

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ
КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ И ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ

**ЗНАЧЕЊЕ НА ВИСИНАТА НА СЕРУМСКИТЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ НА ПРОКАЛЦИТОНИНОТ ВО
ПРЕДВИДУВАЊЕ НА ТЕКОТ И ИСХОДОТ КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО СЕПСА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО
ИНДЕКСИТЕ НА ТЕЖИНА НА БОЛЕСТ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Кандидат

ас. д-р Илир Демири

Ментор

проф. д-р Звонко Миленковиќ

Скопје, 2021 година

Посвета и изрази на благодарност

Дисертацијата им ја посветувам на членовите на моето потесно семејство во знак на голема благодарност за безрезервната поддршка и трпение додека таа се изработуваше.

Голема благодарност до мојот ментор, проф. д-р Звонко Миленковиќ, доајен на нашата современа македонска инфектологија, за несебичната стручна методолошка и техничка поддршка, помош и континуиран поттик во изготвувањето на оваа дисертација.

Голема благодарност до членовите на комисиите за оценка и одбрана за конструктивните предлози и идеи за оформување на студијата во форма каква што денес ја имате пред Вас.

Голема благодарност до сите кои на кој било начин помогнале во изработката на оваа дисертација.

Со почит,

ас. прим. д-р Илир Демири

Најчесто користени скратеници во дисертацијата:

CRP – Ц-реактивен протеин

DIC – Дисеминирана интраваскуларна коагулација

GCS – Глазговска скала за кома

ICU/Intensive Care Unit – Единица за интензивно лекување

MODS – Синдром на мултиоргански нарушувања/дисфункција

NLS/НЛС – Скор/сооднос помеѓу бројот на неутрофили и лимфоцити

PCT – прокалцитонин

qSOFA – Брз SOFA-скор

RDW/Red blood cell distribution width – Широчина на распространетоста на дистрибуцијата на еритроцитите

SeMo-скор – Сооднос помеѓу бројот на сегментирани неутрофили и моноцити

SIRS – Синдром на системски инфламаторен одговор

SOFA-скор – Sequential Organ Failure Assessment score

РЕЗИМЕ

Вовед. Сепсата е водечка причина за хоспитализација во единиците за интензивна нега, што резултира со висок морбидитет и морталитет. Од витално значење е можноста што побрзо да се идентификува исходот кај болните со сепса. Прокалцитонинот (PCT) е маркер со добар потенцијал за дијагноза на прогресијата и исходот на болните со сепса и септичен шок.

Цел. Да се евалуира прогностичкото значење на вредностите и кинетиката на серумскиот прокалцитонин кај критично болните пациенти со сепса и септичен шок.

Материјали и методи. Истражувањето беше проспективно, групно споредбено и беше изведено на Одделот за интензивна нега при Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби во Скопје. Во студијата беа вклучени 100 пациенти на возраст над 18 години со клинички, лабораториско-биохемиски индикатори во прилог на сепса и септичен шок. Истражуваните испитаници понатаму беа поделени во две подгрупи: група на преживевани – 57 пациенти и група на починати – 43 пациенти. Вредностите на PCT беа мерени кај сите пациенти во моментот на прием на клиниката, по 24 и по 48 часа, со помош на Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) на Mini Vidas Biomerieux апарат. Вредностите над 2 ng/ml се сметаат за покачени. Степенот на нарушена функција на органите беше одредуван со Sepsis-related Organ Failure Assessment score (SOFA), индексот, исто така, беше одредуван при вклучување во студијата, 24 и 48 часа подоцна. SOFA-индексот ≥ 2 послужи и за дијагноза на пациентите со сепса.

Резултати. Пациентите беа со средна возраст од $54,3 \pm 16,8$ години. Од женски род беа 32,00 % пациенти, а од машки род 68,00 % пациенти. SOFA-индексот кај сите пациенти беше ≥ 2 . Во целиот период на следење, пониски серумски концентрации на прокалцитонин беа измерени во групата преживевани. Согласно со добиените резултати, големината на површината под ROC-кривата (AUC) за прокалцитонин имала вредност од 0,767, што укажува на тест со добра дискриминаторска способност во одделување на пациенти со и без сепса, како и предвидување на тежината и исходот на болеста. Сензитивноста на тестот е 62,5 %, специфичноста е 88 %.

Заклучок. Дефинирањето на прокалцитонинот како маркер со добра дискриминаторска способност во одделување на пациентите со и без сепса, како и предвидување на тежината и исходот на болеста, ќе има сигнификантна импликација за спроведување на соодветен тераписки протокол, а со тоа и

подобрување на исходот и намалување на морталитетот од оваа болест, што е и основната придобивка на оваа дисертација.

Клучни зборови: сепса, септичен шок, прокалцитонин, предвидување на тежината

SUMMARY

Introduction - Sepsis is the leading cause of hospitalization in intensive care units, resulting in high morbidity and mortality. The possibility of identifying the outcome in patients with sepsis as soon as possible is vital. Procalcitonin (PCT) is a marker with good potential for diagnosing the progression and outcome of patients with sepsis and septic shock.

The aim of the study was to evaluate the prognostic significance of serum procalcitonin values and kinetics in critically ill patients with sepsis and septic shock.

Materials and methods- The research was prospective, group comparison and was performed in the intensive care unit at the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions in Skopje. The study included 100 patients over the age of 18 with clinical, laboratory-biochemical indicators in addition to sepsis and septic shock. The surveyed respondents were further divided into two subgroups: a group of survivors - 57 patients and a group of deceased - 43 patients. PCT values were measured in all patients at the time of admission to the clinic, after 24 and 48 hours, using the Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) of the Mini Vidas Biomerieux apparatus. Values above 2 ng / ml are considered elevated. The degree of organ dysfunction was determined by the Sepsis-related Organ Failure Assessment score (SOFA) index, which was also determined at enrollment in the study, 24 and 48 hours later. The SOFA index ≥ 2 is also used to diagnose patients with sepsis.

Results- The patients had a mean age of 54.3 ± 16.8 years. 32.00% of patients were female and 68.00% were male. The SOFA index in all patients was ≥ 2 . Throughout the follow-up period, lower serum concentrations of procalcitonin were measured in the survivor group. According to the results, the area size below the ROC curve (AUC) for procalcitonin was 0.767, indicating a test with good discriminant ability in separating patients with and without sepsis, as well as predicting the severity and outcome of the disease. The sensitivity of the test is 62.5%, the specificity is 88%.

Conclusion- Defining procalcitonin as a marker with good discriminatory ability in separating patients with and without sepsis, as well as predicting the severity and outcome of the disease, will have a significant implication for implementing an appropriate treatment protocol, thereby improving outcome and reducing of mortality from this disease, which is the main benefit of this dissertation.

Key words: sepsis, septic shock, procalcitonin, predicting the severity

СОДРЖИНА

1. Вовед - 8
2. Запознавање со предметот на проучување - 8
 - Сепса - 8
 - Биолошки маркери - 25
 - Прокалцитонин - 28
 - Прокалцитонин и сепса - 33
 - Нарушувања при сепса кои се поврзани со предметот на проучување - 41
 - Детерминанти на исходот при сепса - 51
3. Идејно осмислување – Мотив - 62
4. Цел - 63
5. Материјал и методи - 64
6. Статистичка анализа - 70
7. Резултати и дискусија - 71
8. Заклучоци - 138
9. Користена литература - 140
10. Прилог - 166
 - Објавени трудови - 166
 - Формулар за информирана согласност - 167

1.0. ВОВЕД

Иако синдромот на сепса е опишан уште 1600 г. пред новата ера, во египетските папируси, најважните подобрувања за превенција и третман на сепсата и поврзаноста со морталитетот, не се појавиле сè до 19 век, а започнале со опсервацијата дека миењето раце на лекарите на Одделот за опстетриција, ја намалува инциденцата на пуерперална сепса (238, 338). Два века подоцна, и наспроти големите медицински подобрувања, сепсата продолжува да засега неверојатно голем број пациенти, проценети глобално во ранг од 19 до 48,9 милиони случаи годишно, и останува водечка причина за фатален исход во светски размери (4, 147, 418). Поради високата глобална оптовареност, но и поради можноста за превенција, многу истражувања и напори се вложени во развојот на дефиниции поврзани со сепсата, дијагностички *гајдлајнси*/упатства и препораки за третман, коишто сите, од своја страна, ги засега епидемиологијата на сепсата и септичниот шок (407). Во воведниот дел ќе се обидеме да ги продискутираме промените на дефинициите на сепсата и септичниот шок и како тие дефиниции се поврзани со епидемиологијата на сепса, како и предизвиците поврзани со проучувањата на глобалната епидемиологија на сепса и сепса кај субпопулациите со повисок ризик (80).

ЗАПОЗНАВАЊЕ СО ПРЕДМЕТОТ НА ПРОУЧУВАЊЕ

СЕПСА

Според СЗО, годишно, во светот, од сепса умираат околу 6 милиони лица, од кои најголемиот број се превентабилни, поради што СЗО дава силна препорака до земјите членки, во нивните здравствени системи да имплементираат стратегии за превенција, дијагностика и менаџмент на сепсата (401, 529, 530). Оттука влече корени глобалното сознание дека сепсата претставува важен синдром кој предизвикува сигнификантен морбидитет и морталитет, кои во значаен процент можат да се превенираат (479). Во 2017 година, оптовареноста на здравствениот систем на Обединетото Кралство со сепсата, резултирала со 44 000 смртни случаи, со проценети 250 000 случаи на сепса годишно, според UK Sepsis Trust (101, 102). Сепсата станува фокус на голем број научни истражувања кои имаат за цел подобро разбирање на инволвираните патофизиолошки механизми што резултираат со нејзина појава, и особено на јасно нагласениот концепт на поврзаност на иницијалниот хиперимунолошки одговор со спротивната имунолошка состојба на имуносупресија (217) и на епидемиологијата на сепсата (171). Друго поле на важен интерес претставува дијагнозата на сепсата, особено на користењето биомаркери за овозможување на побрза, односно, навремена дијагноза, при што за таа цел се анализирани над 200 биомаркери (255).

Сепсата е позната од пред повеќе илјади години, а зборот „сепсис“ потекнува од античкиот грчки збор којшто буквално значи „декомпозиција на животинска и растителна маса/материја во присуство на бактерии“ (163). Во поново време е предложена глобална дефиниција која суштински опишува состојба, односно: „Сепса претставува животозагрозувачка состојба која настанува кога одговорот на домаќинот кон инфекцијата ги оштетува/повредува сопствените ткива и органи“ (96). Таа ги одразува клучните концепти и ја препознава тежината, имено, дека сепсата е иницирана од инвадирачки патоген и резултира со процес при кој одговорот на домаќинот штетно влијае врз сопствениот организам, кој може да кулминира со мултиоргански нарушувања, вообичаено со комбинација на кардиоваскуларна, целуларна, коагулациона и ендотелијална дисфункција, што се опишува со „четирите јавачи на септичната апокалипса“ (134).

Иако се смета дека главни инфективни агенси што предизвикуваат сепса се бактериите, во релативно помал број случаи одговорни можат да бидат и вируси и габички (120), кои би можеле да бидат инволвирани во некои случаи кај кои инфективниот микроорганизам не е идентификуван. Во најголемата достапна објавена студија, се нотира дека речиси 77 % од случаите имале „неспецифицирана септикемија“ (367), а од бактериските причинители, најчесто биле идентификувани *Escherichia coli* (7,35 %), *Streptococcus* (4 %), метицилин-резистентен *Staphylococcus* (2,86 %) и *Staphylococcus* (1,9 %). Можно е некои од случаите на несспецифицирана септикемија да биле предизвикани од други инфективни патогени. Се сугерира дека вирусната сепса треба да се има предвид во случаите со сепса без јасна бактериска инфекција или без друг очигледен етиолошки агенс (288), меѓутоа, авторите заклучиле дека останува нејасно дали вирусната сепса сигнификантно се разликува од бактериската во однос на менаџментот, како и дали дијагнозата вирусна сепса може да помогне во носењето одлука за примена на антивирусни медикаменти, доколку се процени дека се неопходни. Габичните инфекции што предизвикуваат сепса, речиси без исклучок настануваат по хоспитализација на пациентите, и, исто како што тоа е случај со вирусната сепса, презентацијата на габичната сепса е слична со бактериската (120). Меѓутоа, габичките можат да растат брзо и се асоцирани со висока смртност (70). Опортунистичките инфекции со габични видови претставуваат растечка закана за пациентите што се веќе имunosупримирани, или за пациентите што се сместени во средина за згрижување на критични пациенти. Сепсата која ѝ се припишува на инфекцијата стекната во текот на хоспитализацијата, е асоцирана со повисок ризик за фатален исход, независно од етиолошкиот патоген (300), а се забележува и дека повеќе од 47 % од нозокомијалната сепса настанала во единиците за згрижување на критични

пациенти. Според тоа, на тежината на сепсата влијаат не само типот на патогенот, туку и средината во која настанала.

