ± 0,04*
TNF-α, пкг/мл	3,6 ± 0,03	11,3 ± 0,7*	12,1 ± 0,6*	5,4 ± 0,07*	14,5 ± 0,09**	13,9 ± 0,08**	7,56 ± 0,04**
IL-6, пкг/мл	9,4 ± 0,06	13,9 ± 1,3*	16,7 ± 1,4*	10,8 ± 0,8*	17,7 ± 1,2**	23,6 ± 2,1**	16,4 ± 1,3**
IL-10, пкг/мл	4,1 ± 0,04	16,2 ± 2,2*	17,1 ± 1,3*	15,4 ± 1,6*	48,3 ± 2,7**	21,4 ± 1,6**	20,9 ± 1,4**

*: p < 0,05 щодо контрольних величин; **: p < 0,05 щодо групи хворих на сепсис, які одужали; Δ: пацієнти з септичним шоком, які одужали.

Хворих, яких обстежили, поділили на дві групи: 1 – хворі на сепсис – 104 (71,2 %), 2 група – хворі на сепсис із СШ – 42 (28,8 %). Серед супутньої патології найчастіше виявляли ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу та ожиріння. У 134 (91,8 %) пацієнтів зазначена патологія була симультантною.

Лікувальна тактика ґрунтувалася на комплексному підході, включала хірургічне та медикаментозне лікування. Групи репрезентативні за статеву та вікову ознакою, супутньою патологією, але кінцеві результати лікування були різними.

Усі пацієнти першої групи оперовані під загальним знеболенням. Їм виконали різноманітні оперативні втручання: розтин абсцесів і флегмон, ампутації пальців і ділянки стопи, ампутації на рівні гомілки та стегна. Післяопераційна летальність становила 18,3 % (19 хворих).

Причиною сепсису у хворих на сепсис, як правило, були «вологі» гангрені кінцівок. Їх спостерігали у 84,6 % випадків (88 пацієнтів). У інших 15,4 % (16 хворих) пусковим моментом розвитку ускладнення були флегмони та поширеній остеомиєліт стопи. Причиною сепсису у хворих із СШ у 100 % випадків були «вологі» гангрені кінцівок.

У першій групі (хворі на сепсис) померли 19 (18,3 %) пацієнтів. У другій групі (хворі на сепсис і СШ) померли 39 (92,8 %) пацієнтів. Із них 30 (71,4 %) пацієнтів прооперовані, а 9 (21,4 %) хворих не оперовано. Їхній стан на момент госпіталізації в стаціонар визнаний «not operable». Усі вони померли в перші години чи добу після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та реанімації.

Комплекс лікувальних заходів у хворих обох груп включав корекцію гомеостазу, компенсацію вуглеводного обміну, антибактеріальну терапію, нестероїдні протизапальні засоби, препарати, що поліпшують метаболізм нервової тканини, дезагреганти, низькомолекулярні гепарини, дезінтоксикаційну терапію, корекцію супутньої патології, хірургічне втручання.

Визначення цитокінів у сироватці крові здійснювали за допомогою тест-систем для ІФА-діагностики виробництва «Вектор-Бест» (Україна) на кафедрі лабораторної діагностики та загальної патології ДЗ «Запорізька державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Дослідження проводили в динаміці: під час госпіталізації, на 7–8 і 12–16 добу післяопераційного періоду. Контрольні величини цитокінів отримали у 17 хворих на цукровий діабет 2 типу без сепсису та проявів інфекції.

Статистичне опрацювання даних здійснили з урахуванням принципів доказової медицини, розрахунки виконували з використанням програмного пакета для статистичного аналізу даних StatSoft Statistica 6.1, № AXXR712D833214FAN5.

