

11. *The dependence of the dynamics of post-surgical intra-abdominal pressure in postpartum women with obesity on the method of anesthesia* / D. V. Marshalov, E. M. Shifman, I. A. Salov, A. P. Petrenko // *Mat. XII ses. MNOAR.* – М., 2012. – Vol. 23 (in Russian).

12. *Sugrue M. Intra-abdominal hypertension and intensive care* / M. Sugrue, K. M. Hilman // *Yearbook of intensive care and emergency medicine*; ed. by J. L. Vincent. – Berlin : Springer-Verlag, 1998.

13. *Toh C. H. SCC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview* / C. H. Toh, W. K. Hoots // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 604–606.

14. *Vasilenko V. H. Propedeutika vnutrennih boleznej* / V. H. Vasilenko, A. L. Grebeneva, N. D. Mihajlova. – М. : Medicina, 1974 (in Russian).

15. *Vojshvillo E. K. Logic* / E. K. Vojshvillo, M. G. Degtjarev. – М. : Vlados-Press, 2001 (in Russian).

Submitted 14.11.2013

УДК 616.94:616.34-005.4:[616.2+616.2+61.61+161.36]-008.64

**Л. О. Мальцева, М. Ф. Мосенцев, О. І. Мальцева,
В. Г. Черненко, В. М. Лісничя**

НОВІ БІОМАРКЕРИ ТЯЖКОГО СЕПСИСУ ТА СЕПТИЧНОГО ШОКУ (аналітичний огляд)

*ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
Дніпропетровськ, Україна*

УДК 616.94:616.34-005.4:[616.2+616.2+61.61+161.36]-008.64

Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, О. И. Мальцева, В. Г. Черненко, В. Н. Лисничая

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА (аналитический обзор)

Тяжелый сепсис и септический шок — распространенные и часто фатальные осложнения у больных, находящихся в критических состояниях. В то же время продолжается усиленный поиск адекватных и специфических биомаркеров сепсиса.

T. Lagu et al. (2012) идентифицировали быстрое и устойчивое увеличение частоты случаев тяжелого сепсиса в США от 415,280 в 2003 г. до 711,736 в 2007 г. (на 71 %). Соотношение пациентов с тяжелым сепсисом и дисфункцией одного органа уменьшилось с 51 % в 2003 г. до 45 % в 2007 г., тогда как соотношение пациентов с дисфункцией 3–4 органов и более увеличилось соответственно в 1,19 и 1,51 раза. В то же самое время наблюдалось ежегодное уменьшение стационарной летальности на 2 % ($p < 0,001$). Авторы связывают это с неукоснительным соблюдением алгоритма диагностики и интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока.

В статье представлены новые биомаркеры для диагностики тяжелого сепсиса и септического шока, оценки тяжести болезни и эффективности антимикробной терапии, прогнозирования осложнений и летальности в отделениях интенсивной терапии.

Ключевые слова: тяжелый сепсис, септический шок, биомаркеры.

THE NEW BIOMARKERS OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK
(an analytic review)

Severe sepsis and septic shock are common and often fatal complications in patients who are in critical conditions. At the same time the profound search for adequate and specific biomarkers of sepsis is continuing.

T. Lagu et al. (2012) identified a rapid and sustained increase in the incidence of severe sepsis in the United States from 415,280 in 2003 to 711,736 in 2007 (71%). The ratio of patients with severe sepsis and one organ dysfunction decreased from 51% in 2003 to 45% in 2007, where as the patients with 3–4 or more organ dysfunction increased 1.19 times and 1.51 times correspondently. At the same time, there was an annual decrease in hospital mortality by 2% ($p < 0.001$). The authors associate this fact with the strict observance of the diagnostic algorithm and intensive therapy for severe sepsis and septic shock. It was established that markers of endothelial activation are associated with the severity of sepsis, organ dysfunction and mortality in sepsis.

The article presents new biomarkers for the diagnostic of severe sepsis and septic shock, assess the severity of disease and the effectiveness of antimicrobial therapy, predicting morbidity and mortality of patients in intensive care units.

Key words: severe sepsis, septic shock, biomarkers of sepsis.

Тяжкий сепсис і септичний шок є поширеними і часто фатальними ускладненнями у хворих у критичних станах [8].