Во САД се правени обиди за проценка на финансиското влијание на сепсата со користење на голема база на податоци (Premier Healthcare Database) (367) во период од 69 месеци со опфат од 659 милиони епизоди на пациенти, што претставувало околу 20 % од хоспитализациите во академски и приватни болници ширум САД, со идентификувани вкупно 2 566 689 случаи со сепса. Авторите нашле дека во текот на 2013 г. сепсата била застапена во 3,6 % од хоспитализациите, додека нивниот третман чинел 13 % од вкупните годишни болнички трошоци (24 милијарди УСД), односно нешто повеќе од 18 000 УСД по хоспитализација поради сепса. Во Обединетото Кралство, се проценува дека трошоците за сепса изнесуваат околу 7,76 милијарди фунти годишно, базирано врз инциденцата од 147 000 случаи (194). Иако споредено со претходното ова изгледа диспропорционално многу поскапо од трошоците во САД, тие вклучуваат директни болнички трошоци и индиректни трошоци, па според тоа претставуваат рефлексија на вкупното економско влијание. Ако се земат предвид само директните трошоци (830 милиони фунти), трошоците по случај драматично се намалуваат. Различните користени модели за одредување на трошоците ја отежнуваат директната споредба помеѓу различните здравствени системи (како и внатрешните разлики на патиштата на финансирање на системите и нивното менаџирање), но секако, останува заклучокот дека финансиските трошоци за сепса се сигнификантни (479).

Со цел подобро разбирање на важноста, комплексноста и предизвиците што ги повлекува со себе, ќе се обидеме да направиме кус преглед на заднината на епидемиологијата на сепсата, во главни црти да ја прикажеме еволуцијата на дефиницијата и да ги опишеме хипотетичките патофизиолошки механизми кои лежат во нејзината основа, а пред да се фокусираме врз дијагностичкиот потенцијал на различните биомаркери, примарно прокалцитонинот, ќе дадеме и кус осврт на постоечката дијагностика и пристапи за менаџмент.

Епидемиологија на сепсата

Наспроти потешкотиите поврзани со прибирањето на епидемиолошки податоци на национално ниво, во два големи систематски прегледа фокусирани врз робусни епидемиолошки студии и реализација на метаанализа, направени се обиди за проценка на глобалната оптовареност со сепса кај возрасните (70) и, во поново време, кај неонаталните и педијатриските пациенти (300). Кај возрасните, на глобалната популација од 7,2 милијарди, годишната инциденца на сепса се проценува на 31,4 милиони случаи со 5,3 милиони фатални исходи (70), а кај децата и новородените, редоследно на 1,2 и 3 милиони случаи со комбинирани

смртност помеѓу 11 % и 19 % (300), но, и во двете студии се регистрираат одредени сигнификантни ограничувања во нивните анализи. Мора да се потенцира дека наспроти пребарувањата на литературата од широк ранг во период кој се протега на речиси четири децении, само 27 студии нуделе доволно податоци за вклучување во метаанализата кај возрасни, и 15 студии во педијатриските прегледи, како и дека во двете студии се препознава многу мал број достапни податоци од земјите во развој (со средни и ниски приходи). Ако се има предвид дека проценките се екстраполирани на глобалната популација, можно е дека тоа не претставува реална рефлексија на глобалната оптовареност со сепса, поради тоа што стапките на сепса во тие земји не се познати, но, ако се земе предвид дека стапките на инфективни болести во тие земји се повисоки (70), може да се претпостави дека инциденцата на сепса како консеквенца, исто така, може да биде повисока. Иако сепсата не е препознаена како посебен ентитет кој предизвикува морталитет во собраниот материјал и компилациската статистика на проектот на GBD/Global Burden of Disease (со оглед дека смртниот исход ѝ се припишува на иницијалната инфекција (401), поновите студии што ги користеле податоците од GBD сугерираат дека во 2017 година, бројот на случаите со сепса глобално изнесувал 48,9 милиони, со 11 милиони фатални случаи како резултат (418).

Погоре наведената индикација на UK Sepsis Trust за 250 000 случаи на сепса со 44 000 фатални исходи годишно (101, 102) сугерира стапка на смртност од околу 17,6 %, но тоа претставува многу базична проценка базирана само врз калкулираниот процент од наведените цифри. Во една друга студија (ProMISe study) спроведена со опфат на околу 25 % од сите болници на англискиот здравствен систем (English NHS/National Health System), стапката на смртност изнесувала 29 % (340). Очигледно дека податоците на UK Sepsis Trust се разликуваат од наведените на NHS England на нивната веб-страница за внес на сепса (444), во која се наведува дека годишно се хоспитализираат 186 000 пациенти со сепса со 23 135 фатални случаи. Податоците на NHS се за 2015 година, а извор е Канцеларијата за национална статистика на Обединетото Кралство (UK Office for National Statistics). Ваквата очигледна/јасна дискрепанца би можела да се должи на терминологијата, ако се има предвид дека податоците на UK Sepsis Trust се однесуваат на вкупниот број случаи, додека тие на NHS England, на актуелно примените во болница. Варијациите во проценките на преваленцијата на сепсата на национално и на интернационално ниво навестуваат значаен проблем, кој се состои во тоа дека првата оптовареност со сепса не е комплетно разјаснета. Ова се потенцира од страна на NICE (National Institute for Health and Care Excellence) во нивните препораки за научни истражувања објавени како дел од Упатството (NICE Guideline NG51, Sepsis: recognition, diagnosis and early management (348)), во кои се потенцира

недостигот на епидемиолошки студии за сепса во Обединетото Кралство (UK), и дека бројот на случаи и финалните исходи кај пациентите засегнати со сепса, според тоа не би можело точно да се предвиди.

Дефиниција за сепса

Оригиналната (прва/изворна) дефиниција за сепсата е предложена од American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine во Чикаго, САД, во Август 1991 (48, 50), при што се прифатени термините „сепса“, „тешка сепса“ и „септичен шок“, заедно со понудениот предлог-концепт на синдромот на системски инфламаторен одговор (SIRS). Овие дефиниции се наведени во табелата 1, формираат стадиуми што започнуваат со инфекција која во функција на тригер, поттикнува SIRS и со тоа резултира со сепса. Следен стадиум, доколку продолжи детериорацијата на пациентот, претставува прогресијата во тешка сепса со развој на хипоерфузија, хипотензија или органодисфункција. Доколку хипотензијата перзистира и по адекватната ресусцитација на течности, состојбата се означува како септичен шок. Овие дефиниции се ревидирани на Интернационалната конференција за дефиниции на сепсата во 2001 година (277, 278), при што е нотирано дека првобитните дефиниции се широко прифатени, но поради зголеменото разбирање на патобиологијата на сепсата, потребно е нивно редефинирање, особено поради тоа што дефинициите од 1992 година не биле комплетно разбрани од клиничарите, што од своја страна ја забрзало таквата потреба. И покрај тоа, немало значајни промени во оригиналните дефиниции, иако концептот на SIRS бил проширен со вклучување на повеќе потенцијални дијагностички критериуми (табела 2), а разгледувана е и можноста за примена на биомаркери за дијагностика, но, за поткрепа на нивната примена немало доволно докази.

Табела 1: Оригинални дефиниции за сепсата и поврзани термини (48, 50)

SIRS	Сепса	Тешка сепса	Септичен шок
Системски инфламаторен одговор кој настанува независно од причината, на пр. инфективна или не-инфективна	Сепсата е системски ин-фламаторен одговор на инфекција	Тешка сепса е сепсата асоцирана со органодис-функција, хипоерфузиони нарушувања или сепса-индуцирана хипотензија	Септичен шок е субсет на тешка сепса и се дефинира со сепса - индуцирана хипотензија, која перзистира и покрај адекватната ресусцитација на течности, покрај присуството на хипоерфузиони нарушувања или органодисфункција

Табела 2: Ажурирани 2001 г. дијагностички критериуми за SIRS (277, 278)

Општи параметри	Инфламаторни параметри	Хемодинамски параметри	Параметри на органодисфункција	Параметри/тквивна перфузија
Температура	Леукоцитоза	Артер. хипотензи-ја или намален систолен крвен притисок	Артериска хипоксемија	Хиперлактемија
Хипотермија	Леукопенија	Мешана венска кислородна сатурација > 70 %	Акутна олигурија	Нарушен капиларен рефил или про-шараност
Тахикардија	Нормален број Ле со > 10 % незрели фоми	Зголемен кардијален индекс	Зголемен креатинин	
Тахипнеа	CRP >2SD над нормалата		Коагулациони нарушувања	
Алтериран ментален статус	Прокалцитонин > 2SD над нормала		Илеус	
Сигнификантен едем или позитивен баланс на течности			Тромбоцитопенија	
Хипергликемија			Хипербилирубинемиија	

Конечно, во периодот јануари, 2014 – јануари, 2015 година од страна на Европското здружение за медицина на интензивна нега (European Society of Intensive Care Medicine) и Здружението за медицина на критична нега (Society of Critical Care Medicine) е формирана работна група за сепса-3 (Sepsis-3) со определена задача за повторно разгледување и реevaluација на дефинициите за сепсата и со неа асоцираните термини, базирано врз новопојавените докази, а особено поради прогресот во расветлувањето на нејзината патобиологија (иако останува заклучокот дека целосното разбирање на овие комплексни процеси е далеку од комплетно) (458). Резултат на работата на оваа работна група се утврдените одредени клучни поенти како што се препознавањето на сепсата како синдром наместо како дефинирана состојба и фактот дека не постои стандардизиран дијагностички тест за нејзина детекција. Круцијално, сепсата се рedefинира како органодисфункција настаната како резултат на дисрегулиран одговор на домаќинот на инфекцијата. Претходните концепти се предизвикани во светлина на новите сознанија/погледи за патобиологијата на сепсата, при што во

поширок контекст сепсата се опишува како потенциран (регулиран на повисоко ниво) одговор кон инвадирачкиот патоген посредуван преку ендогени процеси, и со вклучување на инфламаторни и антиинфламаторни патеки со нарушувања во многу други системи во организмот на домаќинот. Претходно користените критериуми за SIRS, од кои за идентификација на сепсата било потребно присуство на два или повеќе критериума, сега се сметаат за несоодветни за целите за демонстрирање на присуство на потенцијално летален дисрегулиран одговор. Комбинации на критериумите за SIRS се регистрираат кај многу пациенти без сепса и, спротивно на тоа, пациентите со сепса можат да не ги исполнуваат овие критериуми, што доведува до пропусти/грешки при дијагностицирањето. Како значајна алатка за идентификација на органодисфункција се зема SOFA-скор (The Sequential Organ Failure Assessment score), чијашто примена е вградена во истражувачката патека за суспектна сепса. Покрај тоа, за лесна и брза проценка на пациентите со суспектна сепса е предложен брз SOFA скоринг систем – Quick SOFA (qSOFA) scoring system, базиран врз стапката на респирации, алтериран (нарушен) ментален статус и систолен крвен притисок. Со уште поголемо потенцирање дека сепсата претставува животозагрозувачка состојба, одделниот термин „тешка сепса“ сега се смета дека не е неопходен. Септичниот шок продолжува да се препознава како состојба при која хипотензијата се продлабочува и покрај адекватната ресусцитација на течности и наметнува потреба за администрација на вазопресори (со цел одржување на средниот артериски притисок ≥ 65 mmHg). Наведените дефиниции за сепса-3 се сумирани во следната табела.

Табела 3: Дефиниции за сепса-3и идентификувани карактеристики (458)

Сепса	Септичен шок
Сепса претставува живото-загрозувачка органодисфункција предизвикана од дисрегулиран одговор на домаќинот на инфекцијата.	Септичен шок претставува субсет на сепсата при кој циркулаторните и целуларните метаболни нарушувања во основата се доволно изразени за изразито да се зголеми смртноста.
Органодисфункцијата може да се идентификува како акутна промена во вкупниот SOFA-скор поголем или еднаков на 2 поени консеквентно (како последица) на инфекцијата.	Пациентите со септичен шок можат да се идентификуваат со клинички утврдена сепса со пер-зистирачка хипотензија која има потреба од вазопресори и со концентрација на лактатите во серум >2 mmol/L наспроти адекватната ресусцитација на волуменот.

Од сето погоре наведено, може да се заклучи дека еволуцијата на дефиницијата за сепсата е водена од растечкото разбирање на процесите кои се во основата на сепсата, препознавањето дека претходно прифатените критериуми за SIRS може потенцијално да нè наведе во погрешна насока, па прифаќањето на прогностичките скоринг системи (SOFA и qSOFA) е попогодно и покорисно. Со редукцијата на дефинициите за сепса и септичен шок, не само што тие се симплифицираат, туку, уште поважно, вниманието се фокусира врз тежината на овие состојби.

Дијагноза и менаџмент на сепсата

Дијагнозата или препознавањето/откривањето на пациентите кои се со ризик за сепса со примена на qSOFA и SOFA-скор системи е илустрирана на следната табела. Оригиналното, кога е предложено во 1996 година (506) SOFA е означен како Sepsis-Related Organ Failure Assessment, со цел обезбедување на објективна проценка на органодисфункција со користење на параметри кои се набљудуваат/следат рутински.

Табела 4: SOFA-скор систем (458)

Систем	Скор				
	0	1	2	3	4
Респираторно; PaO ₂ /FiO ₂ во mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26.7) со респир.поддрш ка	<100 (13.3) со респ.поддршк а
Коагулација; Тромбоцити	≥150	<150	<100	<50	<20
Хепар; Билирубин (μmol/l)	<20	20-32	33-101	102-204	≥204
Кардиоваскулар но	САП ≥70 mmHg	САП <70 mmHg	Допамин <5 или Добут- амин администраци ја	Допамин 5,1-15 или епинефрин ≤0,1 или нореп- инефрин ≤0,1	Допамин >15 или епинефр- ин >0,1/нор- епинеф. >0,1

ЦНС; Glasgow Coma Score	15	13-14	10/12/19	06/09/19	<6
Бубрези; Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
Бубрези; Диуреза ($\text{ml}/24\text{ h}$)	-	-	-	<500	<200

PaO₂/FiO₂ - Фракција на вдишан кислород/парцијален притисок на кислород; САП – Среден артериски притисок. Забелешка: Дозата на катехоламините е во $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ администрирани во текот на најмалку 1 час.