Результати

Вміст прозапальних цитокінів у хворих обох груп мав деякі спільні риси (табл. 1). Під час госпіталізації в пацієнтів 1 групи рівень цитокіну IL-1β перевищував контрольні величини у 3,2 раза з певним зниженням у динаміці дослідження. Проте й на 12–16 добу післяопераційного періоду він на 47 % був вищий (p < 0,05) за контрольні величини, але в 2,18 раза нижчий (p < 0,05), ніж при надходженні до стаціонара. Більш виразливі зміни IL-1β спостерігали у хворих із СШ. Вміст IL-1β більше ніж учетверо перевищував контрольні величини при госпіталізації та у 1,2 раза був вищий, ніж у хворих на сепсис (p < 0,05). На 7–8 добу у хворих із СШ вміст цитокіну залишався високим (p < 0,05) і тільки на 12–16 добу в пацієнтів, які видужали, рівень IL-1β достовірно (p < 0,05) зменшувався, але суттєво (p < 0,05) перевищував контрольні величини.

Рівень системного цитокіну TNF-α у хворих на сепсис у 2,8 раза перевищував контрольні величини (p < 0,05). Після оперативного втручання та при неускладненому перебігу післяопераційного періоду на 7–8 та 12–16 добу спостерігали достовірно (p < 0,05) його зменшення, але його вміст на момент клінічного видужання залишався на 53 % вищим (p < 0,05) від норми. У хворих із СШ динаміка змін цитокіну була подібною до цитокіну IL-1β: більш ніж утричі вищий при госпіталізації, зростання (p > 0,05) на 7–8 добу та перевищення в 2,1 раза (p < 0,05) на 12–16 добу.

Вміст IL-6 у хворих на сепсис протягом усього часу дослідження залишався високим – в 1,5–1,8 раза (p < 0,05) перевищував контрольні величини. У хворих із СШ ці зміни були подібними, але вірогідно виразливішими (p < 0,05).

Найвиразливіші зміни у хворих обох груп визначили при вивченні рівня IL-10. Так, у хворих на сепсис рівень IL-10 як при госпіталізації, так і на 12–16 добу в 4,1–3,8 раза перевищував контрольні величини, а у хворих із СШ при госпіталізації був в 11,8 раза більшим, ніж контрольні величини, та у 2,9 раза більшим (P < 0,05), ніж у хворих на сепсис. У динаміці дослідження в пацієнтів 2 групи рівень IL-10 був у 1,3–1,4 раза більшим (p < 0,05), ніж у хворих на сепсис.

Рівень антизапального цитокіну IL-2 у хворих на сепсис залишався протягом усього часу дослідження на 20–26 % (p < 0,05) нижчим, ніж контрольні величини, але вірогідної різниці з показниками у хворих із СШ не відзначили (p > 0,05).

У пацієнтів, які померли в перші години чи добу після госпіталізації в стаціонар, та які не були оперовані, говорити про зміни цитокінового статусу неможливо,

оскільки в ряді випадків він взагалі не визначався або його зміни мали «дегенеративний» характер.

Обговорення

Зазначені зміни свідчать, що запальний процес, який розвивається у хворих на сепсис, взаємопов'язаний із цитокиновими імунологічними процесами. Надлишковий синтез IL-1 β може спричинити інтенсивний ріст пуло-проліферативних клітин, їхні диспластичні зміни, що прямо пропорційні важкості захворювання. IL-1 β має провідну роль у розвитку й регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету. У хворих на сепсис він стимулює та регулює запальні та імунологічні процеси, підвищує фагоцитоз, має цитотоксичну та бактерицидну активність, бере участь у температурній реакції організму. Цим можна пояснити, що у хворих із СШ спостерігали гіпотермію та артеріальну гіпотензію, а у низці випадків температурна реакція була відсутня.

Зміни прозапальних цитокинів свідчать про важливу роль цитокинових медіаторів у підтримці гомеостазу. TNF- α є одним із цитокинів, що формує реакцію гострої фази запалення. Його підвищення на ранніх стадіях септичного процесу корелює з його прогресуванням, що підтверджують наші дослідження. Високу концентрацію TNF- α можна розглядати, з одного боку, як механізм самозахисту, з іншого – його гіперпродукція викликає в організмі розвиток тяжких патологічних реакцій. Найнебезпечніша з них – синдром шоку, який відзначили в пацієнтів 2 групи.

