

© Пипа Л.В., Мургіна М.М., 2017
 УДК 616.944-053.2-07
 DOI 10.11603/1681-2727.2017.3.8231

Л.В. Пипа, М.М. Мургіна

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ І ДІАГНОСТИКУ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ (ЧАСТИНА 2)*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Мета роботи – узагальнити сучасні погляди на ранню діагностику сепсису та виявлення генетичних предикторів розвитку сепсису у дітей.

Здійснено аналітичний огляд літератури про сучасні погляди на патогенез, генетичні особливості та діагностичні маркери розвитку гнійно-септичних станів у дітей. Друга частина статті детально висвітлює стан вивчення генетичних предикторів розвитку сепсису та можливість їх використання для виявлення груп ризику серед дітей у загальній популяції. Розглядається місце та значимість ряду найбільш вживаних біомаркерів для ранньої діагностики сепсису, які можуть відповідати концепції SMART, переваги та недоліки кожного із цих маркерів. Представлені дані по можливості використання найсучаснішого маркера – пресепсину, його переваги над прокальцитоніном та С-реактивним протеїном.

Висновок: вивчення поліморфізму генів молекул цитокінів дозволить виділяти контингенти дітей, які мають схильність до розвитку септичного процесу. Застосування найбільш чутливих та специфічних біомаркерів діагностики сепсису дасть змогу своєчасно розпочинати терапію у повному обсязі, що покращить результати.

Ключові слова: сепсис, генетична схильність, діагностика, діти.

Генетичний поліморфізм відіграє важливу роль у розвитку сепсису і його реакції на лікування. Детальний опис людського геному відкрив можливості ідентифікації між однонуклеотидним поліморфізмом (SNP – *single nucleotide polymorphism*) і хворобою. Гени, що кодують білки імунної системи, впливають на різний ступінь синтезу про- і проти-запальних цитокінів, що обумовлює наслідки хвороби та розвиток ускладнень в окремих хворих. Незважаючи на наукові дослідження, які виявили вплив генетичних факторів на перебіг певних хвороб, частина спадкової мінливості не була повністю ідентифікована [1, 2].

* Початок у № 2'2017.

Концептуальну основу предиктивної медицини складають уявлення про генетичний поліморфізм [3].

Під функціональним поліморфізмом розуміють поодинокі заміни нуклеотидів або тандемні повтори ділянок нуклеотидів у промоторній частині гену. Подібні зміни не відображаються на структурі білка, але в деяких випадках змінюють швидкість транскрипції мРНК (знижуючи або підвищуючи її) [3].

На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін і знижують життєздатність, генетичний поліморфізм виявляється у фенотипі менш виразно. Разом із тим, генетичний поліморфізм далеко не завжди є нейтральним, значно частіше він призводить до появи білкових продуктів із дещо зміненими фізико-хімічними властивостями і, відповідно, параметрами функціональної активності. Так, «гени схильності» – алелі мутантів, які відразу після народження клінічно можуть не проявлятися, але, за певних несприятливих умов, призводять до розвитку того або іншого захворювання [3].

Сучасна концепція патогенезу інфекційних захворювань заснована на вивченні генетичних асоціацій специфічних кандидатних генів, залучених у регуляцію імунної відповіді [4, 5].

Отже, одним із важливих завдань досліджень проблем сепсису є пошук поліморфізмів генів, які визначають схильність/стійкість до його розвитку та ускладнень [4]. Генетичний та імунологічний аналізи можуть ідентифікувати дітей з високим ризиком розвитку сепсису і впливати на епідеміологію [5].

Варіації в генах, що кодують про- та антизапальні цитокіни, рецепторні білки імунних клітин, можуть впливати на їх баланс, обумовлюючи загальну сприйнятливості дитини до сепсису [3].

При Грам(-) інфекції ЛПС з'єднується з глікопептидними рецепторами фагоцитів (CD14). Гомозиготи по 159Т алелі поліморфізму гену CD14 демонстрували збільшену кількість CD14 рецепторів на поверхні імуніцитів порівняно зі 159С алеллю, що збільшувало вірогідність розвитку сепсису [5, 6].

Оскільки TLR4 (*Toll-like receptor*) відіграє роль врожденної реакції на ЛПС, декілька досліджень мали на меті з'ясувати асоціацію поліморфізму гену TLR4 в точці Asp299Gly і сепсисом. Два з цих досліджень продемонстрували, що цей поліморфізм збільшує ризик розвитку Грам(-) інфекції, а інше дослідження пов'язало цей поліморфізм зі збільшеним ризиком виникнення ССЗР і сепсису, обумовленого Грам(-) [5]. У той же час, поліморфізм гену TLR2 – Arg753Gln TLR2 асоціювався з розвитком Грам(+) сепсису [6].

Внутрішньоклітинна передача сигналу залежить від закріплення внутрішньоклітинного TLR домену TIR (*Toll/IL-1 receptor homology domain*) до ділянки IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*). Цей процес полегшується двома білками адаптеру MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*) та TIRAP/Mal (*Mal TIR domain-containing adapter protein*). Пацієнти з мутацією в домені гену IRAK4 (877C/T і/або 620–621del) схильні до рецидивуючих бактерійних інфекцій внаслідок пониженої імунореактивності на полісахариди. Мутантна кіназа IRAK4 не здатна активувати (фосфорилувати) IRAK1 і ініціювати імунну відповідь. Мутантна IRAK4, яка не має кіназної активності, володіє більшою спорідненістю до адаптерного білка MyD88 і сильніше зв'язується з ним, ніж нормальна повнорозмірна IRAK4, перешкоджаючи при цьому взаємодії нормальних кіназно-активних молекул IRAK4 з MyD88. Було запропоновано використовувати стимулятори мутантної IRAK4 у терапевтичних цілях для пригнічення надмірного запалення. Дефіцит IRAK4 призводить до важкого порушення IL-1- і TLR-залежного сигналіну у людей і пацюків, що робить її потенційно терапевтичною мішенню для послаблення гіперзапалення і лікування септичного шоку [7].