Скор системот е едноставен, со тоа што збирниот скор од два или повеќе поени индицира органодисфункција, а qSOFA е дизајниран да биде многу едноставен. Доколку се исполнети два од трите критериуми (стапка на респирации ≥ 22 / минута, нарушен ментален статус или систолен крвен притисок $\leq 100\text{ mmHg}$), тогаш треба да се реализираат дополнителни истражувања или мониторинг, ескалација на терапијата или упатување за критично згрижување, зависно од клиничката состојба на пациентот. Постојат и други скоринг системи, како на пример, во Обединетото Кралство во рамките на UK's NHS нашироко се користи NEWS2 (National Early Warning Score 2), со примарна цел зајакната идентификација на акутно болни пациенти со клиничка детериорација. Станува збор за ажурирање на претходниот National Early Warning Score чијашто цел беше да се адресираат бројни прашања, вклучително како да се подобри идентификацијата на пациентите со можна сепса. NEWS2 е дизајниран од страна на NHS England и NHS Improvement како ран скоринг систем за предупредување кој ќе се користи во рамките на NHS (526). Примената на мултипли скоринг системи се проблематизира, а се наведува дека според прогностичката точност, NEWS е еквивалентен на qSOFA (172), при што се сугерира дека примената на екстра скоринг систем е непотребна со оглед дека NEWS веќе нашироко се користи во рамките на NHS. Меѓутоа, многу е важно сите такви скоринг (бодовни) системи да се користат коректно и во најсоодветни услови.

Клучно за одбележување е дека, како што веќе беше констатирано од страна на работната група за сепса-3, во моментот не постои достапен дијагностички тест за сепса (458). Патеката за препознавање/откривање на сепса, наметнува потреба од внимателен мониторинг и опсервација на пациентите, со

тековно згрижување и соодветен менаџмент. Ваквиот стратешки пристап се користи и во иницијативата за сепса-6 (Sepsis six) (103), која се состои од комбинација на мониторинг и проактивни мерки што треба да се спроведат во текот на еден час: испорака на кислород со висока проодност, земање хемокултури, администрација на емпириски интравенски антибиотици, определување на лактатите во серум и упатување на крв за лабораториска анализа на крвна слика и диференцијална, започнување со ресусцитација со течности и започнување со прецизно мерење на диурезата. Наведените концепти се инкорпорирани во Упатството/Guideline NG51 на NICE за дијагноза и ран менаџмент на сепсата (348), во кое, прикажано во куси црти, стои дека кај случаите што се суспектни за сепса, во текот на еден час треба: 1. пациентот веднаш да се прегледа и да се побараат крвни анализи (гасни анализи, гликоза, лактати, хемокултури, крвна слика со диференцијална, CRP, уреа и електролити (вклучително креатинин) и коагулациони фактори); да се администрираат антибиотици со широк спектар и пациентот да се дискутира со консултанти; 2. доколку е индицирано, според резултатите од лактатите или хипотензија, да се администрира болус од интравенски течности и да се разгледа за евентуална потребата за критично згрижување, доколку е неопходно (лактати > 4 mmol/l или систолен крвен притисок < 90 mmHg), за проценка на потребата за централен венски пристап и администрација на вазопресори; 3. доколку не одговори на третманот, пациентот треба да биде директно разгледан од страна на консултантот.

Постои обемно интернационално Упатство(Guidelines) засновано на докази, во форма на Surviving Sepsis Campaign guidelines (409), а Surviving Sepsis Campaign исто така, периодично објавува и пократки публикации кои имаат за цел да се потенцираат најдобрите практики за менаџмент на сепсата и тие информации да се пренесат и соопштат на начин кој овозможува лесна операционализација. Последна таква публикација е објавена во 2018 (274), при што главните насоки се однесуваат на одредувањето/мерење на концентрацијата и мониторинг на лактатите, земање крвни култури, администрација на антибиотици, администрација на ресусцитација со течности при хипотензија или со лактати ≥ 4 mmol/l и употреба на вазопресори при перзистирачка хипотензија по ресусцитација со течности. Сето тоа, во груби црти, претставува консензус со препораките на NICE. Би можело да се сугерира дека, од гледна точка на Упатството, пристапот за менаџмент е стандардизиран, а всушност, се потенцира потребата за рано препознавање на можна сепса и брзо иницирање на итен менаџмент и мониторинг во рамките на еден час.

Епидемиологија на сепсата низ еволуцијата на дефинициите

Сепса-1

Пред 1990, идентификацијата на пациентите со сепса или септикемија во голема мера се базирала врз клиничката проценка и податоците за позитивна култура кои потврдуваат присуство на инфекција. Во извештај на CDC од 1990 година се регистрира пораст на случаите со септикемија од 139 % (од 73,6 на 175,9 случаи на 100 000 лица во САД) базирано врз дијагнозите од болничките исписи помеѓу 1979 и 1987 година (72, 152). Тежината на болеста долж спектарот на сепса за првпат е дефиниран за клиничка студија во која се проучувани високи дози на кортикостероиди во третманот на тешка сепса и септичен шок, и тоа послужило како основа за консензус дефиниција за континуумот на сепса во 1991 година (48; 49). Иако дефиницијата на сепса-1 изгледала сосема јасна, клиничката примена на синдромот на системски инфламаторен одговор (SIRS)-сепса континуумот била оптоварена со многу проблеми (508). Прво, критериумите за SIRS биле делумно означени како сензитивни предиктори за сепса. Меѓутоа, многу студии нашле дека SIRS е недоволно специфичен, при што над половината од пациентите примени во ICU биле дијагностицирани со SIRS. Дијагнозата на SIRS покрај тоа имала проблематична вредност кон разбирањето на механизмите во основата или за примена за предикција на морталитетот (397, 428). Во една проспективна студија на пациенти примени во Европска ICU, 58 % од пациентите биле дијагностицирани со SIRS, а 16,3, 5,5 и 6,1 развиле сепса, тешка сепса и септичен шок, редоследно (428). Друга проспективна студија на критични пациенти во САД нашла дека 68 % од пациентите исполниле критериуми за SIRS, а од нив 26, 18 и 4 % прогредирале во сепса, тешка сепса и септичен шок, редоследно (397). Една епидемиолошка студија во САД користела критериуми на сепса-1 за валидација на нивната дефиниција за сепса базирана врз кодови поврзани со сепсата од Интернационалната класификација на болести, 9-та ревизија, клиничка модификација (ICD-9-CM/International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) и нашла пораст на инциденцата на сепса за 8,7 % годишно (од 82,7 на 240,4 случаи на 100 000 лица) помеѓу 1979 и 2000 година (313). Авторите заклучиле дека вкупното зголемување на инциденцата на сепсата, со истовремено намалување на смртноста, би можело да се должи на подобреното медицинско згрижување, но исто така, би можело да рефлектира промена на дијагностичките критериуми од сепса-1 и практиката за кодирање.

Сепса-2

Во 2001 година, неколку здруженија за интензивна нега од Северна Америка и Европа повторно се собрале да ги дискутираат недостатоците на сепса-1, особено по развојот на подобра рамка со користење на објективни податоци за утврдување/одредување на стадиуми на континуумот на сепса. Главен заклучок, меѓутоа, беше дека во истражувањата нема значајни сознанија кои би биле во насока на поддршка за нова дефиниција (277). Иако не се направени поголеми промени во дефинирањето на сепсата, во 2002 година, како резултат на интернационалните напори е поведена кампања – Surviving Sepsis Campaign (SSC) за зголемување на свесноста и стандардизација на згрижувањето на пациентите со сепса, особено меѓу неинтензивистите. Во една студија е проценето зголемување на приспособената популациска инциденца на тешка сепса за 50 % (од 200 на 300 случаи на 100 000 лица) помеѓу 2003 и 2007 г. CDC пријавила пораст на инциденцата на хоспитализираните пациенти со септикемија или сепса за 70 % (од 22,1 на 37,7 случаи на 10 000 лица) помеѓу 2000 и 2008 г. (184, 257). Сличен тренд е најден и во други европски земји, иако апсолутните проценки за тешка сепса биле далеку пониски од тие регистрирани во САД: 51 случај на 100 000 пациенти во студија од Обединетото Кралство; 95 случаи на 100 000 лица во студија од Франција; 77 случаи на 100 000 лица во студија од Австралија и Нов Зеланд (59, 143, 364). Иницијалната 2-годишна анализа на SSC, нашла зголемено стандардизирано придржување на третманот (пакет 1-час) и намален болнички морталитет (од 37 % на 30,8 %), што резултираше со прифаќање на овие препораки од страна на Центрите за медицинско згрижување и Медицинските сервиси (Centers for Medicare and Medicaid Services) на САД во 2015 г. (273). Растечката инциденца на сепса со намалување на морталитетот можела да се објасни со стареењето на вкупната популација со зголемени коморбидитети, подобрувања во третманот на другите состојби, антибиотска резистенција, но исто така и со полибералната примена на кодовите ICD-9 и ICD-10, кои се поврзани со сепсата (238). Во однос на последното, неколку студии направиле корелација на зголемената примена на кодовите поврзани со сепсата, што коинцидирале со позитивни промени на правилата за болничкиот поврат на средства, откако сепсата се искачила меѓу десетте дијагнози со растечки исплати (169, 406, 408). Помеѓу 2000 и 2010 година, една студија во САД проценила пораст на дијагнозите со сепса од 21,1 на 59,9 случаи на 1 000 хоспитализации (169).

Табела 5: Развој на дефинициите за сепса (80)

Консензус	Дефиниции/Детали
Сепса-1 (1991)	<p>SIRS</p> <p>Temperatura >38 или <36 °C</p> <p>Срцева акција >90/мин</p> <p>Респирации >20/мин или PaCO₂ <32 mmHg</p> <p>Леукоцити >12.000 или <4.000/μl</p> <p>Сепса</p> <p>2 или повеќе SIRS-критериуми</p> <p>Силна суспекција за инфекција како причина во основата.</p> <p>Тешка сепса</p> <p>Сепса асоцирана со органодисфункција, хиперперфузија или хипотензија.</p> <p>Септичен шок</p> <p>Тешка сепса со хипотензија и покрај адекватната ресусцитација на течности, заедно со присуство на перфузиони нарушувања што можат да вклучат, но не се лимитирани на лактати, олигурија или акутна алтерација на менталниот статус.</p>
Сепса-2 (2001)	<p>SIRS – непроменето</p> <p>Сепса-2 или повеќе SIRS-критериуми и присуство на инфекција.</p> <p>Повеќе упатства се обезбедени за објективни дијагностички критериуми за сепса, вклучително општи варијабли, инфламаторни варијабли, хемодинамски варијабли, варијабли за органодис- функција и тивни перфузиони варијабли (277).</p> <p>Систем на PIRO-стадиуми за сепса, како помош за стратификација на пациентите (PIRO).</p> <p>Тешка сепса – непроменето.</p> <p>Септичен шок – непроменето.</p>
<p>Кампања за преживување со сепса</p> <p>Surviving Sepsis Campaign (2002)</p>	<p>Цел: третирање на сепсата и септичниот шок како медицински ургентни со брзо препознавање и целни/насочени интервенции (114, 273, 275).</p> <p>Пакет 1 час</p>

	<p>Одредување/мерење на концентрацијата на лактати.</p> <p>Земање крвни култури пред администрација на антибиотици.</p> <p>Администрација на антибиотици со широк спектар на дејство.</p> <p>Започнување со брза администрација на 30 ml/kg кристалоид за хипотензија или лактати ≥ 4 mmol/l.</p> <p>Администрација на вазопресори при хипотензија или по ресусцитација на течности за одржување на средниот артериски притисок ≥ 65 mmHg.</p>
Сепса-3 (2016)	<p>SIRS – не е повеќе термин кој се користи.</p> <p>Сепса – SOFA-скор ≥ 2 и суспектна инфекција.</p> <p>Компоненти на SOFA-скор:</p> <p>Респираторен систем: преку PaO_2/FiO_2 стапка.</p> <p>Невролошки систем: преку GCS/Глазговска скала за кома.</p> <p>Кардиоваскуларен систем: преку среден артериски притисок или потреба за вазопресори.</p> <p>Црн дроб: преку билирубин.</p> <p>Коагулација: преку број на тромбоцити.</p> <p>Ренални: преку креатинин.</p> <p>Септичен шок – сепса со перзистирачка хипотензија која има потреба од вазопресори за одржување на среден артериски притисок/MAP-mean arterial pressure ≥ 65 mmHg и концентрација на лактати во серум >2 mmol/l наспроти адекватната ресусцитација со течности.</p> <p>Скрининг за сепса со qSOFA-скор ≥ 2:</p> <p>Нарушен ментален статус.</p> <p>Систолен крвен притисок <100 mmHg.</p> <p>Респирации >22/мин.</p>

Сепса-3

По две децении на главно непроменетите дефиниции за сепсата, базирано врз нови докази адресирани на проблемите поврзани со сензитивноста и специфичноста на претходните дефиниции, во 2016 година се креирани дефиниции за сепса-3 (458). Особено е важно што сепса-3 укажува дека

примената на SIRS како правило (*rule-in*) за сепса, е веројатно пресензитивна и резултира со поголема свесност за сепсата, без реално да ја рефлектира причината за морталитет, а терминот „тешка сепса“ не помага во функцијата на триажен термин за тежината на болеста. Со новите дефиниции, сепсата се дефинира како животозагрозувачка органодисфункција предизвикана од нерегулиран одговор на домаќинот на инфекцијата. За стандардизација на тежината на болеста (на пр. број на органи со инсуфициентна/неуспешна функција) таа користи SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) скор и овозможува директна асоцијација со морталитетот. SOFA-скор од најмалку 2, кај хоспитализираните пациенти со суспектна инфекција рефлектира околу 10 % морталитет (505; 506). Наместо SOFA-скор, кој бара многу лабораториски мерења, за промптна/брза идентификација на пациентите со суспектна или докажана инфекција, кои би можеле да бидат под ризик за детериорација (на пр. прием во ICU или фатален исход) може да се примени брз SOFA (qSOFA) скор. Како помош за консолидација на ICD-9 и ICD-10 кодирањата, сепса-3 ги лимитира, исто така, и кодирањата за сепса и септичен шок на по еден код за секој од нив и обезбедува рамка за имплементација на кодирањата. Генерално, кај наголемиот број пациенти, исполнувањето на критериумите на сепса-2 „тешка сепса“ и сепса-3 „сепса“ се преклопуваат, и во една анализа од Обединетото Кралство е проценета слично зголемена инциденца на критично болните возрасни пациенти со двете дефиниции (од 88 на 102 случаи на 100 000 лица) (446). Критиките за критериумите за сепса-3, вклучуваат слаба дискриминаторска способност, особено кај критично болните пациенти и различни стапки на морталитет се најдени кај пациентите кај кои е дијагностицирана сепса со помош на сепса-2, но не со критериумите за сепса-3, и обратно (1, 503). Со поширока глобална имплементација на дефинициите за сепса-3, можат да се променат пријавените инциденци на сепса (80).