T. Lagu et al. (2012) ідентифікували швидке і стійке збільшення частоти випадків тяжкого сепсису в США від 415,280 у 2003 р. до 711,736 у 2007 р. (на 71 %). Пропорція пацієнтів з тяжким сепсисом і дисфункцією одного органа зменшилася з 51 % у 2003 р. до 45 % у 2007 р. Водночас пропорція пацієнтів з дисфункцією 3–4 органів і більше збільшилася відповідно в 1,19 та 1,51 разу. Тим же часом спостерігалось щорічне зменшення стаціонарної летальності на 2 % ($p < 0,001$). Автори пов'язують це з неухильним дотриманням алгоритму діагностики та інтенсивної терапії тяжкого сепсису і септичного шоку [9].

Сьогодні триває посилений пошук адекватних і специфічних біомаркерів сепсису.

Так, S. Skibsted et al. (2013) аналізували пов'язані з ендотелієм біомаркери: sFlt-1 (розчинна fms 1-подібна тирозинкіназа); розчинний електронний селектин; розчинні міжклітинні адгезивні молекули 1; розчинні судинні адгезивні молекули 1; інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1) [18]. Установлено, що дані маркери ендотеліальної активації пов'язані з тяжкістю сепсису, дисфункцією органів і смертністю при сепсисі. Ці дані підтверджують гіпотезу, згідно з якою ендотелій відіграє центральну роль у патофізіології сепсису і може служити більш точним інструментом прогнозування та метою методів лікування, спрямованих на поліпшення функції ендотеліальних клітин.

Розчинна fms 1-подібна тирозинкіназа є новим біомаркером тяжкості сепсису.

У свою чергу, нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення (індекс НЛС) значно вище у пацієнтів з тяжким сепсисом (у середньому 21,1: від 11,1 до 42,4), ніж при сепсисі (у середньому 11,6: від 7,6 до 18,9, $p < 0,001$). Індекс є чутливим біомаркером тяжкості при сепсисі [10].

Сепсис-асоційована енцефалопатія (sepsis-associated encephalopathy — SAE) визначається як мультифокальне порушення функції головного мозку за умов наявності інфекції, що супроводжується синдромом системної запальної відпові-

ді, але без клінічних і лабораторних доказів прямої причетності інфекції до ушкодження головного мозку [19].

Пов'язана з сепсисом енцефалопатія — ранній та частий прояв. Однак вона погано діагностується внаслідок відсутності певних чітких біомаркерів і змішування чинників: енцефалопатія — використання седативних засобів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). У пов'язаної з сепсисом енцефалопатії можуть бути гострі та тривалі наслідки, включаючи розвиток автономної дисфункції, делірію, когнітивних погіршень. Механізми пов'язаної з сепсисом енцефалопатії характеризуються мітохондріальною та судинною дисфункцією, оксидантним стресом, нейротрансмітерними розладами, запаленням і некрозом клітин [14].

До біомаркерів SAE належать:

1. S100 β -протеїн, що вивільняється гліальними клітинами, вважається маркером дисфункції гематоенцефалічного бар'єру.
2. Нейрональна енолаза — потенційний маркер травми нейронів.
3. Протеїн Тау, який пов'язують з нейродегенеративними порушеннями, знаходиться тільки в ЦНС, тому є більш значним біомаркером, ніж два попередні.
4. Металопротеїнази й убівакаїн С термінальна гідроксилаза — Z1 (ЦНС-Z1).

Прогнозувати несподівані повторні надходження пацієнтів до ВІТ і смертність після виписування вкрай складно. В. Уір, К. М. Но (2013) оцінили асоціацію між еозинопенією у день виписування з ВІТ і результатом критичної хвороби [21]. Еозинопенія була визначена як кількість еозинофілів $< 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$. Автори встановили, що при виписуванні з ВІТ еозинопенія реєструвалася в 9,7 % випадків у пацієнтів, яких надалі повторно госпіталізували (18,6 % проти 8,6 %) або які померли після виписування з ВІТ (22,5 % проти 7,5 %). Після поправки на вік, стать, нічну госпіталізацію, кількість нейтрофілів, оцінки за шкалами SOFA, APACHE II еозинопенія є третім найбільш важливим фактором, що впливає на виживання після виписування з ВІТ.