У дослідженні Е.П. Кузьминой (2013) було виявлено, що у хворих з опіковою хворобою важливими факторами, які визначають схильність або стійкість до розвитку сепсису, є поліморфні варіанти генів IL-1Ra і TLR2. Маркерами схильності були генотипи 2r/2r і 4r/5r гену IL-1Ra, алель *753A та генотип G/A гена TLR2. Протекторний ефект на розвиток сепсису визначали генотип 2r/4r гена IL-1Ra, алель *753G і генотип G/G гена TLR2 [4].

Порівняно зі здоровими людьми у хворих на тяжкий сепсис більш часто спостерігається однонуклеотидний поліморфізм гену IL-1_{RA} (A/A). [5].

IL-6 – прозапальний цитокін, що стимулює В- і Т-лімфоцити, синтез білків гострої фази та індукує лихоманку. Рівні IL-6 у сироватці крові корелюють з тяжкістю і результатом сепсису. Ген, що кодує IL-6, знаходиться в 7 хромосомі (7p21p14). In vitro дослідження визначили, що поліморфізм у промоторній ділянці гену IL-6 (-174 G/C, rs1800795) пов'язаний із надмірним синтезом IL-6 порівняно зі С/С алеллю [1, 5].

У дослідженні чеських учених було виявлено, що два генних поліморфізми IL-6 (G174>C і G572>C) зумовлюють розвиток і тяжкість сепсису, розвиток гострої надниркової недостатності при менінгококовій інфекції [8].

IL-10 – протизапальний цитокін, який синтезується моноцитами, макрофагами, епітеліальними клітинами. Зменшує експресію прозапальних цитокінів TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, тим самим пригнічує запальні реакції. Надмірна експресія IL-10 спричинює імунодепресію при бактерійному сепсисі і збільшення летальності через пригнічення мікробного кліренсу [1, 6].

У промоторній ділянці гену IL-10 зустрічаються три поліморфізми – 1082, -819, -592. Було доведено – генотип A/A в точці -592 гена, що кодує продукцію IL-10, асоціюється із підвищеним синтезом даного цитокіну та збільшенням рівня летальності у хворих на сепсис. У хворих на сепсис із генотипом -1082 G/G, порівняно з генотипом A/A або A/G, спостерігалась збільшена експресія IL-10 [6].

У дослідженні Е.П. Кузьминой (2013), ускладнений перебіг сепсису у хворих з опіками асоціювався з наявністю гетерозиготності гену IL-10 у точці -819 і гаплотипу GTA гена IL-10 -1082/-819/-592, що може виступати в якості маркерів схильності до розвитку сепсису зі синдромом ПОН [4].

В одному з досліджень вивчався вплив комбінації генетичних поліморфізмів бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин – *bactericidal permeability increasing protein* (BPI; rs5743507), ліпополісахарид-пов'язаного білка – *lipopolysaccharide-binding protein* (LBP; rs2232618), *toll-like receptor 4* (TLR4; rs4986790), білка теплового шоку – *heat shock protein 70* (HSP 70; rs2227956), та IL-6 (IL-6; rs1800795) на розвиток сепсису у дітей. Так, комбінація поліморфізмів BPI A+LBP A+TLR A+HSP 70 A+IL-6 B спричиняла високий ризик для розвитку сепсису у дітей, у той же час комбінація поліморфізмів BPI B+LBP A+TLR A+HSP 70 A+IL-6 несла низький ризик для розвитку сепсису. Інші комбінації мали неоднозначний результат [9].

В одному з досліджень було показано вплив поліморфізму генів HLA – головного комплексу гістосумісності, який знаходиться на 6 хромосомі, на розвиток і схильність до септичних станів. Система HLA являє собою комплекс генів, які виконують генетичний контроль імунної відповіді і взаємодії між собою клітин, що реалізують цю відповідь. Дослідження показали, що поліморфізми HLA-DRB1*07:01/DQA1*02:01/DQB1*03:01 можуть бути маркерами схильності до розвитку сепсису [10].

С-реактивний протеїн – реагент гострої фази, зазвичай збільшується в умовах розвитку інфекційного та неінфекційного запального процесу, здатний активувати опсонізацію і модулювати синтез прозапальних цитокі-

нів. У гомозигот з поліморфізмом СРБ 1444С/Т і 1444С/С більш високі базальні рівні СРБ у сироватці крові, порівняно з гетерозиготами з 286 С/Т/А поліморфізмом. У хворих із генотипом 1444С/С, при потраплянні в їх організм ЛПС, розвивалася фебрильна лихоманка та реєструвалися вищі рівні TNF- α , IL-6 у сироватці крові, що може бути ознакою підвищеної схильності до розвитку сепсису та тяжкості його перебігу [11].