Епидемиологија на сепсата низ субпопулации и географски региони

Многу обиди за дефинирање на сепсата и калкулирање на оптовареноста со неа, потекнуваат од големите ретроспективни студии на хоспитализираните пациенти во земјите со висок доход (развиени; HICs/high-income countries) (80), што во голема мера се должат на потпирањето на ретроспективните податоци за кодирање на сепсата, како на пример на дијагнозите од испис или ICD-9-CM и ICD-10 кодови. Вистинската глобална оптовареност со сепсата во овие студии, веројатно е потценета. Во една метаанализа за глобалната инциденца на сепсата, со особено внимание кон земјите со низок и среден доход (LMICs/low-income and middle-income countries), вкупната инциденца на болнички третираните возрасни пациенти со сепса изнесувала 189 случаи на 100 000 лица. Меѓутоа, повеќе од 90 % од студиите доаѓале од HICs, а само една од Африканскиот

субрегион на СЗО и ниту една од субрегионите на Источен Медитеран и Југоисточна Азија (147). Авторите биле на ставот дека епидемиологијата на сепса во LMICs е веројатно повисока, поради повисоката оптовареност со инфективни болести и лимитираните ресурси за превенција на инфекции и третман на сепса. Во една друга студија во која глобалната инциденца на сепса е изведена врз база на фаталните случаи со сепса споредени со болничките фатални случаи, проценета е многу повисока глобална инциденца од 677,5 случаи на 100 000 лица (418). Разбирањето на демографијата на пациентите со повисок ризик за развој на септичен шок е исто така важно за целите за превенција и третман. Во претходните епидемиолошки студии, најголемиот број пациенти со сепса биле од машки пол, при што во една студија е проценет и среден годишен релативен ризик од 1,28 за мажите во однос на жените (313, 338). Наведените трендови во HICs можат да бидат оптоварени со пристрасност, со оглед што се проценува дека глобалната инциденца на сепсата е поголема кај жените отколку кај мажите (418). Во САД, пациентите од небела раса имаат повисока инциденца на сепса споредено со белата, а меѓу пациентите од небела раса, Афроамериканците имаат највисока стапка на сепса која се појавува кај помладите и повисок морталитет (313). Важно е да се напомене дека истите овие групи со повисок ризик за развој на сепса, исто така, имаат и поголем број на коморбидни состојби, како дијабетес, бубрежна слабост, канцер и нарушувања поради користење на алкохол. Друга студија во САД нашла повисока инциденца на хоспитализации поврзани со сепса кај лицата што не живеат во брачна заедница, независно од полот (445). Сепсата ги засега диспропорционално пациентите во двата екстреми од возрастниот спектар, особено децата на возраст под 5 години и старите лица над 80 години (316; 327, 418). Во HICs, пријавената стапка на морталитет кај децата под 5-годишна возраст е во ранг од 12 до 19 %, додека глобалната проценка за морталитетот кај новороденчињата и малите деца во LMICs се проценува на 32 % (133; 476). Пријавувањето на вистинската глобална инциденца на сепсата останува важна и причина за многу дебати. Во HICs, интересот за прекумерното пријавување на сепса е придружен со интересот за прекумерната искористливост на ресурсите и поттик за поврат на вложените средства (106, 459). Во САД, Здружението за инфективни болести на Америка (IDSA/Infectious Diseases Society of America) неодамна препорача деескалација на промптно згрижување на сепсата со пакет мерки за пациентите со сепса, без знаци за шокова состојба. Овие препораки имаат за цел редуција на примената на антибиотици, која не е неопходна, подобрување на проценката за бенефитите од пакетите и овозможување на болничкиот персонал да се фокусира на пациентите кои би можеле да имаат потреба од поголемо внимание (405). Меѓутоа, со оглед дека многу од податоците за инциденца доаѓаат од HICs, постои реална загриженост дека оптовареноста со сепса е многу повисока во LMICs, и бланко-

ставот за епидемиологијата на сепсата може да ја засегне правилната алокација на ресурсите, не само регионално, туку, исто така, и меѓу различните субгрупи на пациентите со висок ризик (402).

Од сето наведено, може да се заклучи дека поради тоа што сепсата претставува хетероген синдром без единствена причина, разбирањето на епидемиологијата на сепсата, секогаш ќе претставува предизвик. Очекувањата за следните периоди се континуирано ажурирање на дефинициите, примена на поспецифични биомаркери и препораки за третман на сепса кои ќе овозможат баланс на соодветна идентификација на пациентите и целен третман на глобално ниво (335).

Патобиологија на сепсата

Механизмите што резултираат со развојот на сепсата се многу комплексни и, како што погоре веќе наведовме, не се познати во целина (458). Меѓутоа, утврдено е дека сепсата не е водена единствено од инфламаторниот одговор на домаќинот, туку претставува дисрегулиран одговор на домаќинот со комбинација на про- и антиинфламаторни процеси кои доведуваат до органодисфункција (217). Во тие процеси постојат добро познати учесници, при што улогата на клучен сигнален систем ја вршат цитокините, чиешто значење иницијално било документирано во експерименталните студии во кои во главни црти се потенцира потенцијално леталната улога на тумор некротизирачкиот фактор алфа (TNF- α) (486). Во текот на изминатите неколку години се илустрирани иницијалните настани кои формираат проинфламаторен одговор (16, 524). Проинфламаторната каскада при сепса, се активира и започнува со детектирање на инвадирачкиот патоген и неговото препознавање од страна на имуните клетки на домаќинот, по што продолжува со интеракциите помеѓу нив. Инфективните агенси ослободуваат молекуларни примероци/структури кои се асоцирани со нивната профилна структура. т.е. изглед/калап (лик/модел) – PAMPs/pattern associated molecular patterns, а имуните клетки на домаќинот изразуваат рецептори, екстра (TLR/Toll-like)- и интрацелуларно (NODs/Nod-like-), кои ги препознаваат овие структури. Иmunите клетки на домаќинот ги препознаваат и молекуларните примероци/структури кои се асоцирани со оштетувања на клетките – DAMPs (damage associated molecular patterns) кои ги ослободуваат оштетените клетки на домаќинот. TLR се важни за откривање на патогенот преку препознавање на PAMPs на патогенот, како и на DAMPs од оштетените ендогени клетки. Прекумерната стимулација на TLR може да го прошири инфламаторниот одговор при сепса. NODs ги детектираат патогените што вршат инвазија на цитосол/интрацелуларно, што резултира со формирање на инфламазоми со последователна продукција на инфламаторни цитокини, со што, се промовира/помага инфламаторната состојба со активација на леукоцитите,

комплемент и коагулациони патеки кои водат до ендотелијална, целуларна и кардиоваскуларна дисфункција коишто ја карактеризираат сепсата (134). Иако сепсата, веројатно, најчесто е асоцирана со оваа прекумерна, хиперактивна инфламаторна состојба, системската дисфункција асоцирана со сепса, не може да ѝ се припише само нејзе, туку се сугерираат и оштетувања на нормалните хомеостатски механизми, како на имуниот така и на невроендокриниот систем. Со ова се нарушуваат целуларните енергетски процеси што резултираат со оштетувања на ендотелијалните и епителијалните функции, кои на крајот предизвикуваат дисфункција на ниво на органите (117).

Сепак, мора да се потенцира повратната спрега на активација со затворање на магичниот круг на амплификација на активираните процеси на инфламација, и истовремено да сумираме дека имуните клетки на домаќинот, како резултат на препознавањето на PAMPs и DAMPs, одговараат со ослободување на инфламаторните цитокини (Il-6, TNF- α , Il-12), со што се активираат леукоцитите (неутрофили, моноцити, макрофаги) кои, од своја страна, потоа ослободуваат цитокини (Il-6, TNF- α , Il-1b) и реактивни кислородни видови/специеси (радикали), со кои дополнително се поттикнува и се потенцира инфламаторниот одговор кој може да ги засегне клетките на домаќинот (+DAMPs), како и на инвадирачкиот патоген.

БИОЛОШКИ МАРКЕРИ

Биомаркери за сепса

Со цел подобрување на исходот кај пациентите, авторите на *the Sepsis Six* (103), *NICE guideline/Упатството NG51 (348)* и *2018 Sepsis bundle* публикацијата (409) стојат на ставот дека иницијалниот третман и пристапите за мониторинг треба да започнат и да се комплетираат во временска рамка од еден час, што вообичаено фигуративно се нарекува „златен час“ (175). Поттикнувањето на третманот, вклучително и администрацијата на антибиотиците во текот на првиот час, покажано е дека сигнификантно го редуира морталитетот од сепса, со намалување на преживувањето за средно 7,6 % за секој час задоцнување со отпочнувањето на третманот во текот на следните шест часа (254). Меѓутоа, на површина се појавува проблемот дека дури и во случај кога сепсата е суспектна, во овој момент не постојат целосно валидирани биомаркери кои во текот на овој критичен временски период нудат доволна дијагностичка прецизност за да им помогнат на лекарите (449). Алузијата за примена на биомаркери, прикриено се навестува во дефинициите за сепсата, имено, CRP и прокалцитонинот (PCT) се инфламаторни индикатори/параметри вклучени во критериумите за SIRS од 2001 година (види табела 2). Примената на PCT е опишана во Упатството/*Surviving Sepsis Campaign guidelines* (410), при што се сугерира дека PCT може да се

користи во стратегиите за управување со антимикробните агенсии и за исклучување/прекин на антибиотиците кај пациентите со суспектна сепса кои имаат недоволно индикации за инфекција. Меѓутоа, доказите за примена на PCT, генерално, се со низок квалитет, па според тоа и препораките се слаби. Заклучоците на NICE за примена на PCT се слични (349), но тие ја опишуваат како ветувачка, со финален заклучок дека нема доволно докази да се поддржи неговата рутинска примена во рамките на Националниот здравствен систем на Обединетото Кралство/NHS, па оттука, за валидација на неговата примена за управување со антибиотиците во одделите за згрижување на итни случаи и во средините со критично болни пациенти, се препорачуваат дополнителни научни истражувања.

Можеби единствено дијагностичко тестирање во моментот со потврдена улога во дијагнозата на сепса е идентификацијата на патогенот со крвни култури. Земање на крвни култури препорачуваат сите претходно наведени упатства (гајдлајнси), при што е многу важно тие да се земат пред администрацијата на антибиотици, со оглед дека откако ќе се администрираат тие можат брзо да ги стерилизираат крвните култури (409). Крвните култури се сметаат за златен стандард на тестови за дијагностика на крвно преносливите инфекции (404), и покрај можното одлагање на време до добивањето потврда со позитивен резултат, изразено во часови или почесто денови. Иако со нив можат да се идентификуваат микроорганизмите што се одговорни, и да се насочи соодветна антимикробна терапија подоцна, тие немаат реална улога во иницијалните дијагностички процеси при првата презентација на пациентот во здравствената средина.

Оттука, постои голем интерес за биомаркери кои би можеле да се применат за ефективно поставување на дијагнозата на сепса. Во еден опсежен преглед се идентификувани 3 370 студии во кои е истражувана примената на биомаркери поврзана со сепсата. Идентификувани се вкупно 178 индивидуални биомаркери, од кои 34 специфично за дијагностичка проценка на сепса (377), при што било забележано шаренило од различни пристапи со евалуација на биомаркерите во експериментални или клинички студии, додека во некои студии се користела комбинација од двата пристапа. Во еден понов систематски преглед и метаанализа (296), кои имале за цел идентификација на биомаркерите што се користени за дијагноза на сепса, и посспецифично, за диференцирање помеѓу сепсата и системскиот инфламаторен одговор кој не е индуциран со/од инфекција, идентификувани се вкупно 60 биомаркери, додека анализата е концентрирана врз 7, за кои можело да се најдат доволно податоци за изведување на соодветни статистички анализи (прикажани на следната табела). Било заклучено дека PCT, II-6, пресепсин, липополисахарид-врзувачки протеин и sTREM-1 покажуваат

одреден степен на дијагностичка точност/прецизност, со слични перформанси на пресепсинот и sTREM-1 со тие на PCT. Особено добри биле перформансите на CD64, иако е нотирано дека во студиите во кои е тестиран била користена проточна цитометрија (flow cytometry), што поради потребата за специјализирана лабораториска опрема би можела да ја ограничи нејзината примена. Информациите што се добиени од претходните научни истражувања и метаанализи илустрираат дека полето на научни истражувања на биомаркерите при сепса е многу активно, и притоа, покрај новопојавените, како CD4, пресепсин и sTREM-1, евалуирани се и одредени традиционално користени биомаркери како CRP и PCT.