Діагноз і прогноз при сепсисі після антибактеріальної терапії (АБТ) D. W. Jeharl et al. (2012) оцінювали за допомогою біомаркерів: прокальцитоніну, інтерлейкіну-6 (IL-6), С-реактивного протеїну, кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів.

Установлено, що С-реактивний протеїн вказує на наявність персистоючої запальної відповіді та не може бути критерієм для рескалації — дескалації АБТ; IL-6 показав кращу кінетику для контролю АБТ; прокальцитонін підтримував діагноз бактеріальної інфекції, особливо тяжкого сепсису і септичного шоку, вказував на продовження бактеріального забруднення ран; рівень прокальцитоніну > 1 нг/мл є сигналом для початку АБТ.

Прокальцитонін (PCT) вперше був виділений як маркер медулярного раку щитоподібної залози і дрібноклітинної карциноми легенів.

З біохімії відомо, що PCT є 116-амінокислотним поліпептидом з молекулярною масою 13 000 Da, попередник гормону кальцитоніну, синтезується С-клітинами щитоподібної залози з препрокальцитоніну. У результаті внутрішньоклітинного протеолізу утворюється кальцитонін, катакальцин і N-кінцева група. Весь PCT метаболізується і не надходить у кровотік, тому рівень PCT у здорової людини дуже низький ($< 0,5$ нг/мл).

Виділяють такі патофізіологічні аспекти регуляції синтезу прокальцитоніну: 1) головними і найбільш сильними стимуляторами продукції та виходу PCT у системний кровотік є бактеріальні тіла й ендотоксини; 2) збільшення концентрації PCT настає через короткий час після пікового підвищення рівня цитокінів. Пояснюється ця закономірність різними періодами напівжиття PCT і прозапальних

цитокінів; 3) С-клітини щитоподібної залози — не єдині, що продукують PCT, нейроендокринні клітини, що продукують PCT, виявлені в легенях, кишечнику, печінці [2].

Підвищення сироваткових рівнів PCT є ефективним показником сепсису, але фізіологічна його роль у цьому процесі залишається загадковою. Немає і розуміння того, чим викликані як хибнопозитивні, так і хибнонегативні результати визначення PCT як маркера сепсису.

Хибнопозитивний PCT. Неспецифічне щодо інфекції підвищення PCT спостерігається при масовій загибелі клітин. Дійсно, після тяжких травм і оперативних втручань рівень PCT швидко підвищується. Потім, за відсутності інфекції, знижується і приходить до норми через 3–5 днів, протягом яких виключити або підтвердити сепсис вельми проблематично.

Хибнонегативний PCT. На ранніх стадіях розвитку системної інфекції рівні PCT низькі або трохи підвищені, тобто перебувають у «сірій зоні». При розвитку сепсису підвищення PCT відбувається зі значною затримкою і не відображає динаміку сепсису on line [1; 4; 7].

За даними M. Wolff et al. (2010), при запаленні у відповідь на інфекційний стимул відбувається локальна продукція PCT і, оскільки ці тканини не можуть далі перетворювати PCT у кальцитонін, концентрація PCT зростає [20].

У клінічних ситуаціях концентрація PCT відображає появу нових інфекційних агентів, їх тяжкість, ефективність терапії, особливо АБТ, і використовується для встановлення діагнозу «Сепсис». Терапія, керована за прокальцитоніном (PCT-guided therapy), дозволяє знизити тривалість АБТ; оптимізувати її; визначити індивідуальний ризик летальності при сепсисі.

Водночас J. Jensen et al. (2011) використовували прокальцитонін-керовану стратегію АБТ з реескалацією АБТ під контролем PCT (The Procalcitonin and Survival Study — PASS) у 1200 пацієнтів із сепсисом. На жаль, дана стратегія не покращувала виживання хворих і не знижувала тривалість перебування у ВІТ.

J. Guan et al. (2012) висунули гіпотезу, згідно з якою динамічна зміна PCT, а не безпосередня концентрація, є предиктором ефективності АБТ і стаціонарного виживання у тих випадках, коли його величина перевищує 10 нг/мл. Концентрація PCT надзвичайно тісно корелює з оцінкою за SOFA у пацієнтів із септичним шоком [6].