Прозапальним цитокином з широким спектром біологічних функцій є TNF- α , який відіграє важливу роль у патогенезі сепсису. Експресія TNF- α , як і інших цитокинів, регулюється мутаціями і поліморфізмами (SNP – *single nucleotide polymorphism*) їх генів залежно від локалізації у промоторній ділянці. Ген TNF- α картований на короткому плечі 6 хромосоми (6p21.3) в локусі кодуючого молекули комплексу гістосумісності – HLA-A, B, C та HLA-DP, DQ, DR. Відомо 43 поліморфізми (34 SNP, 9 делецій), 9 з яких асоційовані з різними новоутвореннями, захворюваннями серцево-судинної системи та органів дихання [12, 13].

Розташування в середній частині геному визначає велику варіабельність локусу, зокрема промоторна зона гену TNF- α включає вісім поліморфних ділянок з одинарними нуклеотидними замінами: -1031Т/С, -863С/А, -857С/А, -575G/А, -376G/А, -308G/А, -244G/А, -238G/А, два з яких є найважливішими. Це поодинокі нуклеотидні заміни гуаніну на аденін в положеннях -308(G/А) і -238(G/А), які викликають зміни рівня продукції TNF- α , тобто являються функціональними і є найбільш розповсюджені серед європейського населення. Поліморфізм -308 підвищує транскриптивну активність гену TNF- α і, відповідно, продукцію цитокіну. Найактивніша транскрипція поліморфного гену TNF- α (-308А/А) відбувається в макрофагах: у них вона в 5 разів вища, ніж транскрипція нормального гену -308G/G, що може відображатись на збільшенні розвитку запальних та імунних реакцій [13].

Ще однією поліморфною ділянкою гену TNF- α , яка впливає на продукцію цитокіну, є -238. Однак у даному випадку заміна гуаніну на аденін призводить не до підвищення, а до пониження продукції TNF- α [14].

Враховуючи вплив TNF- α на розвиток сепсису і його ускладнень, було висунуто гіпотезу, що на результат бактерійних інфекцій можуть впливати генетичні зміни, які відповідають за підвищену продукцію TNF- α . Підтвердження дана гіпотеза отримала при генотипуванні дітей, інфікованих менінгококом. Результати показали, що наявність хоча б однієї копії високопродукуючої алелі -308*А у генотипі дитини підвищує вірогідність летального наслідку в 2,5 разу. На основі цього алель -308*А гена TNF- α був визнаний фактором ризику при менінгіті. Ризик летального наслідку також збільшувався серед новонароджених з малою масою, інфікованих

госпітальною флорою. Смертність дітей з поліморфним генотипом -308 (А/Г, А/А) була в 3 рази вищою порівняно з носіями гомозиготного варіанту (-308 G/G) гену TNF- α . Іншими дослідженнями було визначено, що наявність хоча б одного алелю -308*А в генотипі пацієнтів зі септичним шоком є предиктором летального кінця в 92 % випадків, тоді як при відсутності аланіну в даному алелі смертність складає 62 % [14].

У дослідженні А.М. Мироманова та ін. (2013) було визначено, що гетерозиготний тип мутації гену TNF- α -308 вдвічі підвищує вірогідність розвитку запальних ускладнень при переломах довгих кісток кінцівок. Визначення -308А/А генотипу TNF- α може використовуватися в якості несприятливого прогностичного критерію у розвитку гнійно-септичних ускладнень у пізній післяопераційний період [14].

Багато дослідників констатують, що поліморфізм гену, який кодує TNF- α , впливає на клінічний перебіг та результати при менінгококовій інфекції, бактеріемії, а також на перебіг саркоїдозу [12].

В інших дослідженнях було показано, що хворі гомозиготи по алелю TNF- β , а саме TNFB2 (B2/B2), демонструють вищу смертність від сепсису, ніж хворі з гетерозиготним (B1/B2) або гомозиготним (B1/B1) генотипом. Крім того, гомозиготність по алелю TNFB2 була пов'язана з підвищеним рівнем циркулюючого TNF- α і вищими балами за шкалою оцінки ПОН у хворих на сепсис [15].

Однак дослідження генетичного поліморфізму регуляторних молекул і речовин при різноманітних захворюваннях майже не торкались проблем гнійно-септичних ускладнень при різних патологічних станах у дітей.

В 1991 р. на погоджувальній конференції Американського коледжу торакальних хірургів (*American College of Chest Physicians – ACCP*) і Товариства спеціалістів критичної медицини (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*) було уніфіковано термінологію септичних станів з використанням поняття синдрому системної запальної відповіді (*systemic inflammatory response syndrome – SIRS*). Були розроблені і впроваджені в практику критерії ССЗР, що дозволило розглядати сепсис як вогнище інфекції з наявністю двох і більше ознак ССЗР [16, 17]. Затверджені критерії ССЗР та сепсису, що використовувалися у дорослих, у 2002 р. на Міжнародній консенсусній конференції з питань педіатричного сепсису (IPSSC), результати роботи експертної комісії були опубліковані у 2005 р. [18].

Однак термінологія і критерії діагностики сепсису залишалися недосконалими, що могло привести як до гіпо-, так і до гіпердіагностики. На з'їзді експертів *European Society of Intensive Care Medicine* у 2015 р. прийнято рішення переглянути класифікацію сепсису. Про-

ведена третя міжнародна узгоджена конференція по сепсису ESICM/SCCM – нові визначення: Сепсис–3 [6]. Згідно із сучасною термінологією, сепсис – життєвонебезпечна органна дисфункція в результаті дисрегульованої відповіді організму на інфекцію (гостре підвищення кількості балів ≥ 2 по шкалі SOFA порівняно з вихідним станом хворого) [19, 20]. Тобто сепсис може діагностуватися лише при двох та більше ознаках ССЗР та наявності органної дисфункції, те, що за старою класифікацією відповідало дефініції тяжкого сепсису. На жаль, дані критерії на сьогодні затверджені лише для використання у дорослих, але згодом будуть переглянуті й підходи у діагностиці сепсису в педіатрії.