Табела 6: Резиме за најпроучуваните биомаркери (296)

Биомаркер	Број на студии	Број на пациенти	Дијагностичка точност – (AUC)
Прокалцитонин - PCT	59	7376	0,85
CRP	45	5654	0,77
Il-6	22	3450	0,79
sTREM-1 ¹	8	831	0,85
Пресепсин	9	1510	0,88
Липосахарид врзувачки протеин	5	1136	0,71
CD64	4	558	0,96

¹Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)

За утврдување на тековната ситуација поврзана со научните истражувања за наведените биомаркери, во периодот помеѓу 1 јануари 2015 и 2 декември 2019 година, такво истражување е реализирано со користење на базата на податоци на PubMed, при што се добиени 1 495 резултати, но по проверката на нивната употребливост за поставената цел биле селектирани вкупно 237, односно,

комплетно прегледани 119 трудови во кои специфично била истражувана примената на биомаркери за дијагностика на сепса со вклучени метаанализи и специфични студии, и притоа биле идентификувани вкупно 91 биомаркер (479).

ПРОКАЛЦИТОНИН

Прокалцитонинот во клиничката пракса

Критични елементи за брза дијагностика на сепсата се: клиничката форма/профилот (модел на клинички израз), резултатите од имиџинг техниките за визуализација и биохуморалните маркери за системски инфламаторен одговор, додека идеален стандард за дефинирање претставува дефинитивната изолација на етиолошкиот агенс со позитивна култура и/или молекуларна идентификација (85). За жал, пролонгирањето до добивање на микробиолошките наоди и стапката на лажно негативните резултати, претставуваат голем предизвик (310). Примената на емергентни сурогат-маркери може сигнификантно да ја подобри клиничката пракса, но валидност и клиничка применливост се потврдени само за мал број од нив, покрај тоа што и нивната достапност во клиничката рутина е лимитирана (296). Во тој контекст, посакувани карактеристики на сигурните биомаркери се: дијагностичка точност, едноставност за менаџмент (симплифицираност), прогностичка моќност и способност за предикција и мониторинг на клиничкиот одговор на терапевските интервенции (46), како и поволно финансиско влијание (85). Во услови на сепса, комплексниот имун одговор на домаќинот, активиран од антигените поврзани со патогенот (pathogen-related antigens), ја засилува/зголемува продукцијата и ослободувањето во крвната циркулација на неколку инфламаторни медијатори, вклучително цитокините и вазоактивните молекули, рецепторните биомаркери и коагулационите фактори. Прекурзорите и зрелите продукти на тие медијатори би можеле да се искористат како употребливи/корисни сурогат-маркери за подобрување на дијагностиката и проценка на сериозноста, односно курсот (гравитацијата) на болеста (85). Голем број истражувачи, врз база на соодветни значајни докази, предлагаат дека прокалцитонинот има адекватна моќност за предикција на бактериска етиологија на инфективниот процес. Прокалцитонинот е прекурзор на калцитонин, чијашто продукција се зголемува во текот на инфекцијата поради прекумерна експресија на генот CALC 1. Главната патека за секресија на прокалцитонин (318) е претставена преку невроендокрините клетки на интестиналното и белодробното ткиво во текот на 4 часа, и неговата концентрација при тешка бактериска инфекција може да се зголеми близу 1 000-кратно; базирано врз слични докази, се сугерира можна поврзаност помеѓу концентрациите на прокалцитонин (PCT) во крвта и тежината на болеста. Споредено со Ц-реактивниот протеин, PCT има подобар кинетички профил; побрзо се зголемува, и редукцијата на реналната функција не ја модифицира

сигнификантно концентрацијата во крв. Овие особини го прават PCT идеален маркер, како дијагностички, така и за терапевски и прогностички менаџмент (85).

Прокалцитонинот за дијагноза на бактериска сепса

Поврзаноста на прокалцитонинот и неговите метаболити со бактериските инфекции, иницијално е забележана во студиите реализирани во 1993 година, при што е регистрирано зголемување на концентрациите на прокалцитонин при сепса. Подоцна, овие рани опсервации сугерирале негова можна улога како посочувачки прогностички маркер кој сигнификантно се зголемува при потешките форми на болеста (26, 100, 318). Во текот на следните години, студиите покажале поголема точност со која биле детектирани серумските концентрации на PCT, со што се добиени поточни резултати, додека дебатата за дијагностичката улога на PCT се збогатила особено и со објавувањето на првите проспективни студии (85). Неколку студии резултирале со поволни наоди во прилог на применливоста на прокалцитонинот (3, 12, 20, 28, 37, 41, 47, 54, 60, 78, 111, 129, 188, 303, 330, 355, 417, 488, 517, 522), а особено, меѓу нив, студијата во која се мерени концентрациите на PCT во моментот на прием во болница, кои покажале дека тие се поголеми кај случаите со дијагноза на сепса или синдром на тешка мултиорганска дисфункција поврзана со инфлуенца (517). Меѓутоа, се појавиле и други, исто така проспективни студии (36, 121, 168, 421, 470, 472, 493) со дијаметрално различни, спротивни резултати од претходните, со негативен став кон улогата на PCT како дијагностички маркер. Последниве неколку години, различни автори го споредувале PCT со други, добро познати, воспоставени индикатори на инфламација и инфекција, како: CRP (531) и високо сензитивен CRP (547), пресепсин (531), неутрофил CD64 (389), концентрации на лактати (299), број на леукоцити и неутрофили (192 233), интерлеукин (IL)-6 (326). Поврзаноста помеѓу PCT и маркерите на инфламација, како CRP, е анализирана кај 40 пациенти со системска инфламација комплицирана со мултиорганска слабост во текот на 15 дена (326), при што е најдено дека концентрациите на PCT кај пациентите со фатален исход сигнификантно се зголемиле по четвртиот ден, додека CRP не се разликувал меѓу пациентите што преживеале и тие со фатален исход. Ваквите наоди го поткрепуваат ставот дека одредувањето (мерењето) на концентрациите на PCT во текот на синдромот на мултиорганска дисфункција, подобро го опишува текот на болеста отколку CRP. Дополнителни докази се обезбедени со проспективна кохортна студија на 101 критично болен пациент, во која е компарирана дијагностичката моќност на PCT со други маркери на инфламација, како CRP, IL-6 и концентрација на лактати кај пациентите со сепса (341) при што е најдено дека, споредено со другите варијабли серумските концентрации на прокалцитонин се најефикасен маркер за идентификација на

пациентите со сепса. Освен тоа, најдобра моќност за дијагноза на сепса (сензитивност од 89 % и специфичност од 94 %) покажува граничната (cut-off) вредност од 1 ng/ml. Покрај селекцијата на пациентите со сепса во однос на другите критично болни пациенти, зголемените серумски концентрации на PCT биле предиктивни за лоша прогноза. Слични резултати се добиени во проспективна кохортна студија во која група истражувачи анализираат критично болни пациенти хоспитализирани во медицинско-хируршката единица за интензивно лекување со цел идентификација на модел/примерок на крвни параметри за идентификација на сепсата (347). Прита е најдено дека стандардните крвни параметри (број на крвни клетки и CRP) немаат иста дијагностичка способност како PCT, но и дека граничните (cut-off) вредности на PCT >1 ng/ml имаат најголема дијагностичка и прогностичка точност (75 % дијагностичка точност, 72 % специфичност и 76 % сензитивност).

Кога прокалцитонинот е тестиран во специфични клинички услови, како кај пациентите со вонболничка пневмонија, со цел евалуација на потенцијалните бенефити од дијагностичката брзина и точност и оптимизација на клиничкиот менаџмент на долнореспираторните инфекции, биле добиени спротивставени конфликтни резултати (91, 189, 515), за што се дава релевантено образложение во студија (342) во која се сугерира различното однесување на концентрациите на прокалцитонин во серум помеѓу бактериски и вирусни пневмонии. Имено, во анализа на популација пациенти со суспектна клиничка форма на долнореспираторна инфекција, авторите укажуваат дека прокалцитонинот е дијагностички супериорен во однос на другите маркери во препознавањето на бактериската пневмонија, односно, PCT покажува поголема дијагностичка точност (AUC/area under the curve, 0,88 (0,84 - 0,93)), споредено со високо сензитивен CRP (AUC, 0,76 (0,69 - 0,83); $p < 0,001$) и вкупниот број на леукоцити (AUC, 0,69 (0,62 - 0,77); $p < 0,001$). Освен тоа, повисоки концентрации на PCT се пријавуваат за бактериемија, дури и споредено со концентрациите во крвта на високо сензитивен CRP, број на леукоцити во крв и телесна температура, а во обидите за дефинирање на PCT и како прогностички маркер, најдено е дека тој ги идентификува пациентите со пневмонија со најлош/неповолен клинички тек (342). Дополнителни податоци за дијагностичката точност на PCT и неговата способност за идентификација на пациенти со висок морталитет, се нотираат во студија за дијагностичка и прогностичка применливост на PCT кај пациентите со диспнеа во ургентен оддел (11), а во анализираната популација, која содржела симптоматски пациенти со диспнеа, каде што од вкупно 453, 30 пациенти презентирале клиничка слика компатибилна со изолирана пневмонија (6,6 %) и други 30 (6,6 %) со диспнеа како резултат на клиничката слика компатибилна со егзарцебација на срцевата слабост секундарно на пневмонија, во двете групи пневмонијата била асоцирана со зголемени концентрации на PCT, споредено со другите причини за

диспнеа. Според тоа, PCT овозможува, исто така, и добра дијагностичка способност за диференцирање на пневмонијата од диспнеата која се должи на други причини. Во слично дизајнирана проспективна интернационална студија (306) на 1 641 пациент со диспнеа, во Ургентната единица, се потврдува дека PCT претставува моќна алатка за диференцијална дијагноза на диспнеа, ако се има предвид неговата висока способност за идентификација на пневмонија, а дополнително се наведува и дека алгоритмот за антибиотска терапија водена со PCT може да претставува адекватен избор за оптимизација на нејзината примена, особено кај случаите со дијагностичка несигурност; пред сè кај пациентите со високи ($> 0,21 \text{ ng/ml}$) или ниски ($< 0,05 \text{ ng/ml}$) концентрации на PCT, прогнозата била полоша или подобра, доколку не се ($p = 0,046$) или се ($p = 0,049$) третирани со антибиотици, редоследно. Поврзано со тоа, подобрување на точноста за дијагностицирање и проценка на тежината на вонболничките пневмонии со пристапот со користење на PCT се најдени и во други студии (263, 342, 515), но не и во студија која претставува дел од субанализата поврзана со проспективната мултицентрична студија во која е евалуирана улогата на торакалната СТ во дијагностиката на пневмонија кај популација од 200 пациенти (263).

Почнувајќи од 2006 г, метаанализите во кои се евалуира дијагностичката улога на серумските концентрации на PCT и примената на алгоритмит базирани на PCT- за оптимизација на терапијата кај пациентите со сепса, покажале спротивставени резултати (195, 208, 226, 247, 439, 441, 477, 494; 514, 525). Клучните метаанализи во кои се добиени резултати во прилог на применливоста на PCT како дијагностички маркер (195, 208, 226, 247, 439, 477, 494, 514, 525) се дискутираат подолу.