У статті «Поздовжні вимірювання PCT в гетерогенній групі пацієнтів у критичних станах» S. C. Reynolds et al. повідомляють про значення PCT щодо особливостей пацієнта, наявності шоку, динаміки стану, статусу інфекції та виду мікроорганізму за Грамом [13].

Установлено, що у пацієнтів з інфекцією при госпіталізації була тенденція до більш високих пікових рівнів PCT, ніж у хворих, у яких інфекція розвинулася у ВІТ; наявність шоку істотно пов'язана з підвищенням рівня PCT у пацієнтів з інфекцією і без інфекції. Отже, шок тісно асоціювався з більш високими рівнями PCT незалежно від наявності інфекції.

Як стандарт моніторингу АБТ може бути використаний плазмідний OXA-51/рСКП-ТОРО, який містить фрагмент 431-вр — *Acinetobacter baumani* — специфічний OXA-51 ген у рСКП-ТОРО-векторі. Кліренс бактеріальної ДНК, який визначається методом ПЛР, при початковому бактеріальному рівні 2,15 logcopies/ml становив 0,088 logcopies/ml на добу. Найбільш швидкий бактеріальний кліренс спостерігався після адекватної АБТ. У хворих із низьким рівнем бактеріального кліренсу летальність і тривалість перебування в госпіталі були достовірно вищими (OR 2,328; p = 0,04). На думку J. Ch. Chung et al. (2012), рівень бактеріально-

го кліренсу є наочним і динамічним сурогатним маркером оцінки ефективності антибактеріальної терапії [5].

При тривалому перебіганні гнійно-некротичних захворюваннях, коли одно-моментна хірургічна санація вогнищ інфекції та некрозу на тлі АБТ тривалістю 14–15 діб не забезпечує одужання через розповсюдженість процесу, появу нових ділянок некрозу та їх суперінфекцію (великі флегмони, некротизивний фасціїт, інфікований панкреонекроз, інфіковані великі та глибокі опіки тощо), стратегія АБТ повинна спиратися на оперативну достовірну інформацію про динаміку ранового процесу та характеристику збудників інфекції.

Найбільш значущою є саме інформація про чутливість мікробів до окремих хіміопрепаратів, тому що суперінфекція нозокоміальними полірезистентними штамми (MDR — Multi Drug Resistance pathogens) з групи ESKAPE визначає вибір антибіотиків для знищення збудників. Дану інформацію можна отримати лише в умовах жорсткого бактеріологічного контролю.

На нашу думку, така стратегія визначається як АБТ, детермінована жорстким бактеріологічним моніторингом: моніторинг-детермінована АБТ — стратегія деескалації — реескалації АБТ, — що дозволяє контролювати бактеріологічний пейзаж до завершення ранового процесу [3].

Щодо сучасних підходів до діагностики бактеріальних і грибкових інфекцій крові у ВІТ Р. R. Murray et al. (2012) вважають, що на додаток до бактеріологічних досліджень крові слід використовувати такі методи, як тести на посилення нуклеїнової кислоти (молекулярні методи) і маспектрометрію, які дозволяють лабораторіям виявляти й ідентифікувати бактеріальні організми істотно швидше, ніж звичайні діагностичні системи [11].

У 2005 р. в крові пацієнтів із сепсисом була виявлена раніше невідома форма sCD14. Установлено, що при бактеріальній інфекції у складі комплексу sCD14 — ЛПС — ЛЗБ під дією циркулюючої протеази від sCD14 відщеплюється пептидний фрагмент. Утворюється укорочена форма CD14-субтип sCD14 (subtype sCD140-ST).

Для утворення пресепсину лейкоцитами однієї дії ендотоксину недостатньо, необхідна активація фагоцитозу. Катепсин D є одним із ферментів, що фрагментують sCD14. Такий механізм — очевидна вказівка на шлях утворення sCD14-ST у пацієнтів із сепсисом.

Рівні пресепсину пов'язані з тяжкістю сепсису і придатні як для ранньої діагностики сепсису, так і для моніторингу його динаміки й оцінки ризиків несприятливих результатів. Пресепсин — високоефективний маркер сепсису [15–17].