Позитивна гемокультура зазвичай є ознакою сепсису, але негативні результати посіву крові не виключають наявності сепсису, оскільки в половини хворих з картиною сепсису бактеріємія відсутня. Прогресування процесу в цих випадках обумовлене тригерною дією прозапальних цитокінів [21].

ССЗР може мати неінфекційну етіологію. Тому для диференційної діагностики необхідні специфічні чутливі маркери, але визначення більшості з них є дорогим [21]. Бактеріологічні дослідження можуть бути хибнопозитивними через контамінацію біоматеріалу, їх чутливість не перевищує 25-42 %, а негативні результати не виключають наявності інфекції [22]. Ідеальний метод діагностики інфекційного ССЗР має бути не дорогим, не складним у виконанні, високоспецифічним і чутливим та сприяти ранній діагностиці сепсису [21].

Висока смертність від сепсису в більшості випадків обумовлена його пізньою діагностикою і неефективним моніторингом лікування. Рання діагностика сепсису дозволяє швидко розпочати антимікробну терапію, що дає шанс на виживання тисячам пацієнтів. Особливо актуально це питання стоїть у педіатрії [22].

Пошук чутливих маркерів ССЗР і сепсису залишається актуальним питанням [23]. За даними аналітичних оглядів, за останні роки було вивчено більше ніж 178 біомаркерів сепсису [24-26].

Біомаркер – лабораторний показник, який може бути об'єктивно визначений і оцінений як індикатор біологічних процесів. Він повинен відповідати вимогам концепції SMART, тобто бути S – *specific and sensitive* – чутливим і специфічним, M – *measurable* – легко визначатися, A – *available and affordable* – доступним, R – *responsive and reproducible* – репродуктивним, T – *timely* – своєчасним [24, 27].

СРБ, котрий синтезує печінка, є білком гострої фази, вміст якого підвищується паралельно із рівнем цитокінів. Ряд авторів розцінюють його як показник чутливіший, ніж зміна кількості лейкоцитів чи температури тіла. Однак він є повільним реактантом і його підвищення спо-

стерігається із запізненням на 36-50 годин, що може призводити до несвоєчасно призначеного адекватного лікування [22, 27]. Чутливість СРБ у діагностиці сепсису коливається від 44 до 100 %, специфічність – від 58 до 98 %. СРБ – маркер запалення, а не бактерійної інфекції, і може збільшуватися при інших патологіях, таких як вірусна інфекція, травми, онкопатологія та ін. [27].

Діагностична чутливість TNF- α при бактеріологічно підтвердженому сепсису складає 83,3 %. Однак головний недолік використання його в якості маркера є короткий період напіврозпаду і висока вартість дослідження [27].

Еластаза поліморфноядерних нейтрофілів є специфічним маркером їхньої активації. Її концентрація у плазмі корелює з тяжкістю сепсису. За значенням дослідження еластази рівноцінне визначенню СРБ.

Розчинні E-селектини (sE-селектин) є маркерами активації ендотеліоцитів при ССЗР і ПОН. При сепсисі також підвищується рівень таких медіаторів, як адренемедулін, фосфоліпаза A, ESM-1 (*endothelial cell specific molecule*), ліпополісахарид-зв'язуючий білок та ін. [18].

У практиці сучасної неонатології використовується маркер пошкодження нервової тканини – специфічний білок астроцитарної глії S-100 β , який експресується астроцитами і мікроглією, бере участь у трансдукції сигналу, регуляції метаболізму нейронів, модулює проліферацію і диференціювання нейронів і глії. А з іншого боку, його розглядають в якості перспективного маркера септичного процесу. Підвищення його рівня спостерігається у хворих дітей з бактеріологічно підтвердженим сепсисом і септичною енцефалопатією [23].

У теперішній час у клініці для діагностики сепсису використовуються лише декілька маркерів: IL-6, СРБ, еластаза і прокальцитонін (ПКТ) [26].

До нових діагностичних критеріїв сепсису з 2008 р. Асоціацією медицини невідкладних станів США (*Society of Critical Care Medicine*) було включено концентрації СРБ і ПКТ [18, 28]. ПКТ також був схвалений FDA як маркер сепсису [26].

ПКТ, на відміну від IL-6, TNF- α , володіє більшою стійкістю в розчині, його концентрація знижується за добу лише на 5 %. Концентрація ПКТ при сепсисі корелює з концентраціями цитокінів IL-6, TNF- α та іншими, обумовлює недоцільність їх визначення [29]. Отже, ПКТ є оптимальним маркером бактерійної інфекції. Його чутливість і специфічність досягають 100 % у хворих окремих груп. Показано, що за рівнем ПКТ можна з високою достовірністю відрізнити сепсис Грам(-) і Грам(+) етіології [17].

Встановлено, що головним і найсильнішим стимулятором продукції ПКТ є ендо- та екзотоксини. Дослідження концентрації ПКТ на здорових добровольцях,

яким вводили ендотоксин *Escherichia coli*, показало, що рівень ПКТ починав підвищуватися вже через 2 години і швидко збільшувався протягом 6-8 годин, досягаючи максимального плато через 12 годин. У наступні 2-3 доби його концентрація знижувалась до норми. Хоча точний механізм, який лежить в основі стимуляції ПКТ при сепсисі, не з'ясований, отримані дані свідчать про тісний зв'язок продукції ПКТ з продукцією прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α та ін. [16, 17].