Метаанализата на голема популација пациенти со сепса со различна тежина со вкупно 1 826 пациенти на интензивна нега или во доминантно хируршки услови и контролна група составена од 1 545 пациенти со синдром на инфламаторен одговор, иако треба да се има предвид дека имunosупримираните и нехируршките пациенти биле исклучени од анализата, статистички поддржува примена на PCT како маркер за сите различни клинички степени на сепса, и тоа повеќе од CRP (494). Во спроведената анализа, во широка корелација отсутствуваат мултипли мешани фактори; особено, недостасува субанализа која би ги земала предвид клиничкиот контекст на пациентот и местото на инфекцијата. Студиите во кои е истражувана примената на стратегии базирани на PCT (195, 247, 439, 525) пријавиле позитивни резултати. Во друга релевантна метаанализа реализирана на популација од 3 244 пациенти од 30 различни клинички студии, авторите сугерираат дека PCT може да има адекватна дијагностичка моќ за сепса, особено кај критично болните пациенти, меѓутоа, за адекватна интерпретација на податоците, фундаментална е коректната клиничка

контекстуализација. Оваа лимитираност есенцијално се должи на хетерогеноста на анализираните студии (514). Во неодамнешна метаанализа (208), улогата на CRP и PCT е компарирана за оптимизација на различните дијагностики на температурата преку анализа на податоците од 17 различни студии. Споредено со групата со температура од непознато потекло, кај пациентите со инфекции, веројатно од бактериска етиологија, најдени се високи вредности на двата маркера, меѓутоа, сензитивноста на PCT била поголема од таа на CRP, сугерирајќи дека тој е посоодветен маркер, што лесно може да се види од ROC-кривите, односно, за PCT таа изнесува 0,82 (95 % CI, 0,78 - 0,86) а за CRP 0,78 (95 % CI, 0,70 - 0,78). Во екстензивна метаанализа на вкупна популација од 6 708 пациенти од 26 различни мултицентрични интернационални студии за евалуација на концентрациите на PCT за мултипли крајни цели, поврзани со присуство на акутни инфекции на дишните патишта, применливоста на PCT е тестирана не само во однос на неговиот дијагностички капацитет, туку особено е истражувано и дали концентрациите на PCT можат да го оптимизираат терапискиот избор, водењето на менаџментот на пациентите во случај на тераписки неуспех, како и идентификацијата на пациентите со поголем ризик за неповолна прогноза (441). Групата пациенти кај која дијагностичкиот и терапискиот менаџмент биле реализирани врз база на концентрациите на PCT, покажала подобра прогноза од контролната група, чијашто патека била спроведена според стандардни протоколи. Примената на PCT како показател/индекс за одредување на времетраењето на антимикробната терапија може, исто така, да овозможи оптимизација на времетраењето (5,7 наспроти 8,1 ден (95 % -2,71 до -2,15), $p < 0,0001$) и со тоа да ги редуцира јатрогените несакани ефекти (16 % наспроти 22 %, приспособен OR/odds ratio 0,68 (95 % CI 0,57 до 0,82), $p < 0,0001$), споредено со контролната група. Меѓутоа, наспроти наведените докази кои ја поддржуваат/фаворизираат улогата на PCT во менаџментот на пациентите со инфективни болести, постојат објавени податоци што одат во дијаметрално различна, односно, спротивна насока (477). Објавените податоци од една група истражувачи (85) резултирала со наод во прилог на отсуство на супериорност на PCT во однос на стандардниот маркер-панел, покажувајќи ниска сензитивност и ниска дијагностичка моќ. Анализата реализирана на голема популација од 18 различни студии, во која од анализата беа исклучени сите пациенти со абдоминална сепса, панкреатитис, менингитис и септичен шок, покажала ниска сензитивност и специфичност, еднаква на 71 % (95 % CI 67 - 76) и AUC/area under the curve од 0,78 (95 % CI 0,73 - 0,83). Во една студија (226) се пријавени инконклузивни резултати.

Антибиотска терапија

Соодветната рационална примена на антибиотици има фундаментално значење за обезбедување на ефикасен третман (287), одбегнување на развој на резистенција на лекови (260) и подобра безбедност за пациентите (151). Постојат докази кои сугерираат на улогата на PCT за целење кон коректна примена на антимикробните средства во клиничката терапија (286) и негова компарација за таа цел со други биомаркери (457). Улогата на серумските концентрации на PCT за мониторирање на компликациите на сепса последните 20-тина години е евалуирана во неколку проспективни студии. Студиите кои поставиле за цел евалуација на поврзаноста помеѓу PCT и менаџментот на антибиотската терапија, треба да одговорат на прашањето дали овој маркер може да укаже/индицира кога да се започне со антибиотската терапија, нејзиното прекинување и, според тоа, нејзиното оптимално времетраење. Во студија спроведена на 165 пациенти хоспитализирани во медицински (нехируршки) услови за вонболнички стекнати инфекции, граничните (cut-off) вредности од 0,4 ng/ml покажале најдобра негативна предиктивна вредност (98,8 %) во однос на стандардните инфламаторни маркери (79, 242, 261, 436).

Во проспективна рандомизирана контролирана студија, реализирана на 27 пациенти хоспитализирани на одделението за хируршка интензивна нега, кај кои антибиотската терапија започнала по добивањето на позитивна култура, а нејзиното прекинување водено со концентрациите на PCT при тешка сепса (353), пристапот воден со PCT, како и во другите студии, овозможил редукација на времетраењето на антибиотската терапија со бенефит поврзан со клиничката безбедност преку оптимизирана примена на терапијата, без сигнификантни разлики во морталитетот. Покрај бенефитите во однос на клиничкиот исход и морталитетот, рационализацијата на примената на антибиотската терапија, исто така покажала позитивно влијание и врз трошоците, изразени преку скратувањето на должината на хоспитализацијата и помалку трошење на фармаколошките ресурси (242).

ПРОКАЛЦИТОНИНОТ И СЕПСАТА

Прогностичко значење на прокалцитонинот при сепса

Потенцијалот на PCT како прогностички маркер, на пр. неговата способност за идентификација на пациентите кои се под ризик за кобен тек на инфективната болест или со клинички профил на релевантна тежина од моментот на нивната презентација во Ургентната тријажна единица, нашироко е анализиран подолго време наназад. Особено, почнувајќи од деведесеттите години, реализирани се различни истражувања поврзани со оваа тема со спротивставени резултати, но

најголемиот број проспективни студии (3, 12, 20, 28, 37, 39, 41, 47, 54, 60, 68, 78, 88, 109, 111, 129, 166, 188, 285, 303, 328, 330, 341, 355, 376, 403, 417, 425, 443, 468, 488, 517, 522, 543) покажале статистички сигнификантна корелација помеѓу серумските концентрации на PCT и тежината на болеста или исходот. Во проспективна студија со анализирани податоци кај 246 пациенти со постхируршки абдоминални инфекции, најдена е поврзаност помеѓу зголемените концентрации на PCT и морталитетот, со статистички сигнификантна разлика на концентрациите на PCT кај пациентите со фатален исход споредено со тие со подобра прогноза ($p < 0,01$) (403). Во една понова, проспективна, опсервациска, кохортна, мултицентрична студија (425), со пристап базиран на PCT, идентификувани се пациенти со полоша прогноза (AUC 0,75), брза клиничка детериорација со потреба за хоспитализација во Единицата за интензивна нега (AUC 0,62) или критична презентација од приемот во Ургентната единица (AUC 0,58), при што на овие резултати не влијаеле други клинички варијабли, вклучително возраста и различни коморбидности.

Анализите направени кај тешките форми на сепса и септичен шок укажуваат дека кинетиката на PCR во текот на првите 72 часа по хоспитализацијата многу повеќе отколку изолираните вредности на PCT кај пациентите при прием, се смета за корисен применлив прогностички маркер (376). Особено, процентуалната промена на концентрациите на PCT помеѓу хоспитализацијата и 72 часа, како и помеѓу 24 часа по хоспитализацијата и следните 72 часа, претставува соодветен индекс за 30-дневен морталитет (376). Овие податоци се потврдуваат и во други студии, во кои, исто така, се укажува дека сериските анализи на концентрациите на PCR и PCR-кинетиката се покорисни во детерминирањето на тежината и прогнозата на болеста (39) од апсолутните вредности на изолираните наоди, како и тоа дека значењето на граничните вредности и рано земениот PCT се со помало значење. Алгоритамот базиран на PCR- предложен во една понова објавена проспективна интервенциона студија на 1 575 критично болни пациенти, примени во Единицата за интензивно лекување и нега (109), нуди конзистентни докази дека клиничкиот менаџмент со мониторинг на вредностите на PCT во текот на престојот се асоцирани со поголема дијагностичка точност и оптимизација во однос на тераписката ефикасност и безбедност, односно, нови докази за употребливоста на PCR во однос на морталитетот споредено со стандардните постапки. Пред сè, ваквиот пристап овозможил рана редукција на антибиотската терапија кај 71 % од пациентите (5 дена (3 - 9) наспроти 7 дена (4 -11)), со последователна (консеквентна) редукција на несаканите ефекти; уште повеќе кога терапијата е насочена кон суспектни случаи со поголема ефикасност и консеквентна редукција на морталитетот по 28 дена и 1 година.

За разлика од погоре наведените, во други проспективни студии се регистрира слаба или сосема отсутна корелација помеѓу серумските концентрации на PCT и прогнозата при сепса.

Метаанализата и прогностичката улога на прокалцитонинот

Во текот на последниве две децении, неколку студии (3, 88, 167, 219, 285, 305, 319, 328, 468, 539, 543) истражувале дали различните концентрациите на PCT се асоцирани со различен mortalitet кај пациентите со сепса. Во расположливите податоци се потенцира дека високите концентрации на PCT се асоцирани со полоша прогноза, со релативен ризик во ранг од 1,38 до 24,62 (85). Особено се потенцира дека промените на PCT со текот на времето се статистички сигнификантно поврзани со mortalitetот (291). Базирано врз овие податоци, во повеќе различни студии (158, 178, 232, 320, 420, 440, 469, 489) на вкупна популација од 868 пациенти е истражуван клиренсот на PCT, при што пациентите со редуциран клиренс на PCT на супсеквентните контроли имале висок ризик за неповолна прогноза, евидентно преку агрегатниот/збирниот релативен ризик за mortalitet од 3,05 (95 % CI, 2,35-3,95). Наведените студии се оптоварени со бројни ограничувања кои не дозволуваат целосно разјаснување на потенцијалот на PCT во функција на прогностички маркер. Прво, точноста на PCT не може да се процени адекватно за предикција на смртниот исход кај пациентите во ургентните единици. Покрај тоа, немањето можност да се спроведе анализа на подгрупи, особено базирано на различни категории за прием или различни места на инфекции, не дава можност за намалување на потенцијалот на PCT во овие различни полиња, и како последен елемент, не се утврдени пресечни (cut-off) вредности. Слични податоци се добиени во една неодамнешна метаанализа реализирана на голема популација од 3 994 пациенти од 23 студии, во којашто високите концентрации на PCT (2,60 (95 % CI, 30) и редуцираниот клиренс на PCT (RR 3,05 (95 % CI, 2,35-3,95) во текот на сепсата, се адекватни маркери за смртен исход/mortalitet од сите причини (291).

Преглед на прогностичко значење на прокалцитонин

Сепсата претставува животозагрозувачка состојба со нерегулиран одговор на домаќинот кон инфекцијата, која настанува кога домаќинот одговара на неа и ги оштетува сопствените органи (458). Таа е главна/водечка детерминанта на mortalitetот во единиците за интензивна нега (ICU/Intensive Care Units). Раната идентификација на пациентите со сепса со неповолен клинички исход претставува константен клинички предизвик за интензивистите. Скоровите за тежина на состојбата, како APACHE II/Acute Physiology and Chronic Health Evaluation и SOFA/Sequential Organ Failure Assessment скор, се валидирани за стратификација на ризикот (177, 241). Со научни студии е утврдено дека крвните биомаркери

обезбедуваат дополнителни информации за прогресија на болеста при сепса (10, 40, 377, 501, 509). За ниту еден единечен биомаркер до денес не е утврдено дека претставува златен стандард при сепса.

Прокалцитонинот, 116 аминокиселински прохормон на регулаторот на метаболизмот на калциум – калцитонин, е нашироко истражуван при инфективните болести. Овој прекурзор на калцитонин го продуцираат С-клетките на тироидната жлезда под контрола на CALC-1/Calcitonin gene-related peptide 1 ген. Во нормални услови, експресијата на овој ген се регистрира во невроендокрините клетки на тироидната жлезда (264), додека при инфекција, се јавува прекумерна експресија на CALC-1 генот, во различни екстратироидни клетки и ткива вклучително бубрезите, црниот дроб, панкреасот, леукоцитите и адипозното/масно ткиво (38). Според тоа, за разлика од калцитонинот, овој прохормон се синтетизира во бројни екстратироидни ткива како одговор на бактерискиот липополисахарид, ендотоксините и цитокините индуцирани од бактериската инфекција како ИЛ-1 и TNF- α (289, 343). Концентрациите на PCT во плазмата се зголемуваат во рамките на 3 часа, достигнуваат максимални вредности/пик помеѓу 6 и 24 часа од почетокот на сепсата, и се намалуваат со контрола на инфекцијата. Дијагностичката улога на PCT при сепса, е евалуирана во бројни студии, додека неговата прогностичка улога кај пациентите со сепса, во лимитирани студии. Во однос на прогностичкото значење на PCT при сепса, во најголемиот број студии се евалуирани ефектите на еднократни концентрации на PCT врз морталитетот на пациентите со сепса (3, 88, 99, 142, 167, 219, 239, 285, 305, 319, 328, 432, 468, 539, 543), додека во помал број студии се евалуирани сериски концентрации на PCT и нивната кинетика врз прогнозата и исходот кај пациентите со сепса во единиците за интензивна нега (ICU) (158, 178, 232, 320, 382, 420, 438, 440, 469, 489).