IL-6 корелює зі ступенем активності запалення, він індукує синтез імуноглобулінів, зокрема автоантитіл і білків гострої фази, але сам не може їх інтегрувати. IL-6 – фактор гіпертермії, при його активації, що спостерігали у хворих обох груп, тканини ендотелію експресують різноманітні молекули адгезії, що сприяють хемотаксису лейкоцитів у вогнище запалення та ініціюють місцеву імунну відповідь.

Зміни вмісту IL-10 у сироватці крові можуть бути використані певною мірою для прогнозування тяжкості перебігу захворювання та вибору тактики лікування. IL-10 інгібує імунну відповідь, його біологічні аспекти різноманітні – від імуносупресивних до певних імуномодулювальних властивостей.

IL-2 стимулює елімінацію різноманітних патогенних мікроорганізмів та інфікованих тканин, що забезпечує імунний захист. Він посідає центральне місце в системі інтерлейкінової регуляції імунітету, посилюючи процеси як клітинного, так і гуморального імунітету. Як надалі показали наші дослідження, саме у хворих на сепсис і СШ спостерігали виразну імуносупресію обох ланок імунітету.

Висновки

1. Порушення цитокинової регуляції у хворих на сепсис і СШ призводить до розвитку важких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу та імунодепресії.
2. Динаміка змін вмісту цитокинів у сироватці крові свідчить про залежність дисбалансу цих показників від важкості запального процесу.
3. Визначення цитокинового статусу має велике прогностичне значення, оскільки вміст про- та ан-

тизапальних цитокинів, їхнє співвідношення показує інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенаторно-відновлювальних процесів, динаміку та прогресування захворювання.

4. Нині не можна говорити про безпосередню діагностичну цінність визначення цитокинового статусу у хворих на сепсис і СШ, беручи до уваги його непатогномонічні відхилення, що, однак, не виключає його опосередковане значення.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно продовжити розробку індивідуальних підходів до лікування хворих на сепсис із визначенням стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також цитокинового статусу. Вважаємо, що це допоможе знизити рівень летальності при розвитку септичного шоку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Шаповал С. Д., д-р мед. наук, професор, перший проректор, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0001-8516-9494](https://orcid.org/0000-0001-8516-9494)

Савон І. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0001-8038-3731](https://orcid.org/0000-0001-8038-3731)

Трибушний О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. травматології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-9298-2624](https://orcid.org/0000-0002-9298-2624)

Максимова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-1152-1528](https://orcid.org/0000-0002-1152-1528)

Софіляканич М. М., канд. мед. наук, асистент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-8936-2619](https://orcid.org/0000-0002-8936-2619)

Information about authors:

Shapoval S. D., MD, PhD, DSc, Professor, First Vice-Rector, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Savon I. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Outpatient Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Trybushnyi O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Traumatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Maksymova O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Outpatient Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Sofilykanych M. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Outpatient Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Сведения об авторах:

Шаповал С. Д., д-р мед. наук, профессор, первый проректор, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Савон И. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. амбулаторной гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Трибушной О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. травматологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Максимова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Софилканич М. М., канд. мед. наук, ассистент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Список літератури

[1] Park D. W., Zmijewski J. W. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis. *Infection & Chemotherapy*. 2017. Vol. 49. Issue 1. P. 10-21. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.1.10>

[2] Changes in Neutrophil Function in Septic Liver Injury and Its Effect on Prognosis: A Prospective Observational Study / F. Gao et al. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019. Vol. 31. Issue 11. P. 1324-1329. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.003>

[3] Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis / L. Haas et al. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2020. Vol. 64. Issue 4. P. 508-516. <https://doi.org/10.1111/aas.13536>

[4] Byrne L., Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Annals of intensive care*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0231-8>

[5] Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments / O. Liesenfeld, L. Lehman, K. P. Hunfeld, G. Kost. *European journal of microbiology & immunology*. 2014. Vol. 4. Issue 1. P. 1-25. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.1>