Важливим аспектом практичного використання ПКТ є ідентифікація інфекційних і неінфекційних причин ССЗР [17]. Використання ПКТ в якості індикатора запалення і бактерійної інфекції почалося з 1984 р., коли був виявлений феномен гіпокальціємії у жінок зі стрептококовим септичним шоком. При подальшому дослідженні патогенезу шоку було виявлено, що гіпокальціємію викликає підвищений рівень ПКТ, який тоді називався «імунореактивний кальцитонін». Під дією бактерійних токсинів і цитокінів збільшується транскрипція гену CALC-I, що призводить до активного синтезу ПКТ у концентраціях, які перевищують звичайні в 100-1000 разів. Чим більше підвищується рівень ПКТ у хворого при бактерійній інфекції, тим несприятливіший прогноз [26]. Прозапальний ефект ПКТ обумовлений його здатністю з'єднуватися з рецепторами пептиду, зв'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), який володіє протизапальним ефектом та інактивується високими концентраціями ПКТ. Крім того, ПКТ підсилює хемотрактацію лейкоцитів і синтез NO ендотеліоцитами [26]. ПКТ може спричиняти пошкодження тканин при сепсисі, а введення ПКТ-нейтралізуючої сироватки збільшує виживання тварин в експерименті. ПКТ збільшує експресію рецепторів CD16 і CD14, як і ЛПС, а також підвищує концентрацію внутрішньоклітинних іонів кальцію на зразок дії IL-8 [30].

Рівень ПКТ при ССЗР неінфекційної етіології, як правило, менший за 1 нг/мл. При локальній бактерійній інфекції без системних проявів рівень ПКТ зростає незначно (0,3-1,5 нг/мл). При тяжких вірусних інфекціях рівні ПКТ або не збільшуються або мають помірні концентрації. Рівень ПКТ від 0,5 до 2 нг/мл знаходиться в «сірій зоні», в якій діагноз сепсису встановити неможливо, однак може свідчити про початок його розвитку. В таких випадках рекомендується повторити вимір через 6-24 години. Рівень ПКТ вище від 2 нг/мл з високою вірогідністю свідчить про інфекційний процес зі ССЗР. Рівні ПКТ вищі від 10 нг/мл спостерігаються винятково у хворих з тяжким сепсисом або септичним шоком [21, 29, 31].

Дослідженнями Ahmadinejad Z. et al. (2008) було показано, що ПКТ є надійним маркером диференціації ССЗР інфекційної етіології від інших причин ССЗР та його прогнозу [29]. Також ПКТ, залежно від концентрації,

може чітко диференціювати сепсис від септичного шоку у дітей [31].

Разом з тим, у педіатричній практиці ПКТ використовується для ранньої диференційної діагностики вірусних і бактерійних менінгітів. При бактерійних менінгітах рівні ПКТ досягають значення 25,5 нг/мл і вище, а при вірусних – 0,5-0,8 нг/мл [29].

ПКТ добре зарекомендував себе як маркер неонатального сепсису і є чутливішим, ніж СРБ та IL-6 [26].

Таким чином, можна вважати, що підвищений рівень ПКТ є високоспецифічним маркером, який свідчить про потрапляння в системний кровотік структурних елементів бактерій і в меншому ступені грибів та найпростіших. За допомогою ПКТ можлива рання (в перші 6-12 годин) діагностика сепсису та септичного шоку, інфекційних ускладнень. Це дозволяє своєчасно призначити антибіотикотерапію та покращити результат лікування захворювання [29].

Потенціал досліджень ПКТ у дітей при сепсисі досить обмежений, що потребує подальших досліджень для визначення його діагностичної ролі порівняно з іншими маркерами сепсису [17].

В останні роки з'явився значний інтерес до білка гострої фази, розчинного CD14 (sCD14-ST) – пресепсину (ПСП) як високоспецифічного маркера сепсису.

CD14 існує у двох формах: розчинний (sCD14) та зв'язаний з мембраною (mCD14), останній знаходиться на мембранній поверхні моноцитів і макрофагів і слугує рецептором для ЛПС [32].

Біомаркер ПСП є білком з молекулярною масою 13 кДа, специфічний для фагоцитозу. Утворюється внаслідок каскаду реакцій з mCD14 – мембранного рецептора макрофагів при зв'язуванні бактерій рецептором TLR4 [21, 23].

Мембранний рецептор mCD14 після зв'язування з ендотоксинами активує запальну відповідь, після чого mCD14 відщеплюється від макрофагів і вже в розчинній формі (як sCD14) попадає в кровотік. Після активації фагоцитозу катепсин D та інші протеїнази розщеплюють циркулюючий sCD14 з утворенням його вкороченого фрагменту sCD14-ST (субтипу), який і отримав назву пресепсину [23, 33]. У нормі його концентрація дуже низька.

ПСП був відкритий у 2005 р. в Японії і в 2011 р. запатентований як біохімічний маркер рівня фагоцитозу. Показано, що його рівень у крові підвищується вже через 1,5-2 години після індукції фагоцитозу [21, 33].

Метааналіз досліджень виявив, що чутливість і специфічність ПКТ, СРБ та IL-6 ставлять під сумнів здатність відрізнити сепсис від ССЗР. У порівнянні з іншими маркерами ПСП має найбільшу специфічність і чутливість для діагностики сепсису. При концентрації 400 пг/мл чутливість для діагностики сепсису складає 80,3 % і специфічність

78,5 %. Рівень у 600 пг/мл був узятий в якості порогового значення, при якому чутливість складає 87,8 %, специфічність – 81,4 %, позитивна прогностична цінність – 88,6 %, негативна прогностична цінність – 80,3 % [32].