Во проспективна студија во Финска (232), во текот на 2010 г. се анализирани предиктивните вредности на PCT за преживување кај 242 возрасни пациенти со тешка сепса и септичен шок, при што пациентите со септичен шок имале повисоки концентрации на PCT ($p = 0,02$). Иако концентрациите на PCT помеѓу преживеаните ($p = 0,64$) и лицата со фатален исход ($p = 0,99$) во текот на хоспитализацијата не се разликувале, смртноста била пониска кај пациентите чишто концентрации на PCT се намалиле за $> 50\%$ во текот на 72 часа споредено со тие со помало од 50% намалување ($12,2\%$ наспроти $29,8\%$, $p = 0,007$) по 72 часа. Во наведената студија е заклучено дека концентрациите на PCT се повисоки при потешките форми на сепса, како и дека произразеното намалување на концентрацијата е поважно за преживувањето отколку апсолутните вредности. Позитивна хемокултура била регистрирана кај $28,5\%$ ($n = 69$) од пациентите, а тешка сепса со позитивна хемокултура била асоцирана со

повисоки концентрации на PCT ($p < 0,001$). Во проспективна кохортна студија од 2011 г. во Кина (178) со вклучени 37 пациенти со септичен шок во Единицата за интензивно лекување и нега (ICU) со PCT > 10 ng/ml., анализирани се вредностите на PCT при вклучувањето и 5 дена подоцна, при што е најдено дека кај сите лица што преживеале, концентрациите на PCT се намалиле (средно за 9,73 ng/ml) додека кај тие со фатален исход, истите дури и се зголемиле (средно за 5,95 ng/ml). Сигнификантно намалување на концентрациите на PCT (> 25 %) било регистрирано кај 25 преживевани, но кај ниту еден од 12 пациенти со фатален исход. Кинетиките на PCT и SOFA-скорот меѓусебно корелирале. Авторите заклучиле дека сигнификантното намалување на концентрациите на PCT повеќе отколку самите концентрации на PCT се корисен, а со тоа и применлив индикатор за преживување на пациентите со септичен шок кога концентрациите на PCT се поголеми од 10 ng/ml. Претходно било покажано дека серумските концентрации на PCT се тесно поврзани со тежината на сепсата (60; 303; 544); дека прогностичкото значење на PCT во однос на преживувањето резултира со контроверзии (99, 232, 374, 398, 477, 534) и дека дури и во студиите со позитивен исход, граничните (cut-off) вредности за предикција на исходот се сосема различни кај различни селектирани популации (87, 110, 167, 265, 396, 419). Концентрациите на PCT поголеми од 10 ng/ml, се избрани од причина што тие ја одразуваат состојбата на тешка сепса компатибилна со септичен шок (165, 325, 328, 398) со сензитивност од 100 %. Негативната предиктивна вредност е од 100 %, а негативната стапка за веројатност од 0,0 за синдромот на мултиорганска дисфункција и фатален исход (66), со краткотраен морталитет од 75 % кај возрасните пациенти, со висок ризик за фатален исход (328) во ситуација кога постои висок степен на преклопување, различен ранг и големи интериндивидуални варијации на вредностите на PCT. Поради ова, предиктивната дискриминација на преживувањето од фаталниот исход со помош на апсолутните вредности на PCT кај индивидуалните пациенти во клинички услови е неуспешно (некои пациенти со серумски концентрации на PCT поголеми од 50 ng/ml преживеале, додека други со многу ниски концентрации починале (222). Освен тоа, уште претходно било покажано дека диверзитетот на рангот на концентрациите на PCT е многу поголем кај пациентите со септичен шок отколку кај полесните (помалку тешки) форми на сепса (67, 87, 188, 232); дека кај пациентите со тешка сепса и септичен шок промените на концентрацијата на PCT во динамика нудат поголема веројатност за предикција на исходот (86) и дека сигнификантно намалување на PCT во текот на 4-дневен период е асоцирано со болничко преживување (76). За разлика сето тоа, со концентрациите на PCT, само во текот на првиот ден не можат да се разграничат преживеваните од починатите.

Во проспективна студија (489) во која се евалуирани перформансите на PCT, како процент од базалниот (POB/percentage of baseline) за предикција на болничкото преживување кај 64 пациенти со тешка сепса по оперативна

интервенција, концентрациите на PCT во плазмата се мерени сериски од првиот до 14. ден, паралелно со клиничките податоци до 28. ден. Кај пациентите кои преживеале е регистрирано сигнификантно намалување на PCT од 1. до 14. ден. Авторите сугерираат дека намалувањето на PCT-POB 7. ден во комбинација со Ц-реактивниот протеин (CRP-POB), може да послужи за мониторинг на ефикасноста и како водич за времетраењето на терапијата кај критично болните пациенти.

Во проспективна опсервацииска студија (420) на пациенти со септичен шок и мултиорганска дисфункција во ICU/Единицата за интензивно лекување и нега, серумски концентрации на PCT биле земени во рамките на 12 часа од почетокот на септичниот шок и потоа биле мерени по 24, 48 и 72 часа. Клиренсот на PCT (PCT-c) е калкулиран како иницијален PCT минус PCT во супсеквентните часови, поделено со иницијалниот PCT, и потоа помножено со 100. Најдено е дека клиренсот на PCT е поголем кај пациентите што преживеале отколку кај тие со фатален исход, со сигнификантна разлика по 24 (73,9 (56,4 - 83,8) % наспроти 22,7 (-331 - 58,4); $p < 0,05$) и 48 (81,6 (71,6 - 91,3) % наспроти -7,29 (-108,2 -82,3); $p < 0,05$) часа. Клиренсот на PCT се зголемил во текот на развојот на септичен шок и на синдромот на мултиоргански нарушувања кај пациентите што преживеале, а се намалил кај тие со фатален исход. AUROC за PCT-клиренсот по 24 часа изнесувал 0,74 (95 % CI, 0,54 - 0,95, $p < 0,05$), а по 48 часа 0,86 (95 % CI, 0,69 - 1,0, $p < 0,05$). Заклучено е дека морталитетот во ICU е асоциран со одржувањето на високи концентрации на прокалцитонин, при што се сугерира дека прокалцитонин клиренсот, 48. час може да претставува корисен прогностички биомаркер.

Кај 88 пациенти со септичен шок примени во ICU/Единицата за интензивно лекување и нега во терциерна болничка институција во Шпанија е најдено дека концентрациите на PCT при прием не се разликувале помеѓу лицата со фатален исход и тие што преживеале ($p = 0,6$) (469). Концентрациите на PCT биле земени при прием во ICU и по 72 часа. Пациентите со растечки вредности на PCT имале повисок болнички морталитет од тие кај кои концентрациите се намалувале (58,8 % наспроти 15,4 %, $p < 0,01$). Најдобар AUC за прогноза (0,79) е најден за PCT клиренс ((иницијален PCT минус финален PCT):(иницијален PCT)) x 100. PCT клиренс ≥ 70 % покажува сензитивност за преживување од 94,7 % и специфичност од 53 %. Споредено со поединечните, сериските мерења на PCT имале поголемо предиктивно значење за прогноза кај пациентите со септичен шок.

Во ретроспективна анализа (440) на возрасни пациенти со сепса во единиците за згрижување на критично болни во две независни институции во САД во 2013 г., кохортите биле искористени за добивање/изведување или валидација за проучување на асоцираноста на промените на PCT во текот на првите 72 часа критично згрижување со морталитетот. Авторите нашле дека промените на PCT се силно асоцирани со ICU и болничкиот морталитет, независно од клиничките

скорови за ризик. При намалување на PCT за најмалку 80 %, негативната предиктивна вредност за ICU/болничкиот морталитет изнесува 90 % /90 % во деривационата кохорта и 91 %/79 % во валидационата кохорта. Заклучено е дека PCT кинетиката во текот на првите 72 часа од критичното згрижување обезбедува прогностичка информација за ICU и болнички морталитет кај пациентите со потврдена или веројатна сепса независно од клиничките скорови за тежина.

Прогностичкото значење на динамичните промени на PCT кај пациентите со сепса се евалуирани во 2014 г. (320) во проспективна опсервациска студија во ICU за возрасни. Концентрациите на PCT се одредувани еднаш дневно во текот на три дена. Четириесет и осумчасовниот клиренс на PCT (PCTc-48) е дефиниран како POB PCT минус 48-часовен PCT над базалниот PCT. Концентрациите на PCT во текот на првиот ден биле асоцирани со дијагнозата на сепса, но не биле предиктивни за морталитетот. Кај пациентите со сепса, PCTc-48 бил асоциран со предикција за преживување (AUC 0,69 (95 % CI: 0,53 - 0,84)). Пациентите со PCTc-48 > 30 % биле независно асоцирани со преживувањето (HR/Hazard ratio 2,90 (95 % CI: 1,22-6,90)).

За проценка на прогностичкото значење на сериските мерења на PCT во однос на болничкиот морталитет и одредување дали нивното додавање на скоровите за тежина (APACHE II и SOFA) може да ја подобри прогностичката точност, во ICU на универзитетска болница, во едноцентрична проспективна опсервациска студија (158) во 2015 г. се анализирани 100 пациенти со тешка сепса и септичен шок. Мерењата се реализирани при приемот и по 48 часа. Најдобриот AUC за предикција на болнички морталитет кореспондирал со APACHE II при приемот и SOFA по 48 часа (AUC ROC: 0,75 за двата). Клиренсот на PCT бил поголем меѓу преживеаните (AUC ROC: 0,66). Комбинациите на скоровите на тежина со клиренсот на PCT не резултирале со супериорен AUC. Авторите заклучиле дека концентрациите на PCT при приемот немаат прогностичко значење, но клиренсот на PCT е предиктивен за болничката смртност.

Во проспективна опсервациска студија (382) на 171 возрасен пациент со тешка сепса и септичен шок, примени во ICU на терциерна институција во Индија во 2015 г. концентрациите на PCT биле мерени/одредувани при прием (D0) и по 72-96 часа (D4). Промените на вредностите на PCT од D0 до D4 корелирале со примарниот исход, 28-дневниот морталитет. Компаративната статистика на процентуалната промена на PCT од D0 до D4 за предикција на преживувањето изнесувала 0,73 (95 % CI: 0,65 - 0,82) споредено со 0,78 (95 % CI: 0,71 - 0,86) за промените на SOFA-скор. Намалувањето на вредностите на PCT за 75 % резултирале со 47 % сензитивност и 93 % специфичност за предикција на преживувањето 28. ден, а 50 % намалување со 68 % сензитивност и 64 %

специфичност. Меѓу пациентите со апсолутното намалување на PCT > 1 ng/ml, 70 % намалување предвидело преживување со 75 % сензитивност и 64 % специфичност. Било заклучено дека кај критично болните пациенти со тешка сепса/септичен шок, промените (намалување) на PCT се асоцирани со поволен исход, а нон-клиренсот со најлош исход.

Во проспективна мултицентрична опсервациска клиничка студија на голема популација регрутирани пациенти ширум САД (438) во 2017 г. е утврдено дека неможноста да се намали концентрацијата на PCT за повеќе од 80 % помеѓу базалните и вредностите четвртиот ден е асоцирана со зголемен 28-дневен mortalitet од сите причини. Вредностите на PCT биле мерени секојдневно во текот на првите пет дена. Дваесет и осумдневниот mortalitet од сите причини бил двојно поголем кога PCT не се намалил за повеќе од 80 % од базалниот до четвртиот ден (20 % наспроти 10 %, $p = 0,001$).

Во систематски преглед и метаанализа (371) во 2020 г. во кои главно се потенцирани погоре посочените студии, евалуирана е прогностичката применливост на серискиот клиренс на PCT, при што како предиктор на mortalitetот кај пациентите со сепса се појавува PCT нон-клиренс. Заклучено е дека сериските мерења на PCT се корисна алатка за прогноза кај пациентите во ICU, и дека PCT нон-клиренс е важен предиктор на mortalitetот кај критично болните пациенти со сепса во ICU/единиците за интензивно лекување и нега. Покрај тоа што претставува важен дијагностички маркер за сепса, PCT има и прогностички импликации, што може да се види од погоре наведените студии, најмалку само за пациентите во ICU, тој корелира со сепсата и нејзината тежина и овозможува предикција на mortalitetот кај критично болните пациенти во ICU. Во поново време, тестирања за PCT се одобрени и за водење (како водич) на примената на антибиотската терапија при акутни респираторни болести и сепса (371). PCT има клучна улога во програмите за управување со антибиотици. Во неодамнешен консензус документ (437), утврдениот алгоритам на PCT е прочистен, рафиниран со инкорпорирање на тежината на болеста, со што е симплифициран пристапот за постапувања, ако се имаат предвид различните гранични (cut off) вредности за прекин (исклучување) на антибиотската примена кај пациентите во единиците за прва консултација на итни случаи, оддели и ICU. Понуден е алгоритам за примена на PCT во три широки категории, на пр. за пациенти со лесна форма на болест надвор од ICU, пациенти со умерено/средно тешка форма на болест надвор од ICU и пациенти со тешка форма на болест во ICU. За дефинирање на оптималните гранични (cut off) вредности за PCT нон-клиренс со респект кон неговите други различни прогностички импликации, потребни се дополнителни проспективни студии. Корелацијата на PCT нон-

клиренс, покрај клиничките параметри и слабоста или инсуфициенцијата на органите, може да биде водич за тераписките интервенции.

НАРУШУВАЊА ПРИ СЕПСАТА ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ПРОУЧУВАЊЕ

Хематолошкиот систем како маркер на органодисфункцијата при сепса

Треба да се потенцира дека сепсата со акутна органодисфункција е резултат на системски проинфламаторен и прокоагулантен одговор на инфекцијата, и дека органодисфункцијата кај пациентите со сепса е асоцирана со зголемен морталитет. За разлика од најголемиот број органи кои имаат анатомски граници и носат унифицирани функции, хематолошкиот систем е слабо ограничен и врши неколку функции што не се поврзани. Клеточните елементи, вклучително леукоцити, еритроцити и тромбоцити, потекнуват од коскената срцевина и системски се дисеминираат, а во некои случаи и во локални ткива, лимфни јазли или лиен, додека антикоагулантните и прокоагулантните протеини се синтетизираат и се ослободуваат од црниот дроб, ендотелиумот и циркулирачките клетки (7). Хематолошки промени се присутни кај речиси сите пациенти со тешка форма на сепса, а најчести нарушувања се леукоцитоза, анемија, тромбоцитопенија и активација на коагулационата каскада (7). Сепсата и нејзините секвели претставуваат континуум на клиничкиот и патолошкиот израз на тежина. Континуумот на сепса има дефинирачки фази кои ги карактеризираат популациите под ризик за морбидитет и морталитет. Најважна детерминанта на морталитетот не е патогенот, туку степенот и природата на одговорот на домаќинот. Развојот на синдромот на мултиорганска дисфункција при сепса претставува екстрем во спектарот, и е асоциран со висок ризик за фатален исход (311; 312).