Діагностичні рівні пресепсину, нг/мл:

< 200 — сепсис виключається;

≥ 300 — імовірна системна інфекція (сепсис);

≥ 500 — помірний ризик розвитку тяжкого сепсису;

≥ 1000 — високий ризик розвитку тяжкого сепсису (септичного шоку). Високий рівень летальності до 28 діб. Порівнянний з APACHE II > 25 балів [12].

ЛІТЕРАТУРА

1. Вельков В. В. Пресептин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. — 2012. — № 2 (42). — С. 56–62.
2. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич, Е. Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 53–55.

3. *Мониторинг-детерминированная стратегия антибактериальной терапии у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком* / Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, Н. В. Федоренко, Л. В. Куник // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва*. – 2013. – № 1. – С. 162–166.

4. *Chist-Crain M. Procalcitonin in bacterial infections — hype, hope, more or less* / M. Chist-Crain, B. Muller // *Swiss Med Wkly*. – 2005. – N 135. – P. 451–460.

5. *Chuang J. C. Using the rate of bacterial clearance determined by real-time polymerase chain reaction as a timely surrogate marker to evaluate the appropriateness of antibiotic usage in critical patients with Acinetobacter baumannii bacteremia* / J. C. Chuang, S. C. Chang, W. K. Wang // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40, N 8. – P. 2213–2280.

6. *Guan J. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/ml* / J. Guan, Z. Lin, H. Lue // *Shock*. – 2011. – N 36. – P. 570–574.

7. *The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery* / S. Hunziker, T. Hugle, K. Schuchard [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2010. – N 92. – P. 138–148.

8. *Nationwide trends of severe sepsis in the 21s century (2000–2007) / Critical Care Outcomes Research (MICCOR) Group of Investigators* / G. Kumar, N. Kumar, A. Taneja [et al.] // *Chest*. – 2011. – N 140. – P. 1223–1231.

9. *Hospitalizations, costs and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007* / T. Lagu, M. B. Rothberg, M. Shieh [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 40, N 3. – P. 754–761.

10. *Ljungstrom L. R. Neutrophil-lymphocyte count ratio as a biomarker of severe sepsis in Escherichia Coli infections in adult* / L. R. Ljungstrom, G. Jacobsson, R. Andersson // *Crit Care*. – 2003. – N 17. – P. 25.

11. *Murray P. R. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit* / P. R. Murray, H. Masur // *Crit Care Med*. – 2012. – N 40. – P. 3277–3282.

12. *Okamura Y. Development of a point of care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)* / Y. Okamura, H. Yokoi // *Clin. Chim. Acta*. – 2011. – N 412. – P. 2157–2161.

13. *Zongitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients* / S. C. Reynolds, A. F. Shorr, J. Muscedere [et al.] // *Crit Care Med*. – 2012. – N 40. – P. 2781–2787.

14. *Bioenergetics, mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathophysiology of sepsis encephalopathy* / C. Ritter, R. Sonnevill, F. A. Bozza [et al.] // *Shock*. – 2013. – N 39. – P. 10–16.

15. *Serum levels of presepsin reflects the APACHE II and SOFA scores in patients with sepsis* / R. Sato, J. Suzuki, M. Sato [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – N 17. – P. 37.

16. *The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models* / K. Shirakawa, K. Naitou, J. Hirose [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – N 14. – P. 19.

17. *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* / T. Shozushima, G. Tarahashi, N. Matsumoto [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2011. – N 17. – P. 764–769.

18. *Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis* / S. Skibsted, A. E. Jones, M. A. Puskarič [et al.] // *Shock*. – 2013. – N 39. – P. 427–432.

19. *Wilson J. X. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concept* / J. X. Wilson, G. B. Young // *Can J Neurol Sci*. – 2003. – N 30. – P. 98–105.

20. *Wolff M. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU* / M. Wolff, L. Bonadma // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14, N 12. – P. 1007.

21. *Yip B. Eosinopenia as a predictor of unexpected re-admission and mortality after intensive care unit discharge* / B. Yip, K. M. Ho // *Anaesth Intensive Care*. – 2013. – N 41. – P. 231–241.

Надійшла 16.01.2014