Необхідно відзначити, що чутливість ПСП незначно відрізняється між хворими на Грам(-) і Грам(+) сепсис [20, 32].

Згідно з Yin K. et al. (2011), чутливість ПСП у діагностиці сепсису склала 91,9 %, ПКТ – 89,9 %, IL-6 – 88,9 % і бактеріологічного дослідження крові – 35,4 %. Бактеріологічне дослідження виконувалось протягом 48-72 годин, ПКТ збільшувався в крові через 4 години після початку інфекції і досягав плато через 8-24 години. У той же час рівень ПСП зростав у сироватці крові вже протягом перших 2-х годин від початку інфекційного процесу і досягав максимуму через 3 години [32].

У дослідженні Shozushima T. et al. (2011), ПСП був кращим маркером для діагностики сепсису порівняно з ПКТ. Концентрація ПСП 415 пг/мл мала чутливість 80,1 %, специфічність 81,0 % і збільшувалася лише у хворих на сепсис, на відміну від ПКТ, який збільшувався вже при ССЗР [24].

Як виявилось пізніше, ПСП як біомаркер був корисним не тільки у діагностиці сепсису, а також у визначенні тяжкості та прогнозу сепсису у дорослих. У дослідженні Vodnik T. et al. (2013), рівень ПСП у померлих від сепсису складав у середньому 2268 пг/мл (1145-4305 пг/мл), а у хворих, які вижили, – 1184 пг/мл (855-2158 пг/мл), різниця між групами достовірна ($p=0,001$). Також на 7-у добу у хворих, які вижили, середній рівень ПСП зменшився і складав 974 пг/мл (674-1927 пг/мл). Крім того, рівень ПСП корелював зі шкалою синдрому ПОН, а 90-денна летальність у хворих з високим рівнем ПСП була значно вищою, ніж у хворих з низьким рівнем (75 і 42 % відповідно). У передопераційній діагностиці сепсису рівень ПСП 630 пг/мл мав чутливість 100 % і специфічність 98 %, тоді як ПКТ з рівнем 0,494 нг/мл мав чутливість 87 %, а специфічність 97 % [30].

Останні дослідження показали, що ПСП є високо-специфічним маркером сепсису і фагоцитозу. ПСП точно діагностує локальну інфекцію, сепсис і септичний шок і диференціює їх від ССЗР, що не пов'язаний з інфекціями [21, 32].

Література

1. Associations between TNF- α , IL-6 and IL-10 promoter polymorphisms and mortality in severe sepsis / O. Sabelnikovs, L. Nikitina-Zake, A. Krumina [et al.] // J. Sci. Research & Reports. – 2012. – Vol. 1. – P. 17-28.
2. Association of tumor necrosis factor β genetic polymorphism and sepsis susceptibility / F. Delongui, C.M.C. Grion, M.A.E. Watanabe [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2011. – Vol. 2. – P. 349-356.
3. Похилько В.І. Роль генетичної детермінанти в розвитку критичних станів у дітей / В.І. Похилько // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 178-184.
4. Кузьминова Е.П. Полиморфизм и особенности экспрессии генов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с тяжелой термической травмой: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: спец. 14.03.09. «Клиническая иммунология, аллергология» / Е.П. Кузьминова. – Россия, Челябинск, 2013. – 23 с.
5. Sapru A. Host Genetics and Pediatric Sepsis / A. Sapru, M. W. Quasney // Open Inflam. J. – 2011. – Vol. 4. – P. 82-100.
6. Buzinschi S. Genetic factors of sepsis in children / S. Buzinschi // Revista Română de Pediatrie. – 2013. – Vol. LXII. – P. 338-401.
7. Генетический полиморфизм иммуногенной сигнальной системы / В. Н. Цыган, А. М. Иванов, Т. А. Камилова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 21-27.
8. Leroy S. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection / S. Leroy, A. Gervais // Advances in Urology. – 2011. – Vol. 7.
9. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis / P. Jabandziew, M. Smerek, J. Michalek [et al.] // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18 (R1). – P. 1-9.
10. Genetic polymorphisms HLA class II in SIRS and sepsis in children / E. Eglite, E. Hagina, J. Pavare [et al.] // Brit. J. Med. Res. – 2014. – Vol. 4. – P. 149-160.
11. Namath A. Genetic polymorphisms in sepsis / A. Namath, A. J. Patterson // Crit. Care Clin. – 2009. – Vol. 25. – P. 835-856.
12. G308/308A полиморфизмы гена TNF- α и уровни продукции цитокина в норме и при хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания / К.А. Руденко, М.М. Нихай, А.Р. Тугуз [и др.] // Вестник адыгейского государственного университета. Серия 4. – 2012. – № 4 (110). – С. 146-154.
13. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis / T. T. Cornell, J. Wynn, T. P. Shanley [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125. – P. 1248-1258.
14. Полиморфизм гена TNF- α (g-308a) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, М.В. Трубицын, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41-45.
15. Булава Г.В. Иммунологические аспекты сепсиса / Г.В. Булава // Неотложная медицинская помощь. – 2013. – № 2. – С. 47-56.
16. Soreng K. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis / K. Soreng, H. R. Levy // Clin. Microbiol. Newsletter. – 2011. – Vol. 33, N 22. – P. 171-178.
17. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580-637.
18. Wheeler D. S. Pediatric sepsis: markers, mechanisms, and management / D. S. Wheeler // Open Inflam. J. – 2011. – Vol. 4. – P. 1-3.