[6] The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis / N. Mancini et al. *Clinical microbiology reviews*. 2010. Vol. 23. Issue 1. P. 235-251. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-09>

[7] Time to Recognition of Sepsis in the Emergency Department Using Electronic Health Record Data: A Comparative Analysis of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sequential Organ Failure Assessment, and Quick Sequential Organ Failure Assessment / P. A. Prasad et al. *Critical care medicine*. 2020. Vol. 48. Issue 2. P. 200-209. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004132>

[8] Early Prediction of Sepsis From Clinical Data: The PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019 / M. A. Reyna et al. *Critical care medicine*. 2020. Vol. 48. Issue 2. P. 210-217. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004145>

[9] Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes et al. *Intensive care medicine*. 2017. Vol. 43. Issue 3. P. 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

[10] Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C. W. Seymour et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315. Issue 8. P. 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

[11] 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) / M. Shankar-Hari et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315. Issue 8. P. 775-787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>

[12] Деякі показники імунного статусу у хворих при синдромі діабетичної стопи та сепсисі / С. Д. Шаповал та ін. *Клінічна хірургія*. 2016. № 7. С. 30-32.

[13] The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315. Issue 8. P. 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

[14] Song, J., Park, D. W., Moon, S., Cho, H. J., Park, J. H., Seok, H., & Choi, W. S. (2019). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC infectious diseases*. Vol. 19. Issue 1. P. 968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>

References

[1] Park, D. W., & Zmijewski, J. W. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis. *Infection & Chemotherapy*, 49(1), 10-21. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.1.10>

[2] Gao, F., Hui, J., Yang, L., Zhang, J., Yu, X., & Lu, S. (2019). Changes in Neutrophil Function in Septic Liver Injury and Its Effect on Prognosis: A Prospective Observational Study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 31(11), 1324-1329. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.003> [in Chinese].

[3] Haas, L., Termorshuizen, F., de Lange, D. W., van Dijk, D., & de Keizer, N. F. (2020). Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 64(4), 508-516. <https://doi.org/10.1111/aas.13536>

[4] Byrne, L., & Van Haren, F. (2017). Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Annals of intensive care*, 7(1), Article 4. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0231-8>

[5] Liesenfeld, O., Lehman, L., Hunfeld, K. P., & Kost, G. (2014). Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *European journal of microbiology & immunology*, 4(1), 1-25. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.1>

[6] Mancini, N., Carletti, S., Ghidoli, N., Cichero, P., Burioni, R., & Clementi, M. (2010). The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 235-251. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-09>

[7] Prasad, P. A., Fang, M. C., Abe-Jones, Y., Calfee, C. S., Matthay, M. A., & Kangelaris, K. N. (2020). Time to Recognition of Sepsis in the Emergency Department Using Electronic Health Record Data: A Comparative Analysis of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sequential Organ Failure Assessment, and Quick Sequential Organ Failure Assessment. *Critical care medicine*, 48(2), 200-209. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004132>

[8] Reyna, M. A., Josef, C. S., Jeter, R., Shashikumar, S. P., Westover, M. B., Nemati, S., Clifford, G. D., & Sharma, A. (2020). Early Prediction of Sepsis From Clinical Data: The PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019. *Critical care medicine*, 48(2), 210-217. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004145>

[9] Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerger, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinck, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

[10] Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

[11] Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M., & Sepsis Definitions Task Force (2016). 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*, 315(8), 775-787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>

[12] Шаповал, С. Д., Vorontsova, L. L., Tribushniy, O. V., Savon, I. L., & Slobodchenko, L. Yu. (2016). Деякі показники імунного статусу у хворих при синдромі діабетичної стопи та сепсисі [Some parameters of the immune state of patients with diabetic foot syndrome and sepsis]. *Клінічна хірургія*, (7), 30-32. [in Ukrainian].

[13] Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

[14] Song, J., Park, D. W., Moon, S., Cho, H. J., Park, J. H., Seok, H., & Choi, W. S. (2019). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC infectious diseases*, 19(1), Article 968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>