19. Christopher W. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / W. Christopher, C. W. Seymour, V. X. Liu [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 762-774.
20. Singer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 23 (315). – P. 801-810.
21. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker, A. Prkno, F. M. Brunkhorst, P. Schlattmann // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13, N 5. – P. 426-435.
22. Биомаркеры в клинической практике / Л.В. Павлушкина, Е.А. Черневская, И.Б. Дмитриева, Н.В. Белобородова // *Лаборатория*. – 2013. – № 3. – С. 10-14.
23. The pediatric sepsis biomarker risk model / H. R. Wong, S. Salisbury, Q. Xiao [et al.] // *Crit. Care*. – 2012. – Vol. 16 (R174). – P. 1-9.
24. A novel molecular biomarker diagnostic for the early detection of sepsis / D. Venter, M. Thomas, J. Lipman [et al.] // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 9.
25. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin / M. Agilli, I. Sener, F. Yesildal, [et al.] // *J. Investig. Biochem.* – 2012. – Vol. 1. – P. 55-57.
26. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? / N. Ingram // *JICS*. – 2013. – Vol. 14, N 3. – P. 226-230.
27. Smith K. Biomarkers in pediatric sepsis / K. Smith, M. T. Bigam // *Open Inflamm. J.* – 2011. – Vol. 4. – P. 24-30.
28. Orban C. Diagnostic criteria for sepsis in burns patients / C. Orban // *Chirurgia*. – 2012. – Vol. 107, N 6. – P. 697-700.
29. Моррисон В.В. Значение определения концентрации про-кальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний / В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 261-267.
30. Procalcitonin: mysterious protein in sepsis / M. Nakamura, R. Kono, S. Nomura, H. Utsunomiya // *J. Bas. Clin. Med.* – 2013. – Vol. 2. – P. 7-11.
31. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock / J. R. Fioretto, F. Borin, R. C. Bonatto [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 83, N 4. – P. 323-328.
32. Zou Q. Presepsin as a novel sepsis biomarker / Q. Zou, W. Wen, X-C. Zhang // *World J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 16-19.
33. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models / K. Shirakawa, K. Naitou, J. Hirose [et al.] // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14. – P. 19.

References

1. Sabelnikovs, O., Nikitina-Zake, L., Krumina, A., Jaunberga, Z., Klovinis, J., Viksna, L., ... & Vanags, I. (2012). Associations between TNF- α , IL-6 and IL-10 Promoter Polymorphisms and Mortality in Severe Sepsis. *J. Sci. Res. Reports*, 1, 17-28.
2. Delongui, F., Grion, C.M.C., Watanabe, M.A.E., Morimoto, H.K., Bonametti, A.M., Oda, J.M.M., ... & Reiche E.M.V. (2011). Association of tumor necrosis factor β genetic polymorphism and sepsis susceptibility. *Exp. Ther. Med.*, 2, 349-356.
3. Pokhylo, V.I. (2011). Rol henetychnoi determinanty v rozvytku krytychnykh staniv u ditei [The role of genetic determinants in the development of critical conditions in children]. *Svit medytsyny ta biolohii [World of Medicine and Biology]*, 2, 178-184 [in Ukrainian].
4. Kuzminova, E.P. (2013). Polimorfizm i osobennosti ekspressii genov vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta u patsientov s tyazhelyo termicheskoy travmoy [Polymorphism and features of gene expression of congenital and adaptive immunity in patients with severe thermal trauma]. *Candidate's Extended abstract*. Russia, Chelyabinsk. [in Russian].
5. Sapru, A., & Quasney, M.W. (2011). Host genetics and pediatric sepsis. *Open Inflamm. J.*, 4, 82-100.
6. Buzinschi, S. (2013). Genetic factors of sepsis in children. *Revista română de pediatrie*, LXII, 338-401.
7. Tsyigan, V.N., Ivanov, A.M., Kamilova, T.A., Kozhukhova, E.A., Murashkin, N.N., & Tsyigan, N.V. (2011). Geneticheskiy polimorfizm immunogennoy signalnoy sistemy [Genetic polymorphism of the immunogenic signaling system]. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]*, 3 (2), 21-27 [in Russian].
8. Leroy, S., & Gervais, A. (2011). Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Advances in Urology*, 7.
9. Jabandzhev, P., Smerek, M., Michalek J., Fedora, M., Kosinova, L., Hubacek, J.A., & Michalek, J. (2014). Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Crit. Care*, 18 (R1), 1-9.
10. Eglite, E., Hagina, E., Pavare, J., Grope I., Eihvalde, L., Sochnevs, A., & Gardovska, D. (2014). Genetic Polymorphisms HLA Class II in SIRS and Sepsis in Children. *Brit. J. Med. Res.*, 4, 149-160.
11. Namath, A., & Patterson, A.J. (2009). Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit. Care Clin.*, 25, 835-856.
12. Rudenko, K.A., Nikhay, M.M., Tuguz, A.R., Anokhina, E.N., & Muzhenya D.V. (2012). G308/308A polimorfizmy gena TNF- α i urovni produktsii tsitokina v norme i pri khronicheskikh vospalitelnykh zabolevaniyakh organov dykhaniya [G308/308A polymorphisms of the TNF- α gene and levels of cytokine production in norm and in chronic inflammatory diseases of the respiratory system]. *Vestnik adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 4 [J. Adugei State University]*, 4 (110), 146-154. [in Russian].
13. Cornell, T.T., Wynn, J., Shanley, T.P., Wheeler, D.S., & Wong, H.R. (2010). Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis. *Pediatrics*, 125, 1248-1258.
14. Mironov, A.M., Mironova, O.B., Trubitsyn, M.V., & Vitkovskiy Yu.A. (2013). Polimorfizm gena TNF- α (g-308a) u bolnykh s gnoyno-vospalitelnyimi oslozhneniyami pri perelomakh dlinnykh kostey konechnostey v Zabaykalskom krae [Polymorphism of the TNF- α gene (g-308a) in patients with pyoinflammatory complications in fractures of long limb bones in the Transbaikalian region]. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik – Transbaical*, 1, 41-45. [in Russian].
15. Bulava, G.V. (2013). Immunologicheskie aspekty sepsisa [Immunological aspects of sepsis]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch [Emergency Care]*, 2, 47-56. [in Russian].
16. Soreng, K., & Levy, H.R. (2011). Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin. Microbiol. Newsletter*, 33 (22), 171-178.
17. Dellinger, R., Levy, M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S., ... & Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 39 (2), 165-228.

18. Wheeler, D. (2011). Pediatric sepsis: markers, mechanisms, and management. *Open Inflam. J.*, 4 (1), 1-3.
19. Christopher, W., Seymour, C., Liu, V., Iwashyna, T., Brunkhorst, F., Rea, T., ... & Angus, D. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA*, 315 (8), 762.
20. Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315 (8), 801-810.
21. Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 13 (5), 426-435.
22. Pavlushkina, L.V., Chernenkaya, E.A., Dmitrieva, I.B., & Beloborodova, N.V. (2013). Biomarkery v klinicheskoy praktike [Biomarkers in clinical practice]. *Laboratory*, 3, 10-14. [in Russian].
23. Wong, H., Salisbury, S., Xiao, Q., Cvijanovich, N., Hall, M., Allen, G., ... & Lindsell, C. (2012). The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit. Care*, 16 (5), R174.
24. Venter, D., Thomas, M., Lipman, J., Tang, B., McLean, A., Pascoe, R., ... & Sutherland, A. (2010). A novel molecular biomarker diagnostic for the early detection of sepsis. *Crit. Care*, 14 (2), P 9.
25. Agilli, M., Sener, I., Yesildal, F., Honca, T., Aydin, I., Akgul, E. & Yaman, H. (2012). A new marker for the diagnosis of sepsis: presepsin. *J. Invest. Biochemistry*, 1 (1), 55.

26. Ingram, N. (2013). Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis?. *J. Intensive Care Society*, 14 (3), 226-230.
27. Smith, K., & Bigham, M.T. (2011). Biomarkers in pediatric sepsis. *Open Inflam. J.*, 4, 24-30.
28. Orban, C. (2012). Diagnostic criteria for sepsis in burns patients. *Chirurgia*, 107 (6), 697-700.
29. Morrison, V.V., & Bozhedomov, A.Y. (2010). Znachenie opredeleniya kontsentratsii prokalcitonina plazmy krovi v diagnostike septicheskikh sostoyaniy [The value of determination of plasma procalcitonin concentration in the diagnosis of septic states]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Scientific Med. J.]*, 6 (2), 261-267 [in Russian].
30. Nakamura, M., Kono, R., Nomura, S., & Utsunomiya, H. (2013). Procalcitonin: mysterious protein in sepsis. *J. Clin. Med.*, 2, 7-11.
31. Fioretto, J., Borin, F., Bonatto, R., Ricchetti, S., Kurokawa, C., Moraes, M., ... & Martin, J. (2004). Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J. Pediatrics*, 83 (4), 323-328.
32. Zou, Q., Wen, W., & Zhang, X-C. (2014). Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.*, 5 (1), 16-19.
33. Shirakawa, K., Naitou, K., Hirose, J., Nakamura, M., Takeuchi, T., Hosaka, Y. & Furusako, S. (2010). The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Crit. Care*, 14 (2), 19.

MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF SEPTIC CONDITIONS IN CHILDREN (PART II)

L.V. Pypa, M.M. Murhina

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University

SUMMARY. The aim of the work – to summarize the present-day viewpoint on the diagnosis of sepsis and the discovery of genetic predictors of sepsis in children. In the article an analytical review of literature is conducted concerning modern views on pathogenesis, genetic features and diagnostic markers of development of purulent-septic conditions in children. The second part of the article details the state of the study of genetic predictors of sepsis development, and the possibility of their use to identify risk groups among children in the general population. The place and significance of a number of most used biomarkers for early diagnosis of sepsis, which may correspond to the concept of SMART, is considered. Advantages and disadvantages of each of the presented markers are discussed. Data on the possibility of using the most advanced marker – presepsin, its benefits over procalcitonin and C-reactive protein is presented.

Conclusions. The study of the polymorphism of the genes of the cytokine molecules will allow the contingent of children who have a tendency to develop the septic

process. The use of the most sensitive and specific biomarkers for the diagnosis of sepsis will allow timely initiation of therapy in full, which will improve the results of treatment

Key words: sepsis; genetic predisposition; diagnostics; children.

Відомості про авторів:

Пипа Лариса Володимирівна – д. мед. н., професор, завідувачка кафедри педіатрії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; pipa_l_v@ukr.net

Мургіна Марина Миколаївна – асистент кафедри педіатрії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; murgina_marina@ukr.net

Information about authors:

Pypa L. – DMS, Professor, Head of the Department of Pediatrics M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University; pipa_l_v@ukr.net

Murhina M. – Assistant the Department of Pediatrics M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University; murgina_marina@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 24.08.2017 р.