Хематолошки промени при сепса – адаптација наспроти дисфункција

Дистинкцијата помеѓу адаптацијата и дисфункцијата е хипотетичка, за која важен предизвик претставува развојот на дијагностички алатки за дефинирање на граничните вредности во чии рамки одговорот на домаќинот станува дисфункционален (7).

Одговорот на домаќинот има две компоненти, неспецифичен природен/вроден и специфичен или стекнат имун одговор. Вродениот имун одговор (одговор на акутната фаза) е високо еволуционо стабилен/непроменлив механизам кој служи за борба против патогените, минимизирање на ткивните оштетувања, помагање на опоравувањето на домаќинот и приспособување на стадиумот за стекнат имун одговор (155, 360). Најважни клеточни и солубилни

ефектори се моноцитите/макрофагите и активираниот комплемент, редоследно, додека примарни комуникатори се цитокините интерлеукин 1, интерлеукин 6 и тумор некротизирачкиот фактор алфа. Во нормални услови, природниот имун одговор го штити домаќинот од патогените и води до целосно опоравување. Меѓутоа, природниот имун одговор може да го вклучи и неговиот домаќин, што доведува до изразит морбидитет и морталитет. Прашање за разгледување/дебати претставува степенот, односно екстензитетот на физиолошките алтерации на одговорот на природниот имунитет во даден момент од континуумот на сепсата, адаптивен или штетен за пациентите со сепса. Ова прашање е особено важно поради тоа што со терапевска модулација на адаптивниот одговор можат да се предизвикаат несакани/штетни ефекти за пациентите. Теоретските предности и недостатоци на хематолошките промени при сепса, се претставени табеларно, подолу.

Промени/алтерации на леукоцитите при сепса

Кај пациентите со сепса, бројот на леукоцитите е обично зголемен (леукоцитоза). Ваквата опсервација е поткрепена на животински модел на сепса, при што администрацијата на ендотоксин резултира со потенцирана леукоцитоза (483). Во леукоцитната формула (диференцијално), типично се регистрира зголемен број на неутрофили (неутрофилија) (545). Понекогаш, степенот на леукоцитоза може да биде екстреман, при што бројот на леукоцити изнесува и над $50 \times 10^9/L$ (леукемоидна реакција). Во некои случаи, сепсата е асоцирана со неутропенија, особено кај педијатриската популација, па во тој контекст е најдено дека 38 % од пациентите со сепса во неонатална возраст имаат неутропенија и дека нејзиното времетраење кај тие пациенти во 75 % изнесува пократко од 24 часа (154). Неколку механизми придонесуваат за неутрофилијата, вклучително демаргинизацијата, зголеменото ослободување од коскената срцевина и зголемената продукција на неутрофили. Мобилизацијата на резервите од коскената срцевина може, исто така, да резултира со ослободување на зголемен број стапчести форми (bands) и/или порани миелоидни форми во периферната крв (поместување во лево). Неутропенија може да настане поради исцрпување на прогениторите во коскената срцевина, прекин на матурацијата во засегнатата гранулоцитна линија или нарушен баланс помеѓу екстравазацијата и продукцијата (394, 455). Развојот на неутропенија е асоциран со лоша прогноза (162). Сепсата е исто така асоцирана и со активација на циркулирачките моноцити и неутрофили (5, 253, 332, 463). Активацијата на еден или на двата од наведените типови клетки резултира со ослободување на голем број инфламаторни медијатори, зголемена експресија на ткивниот фактор, засилени интеракции со ендотелиумот и/или промени во биомеханичките својства (63). При сепсата можат да бидат редуцирани различни неутрофилни функции, вклучително хемотаксата,

фагоцитозата и продукцијата на реактивни кислородни специеси (212). Зголемената продукција и активацијата на циркулирачките неутрофили и/или моноцити се важни компоненти на одговорот на домаќинот на инфекцијата. Меѓутоа, треба да се има предвид дека ексцесивните или одржливите промени во бројот или функцијата на леукоцитите можат да бидат штетни за пациентот. На пример, неутропенијата го зголемува ризикот за фатален исход од сепса, а леукемоидната реакција може да го зголеми вискозитетот на крвта. Покрај тоа, ексцесивното ослободување на цитокини од циркулирачките моноцити или реактивните кислородни специеси од неутрофилите придонесуваат, исто така за патофизиологијата на тешките форми на сепса (157, 191, 218, 497). Леукоцитозата или леукопенијата се дијагностицира врз база на вкупниот број клетки во крвта. Со инспекција на периферниот крвен брис можат да се најдат токсични гранулации, вакуолизација и/или присуство на Dohle bodies (телца) во полиморфонуклерните клетки. Леукоцитозата и поместувањето во лево асоцирани со леукемоидна реакција можат да наликуваат на промените при хронична миелогена леукемија.

Табела 7: Хематолошки промени при сепса

	Адаптација	Дисфункција	Често	Ретко
Леукоцити	Зголемен број и функција Антимикробна	Ексцесивно зголемен број - (леукемоидна реакција) Хипервискозитет Неутропенија	Број на Ле. Диференцијална – поместување/лево Периферен брис – Dohle телца и Токсична гранулација	Функционален есеј на Ле.
Еритроцити	Анемија Редуциран вискозитет ↓Тр.ендотелиј. интеракции	Анемија ↓ капацитет за носење O ₂ ↓ Тр. функција Намалена деформабилност ↑ вискозност	Нтс. хемоглобин Ретикулоцити Периферен брис Феритин Железо Fe-врзув. капацитет	Ер. вискозитет Еритропоетин – Концентр.
Тромбоцити	Тромбоцитоза ↑ поле на мембран. површина	Тромбоцитопенија Крвавење Ексцесивна Тр. активација	Број на Тр. Периферен брис Групирање	Антиген-спец. Авто- антитела

	Тр. активација Проинфламаторно/ коагулант. Формирање микропартикли Проинфламаторно/ коагулант.	Проинфламаторно/коагулант Формирање микропартикли Проинфламаторно/коагулант	–(pseudo) Шистоцити/DIC	Маркери за активација на површината на клетката
АК*	Тромбин – генерирање Фибрин – формирање Проинфламаторно Тр. активација Фибрин – генерирање <i>Walling off</i> инфекција Рани заздравување	Намален Ц-протеин Проинфламаторно/коагулант Консумптивна коагулопатија Крвањење Екседивно генерирање на: тромбин и фибрин	D-dimer Протромбин. време Активирано парцијално тромбоплас- тинско време Фибриноген	Ц-протеин конц Антитромбин III Концентр. Активац. маркери (пр. тромбин/ан- титромбин, протромб. Фрагмент. F1+2)

АК* активација на коагулација

Промени/алтерации на еритроцитите при сепса

Деформибилност на еритроцитите. Сепса-индуцираните промени во механичките и мембранските својства на еритроцитите доведуваат до намалена деформибилност (31, 33, 259). Механизмот не е познат, но може да вклучи мембраниски оштетувања од страна на реактивните кислородни специеси кои потекнуваат од циркулирачките леукоцити и исхемичните ткива (384; 484). Еритроцитната деформибилност е важна детерминанта на крвниот проток, особено во микроциркулацијата (290; 456). Намалената деформибилност резултира со зголемено време на транзит и редуциран проток. Овие промени можат негативно да влијаат врз испораката на кислород во ткивата и да придонесат за органодисфункција.

Еритроцитна агрегација. Сепсата е исто така асоцирана со агрегација на еритроцитите (32). Важноста на овој феномен во посредувањето на фенотипот на

сепсата не е позната. Една од манифестациите на овој процес може да биде зголемената седиментација на еритроцитите.

Слободен хемоглобин. Кога сепсата е асоцирана со зголемена деструкција на еритроцитите, во циркулацијата може да се ослободи слободен хемоглобин. На експериментален модел е покажано дека слободниот хемоглобин го зголемува леталитетот во текот на ендотоксемија, преку механизам кој вклучува сензитизација на тумор некротизирачкиот фактор алфа продуцирачки моноцити и макрофаги (467). Како дел од одговорот на акутната фаза, концентрациите на хаптоглобин се зголемени. Хаптоглобинот го врзува слободниот хемоглобин, со што го штити домаќинот од штетните ефекти на слободниот хемоглобин.

Анемија. Анемијата е честа појава кај критично болните пациенти со или без сепса. Во студија за хоспитализации во Единицата за интензивно лекување и нега од која биле исклучени пациентите со терминален стадиум на ренална слабост и примарна хематолошка болест, концентрациите на хемоглобин во моментот на хоспитализацијата во ICU изнесувале средно 12,1 g/dL, и вкупно 77 % од пациентите во текот на престојот имале анемија (513). Во една друга студија за приеми во ICU, средните концентрации на хемоглобин кај пациентите примени во ICU изнесувале 11,3 g/dL, при што 29 % имале концентрации на хемоглобин пониски од 10 g/dL (504). Влијанието на анемијата се рефлектира во високите потреби/побарувања за трансфузии кај оваа популација пациенти. Кај пациентите со тешки форми на сепса има многу причини за анемија. Губиток на крвта настанува преку повторувани флеботомии, преку гастроинтестиналниот тракт или поради хируршки процедури. Пациентите со тешки форми на сепса, исто така развиваат анемија и поради инфламација. Некогаш познат под погрешно име, како „анемија на хронична болест“, овој синдром може да се сретне во текот на неколку дена по иницијалниот инсулт (357). Патофизиологијата на анемијата при инфламација е комплексна и вклучува редуцирана продукција на еритропоетин, нарушен одговор на коскената срцевина на еритропоетин и намалено преживување на еритроцитите (123, 139, 221, 229, 248, 249, 251, 324, 415, 499). Анемијата при инфламација е типично лесна, со концентрации на хемоглобинот кои ретко се намалуваат под 8 g/dL. Пациентите, исто така, можат да имаат хронична анемија секундарно, поради болестите како канцер, црнодробна болест или бубрежни нарушувања. Покрај преегзистентната медицинска состојба и новонастанатата мултиорганска дисфункција, особено од хепатален или ренален систем, може да придонесе за влошување на анемијата додека пациентот престојува во ICU. Други контрибутивни фактори се дисеминирана интраваскуларна коагулација (DIC), - хемолиза асоцирана со патоген, хипоадrenalизам и нутрициони дефиценции (34, 64, 414). Бактериите за својот

раст имаат потреба од железо. Неколку студии покажале поврзаност помеѓу железото и инфекциите (144, 229). Човекот домаќин секвестрира железо како компонента на неспецифичниот имунитет. Секако дека ниските концентрации на серумско железо, асоцирани со сепсата, можат да штитат од железокатализирано кислородно оштетување на клетките (29, 30). Еритроцитите, исто така, имаат потреба од железо за раст и матурација/созревање. Оттука, анемијата при акутна инфекција може да претставува колатерална штета во текот на обидите на домаќинот за изгладнување на патогенот со железо. Најважен ризик, кој е асоциран со анемијата, претставува редуцијата на капацитетот на крвта за пренесување на кислородот. Иако овие промени се обично компензирани со зголемување на срцевиот индекс и екстракција на кислородот, тие длабоко можат да ги засегнат пациентите со коронарна срцева болест. Следен потенцијален несакан ефект на анемијата е нејзиниот ефект врз функцијата на тромбоцитите (13, 196, 536). Генерално, вредноста на хематокритот инверзно корелира со времето на крвавењето. Меѓутоа, најголемиот број студии се реализирани кај пациентите со ренална слабост, па екстензитетот до кој анемијата кај пациентите со тешки форми на сепса ја засега тенденцијата за крвавење е помалку јасна (520). Големо внимание привлекува можноста дека анемијата при инфламација може да има адаптивна улога преку ограничување на интеракциите помеѓу тромбоцитите и сидовите на крвните садови, со што би ги ослабеле (атенуирале) интеракциите помеѓу тромбоцитите и ендотелијалните клетки и преку компензирање на тенденцијата за развој на тромботична активација и тромбцитопенија. Покрај тоа, редуцираните концентрации на хемоглобин би се очекувало да ги компензираат штетните ефекти на ослабениот еритроцитен деформабилитет, агрегацијата на еритроцитите и зголемениот плазма фибриноген врз крвната вискозност.

Анемија се дијагностицира кога хематокритот или концентрациите на хемоглобин се намалуваат 2 SD под средните вредности. Од наведените варијабли, хемоглобинот е преферентен маркер поради тоа што тој директно корелира со капацитетот на крвта за носење на кислород. Кај пациентите со преогзистентна анемија, еритроцитните индекси можат да бидат од помош за стеснување на дијагнозата. Зголемениот MCV (mean corpuscular volume/среден корпускуларен волумен) може да рефлектира зголемени ретикулоцити (поради крвавење или хемолиза), црнодробна болест, алкохолна токсичност, хемотерапија, ХИВ-инфекција или витамин B₁₂/фолат дефициенција. Намалениот MCV индицира дијагноза на дефицит на железо во основата, таласемија, сидеробластна анемија или хронична инфламаторна болест. Еритроцитните индекси ретко помагаат во дијагностиката на пациентите кои ќе развијат де ново анемија во ICU. На пример, како резултат на супресија на коскената срцевина, ретикулоцитоза и зголемен MCV карактеристичен за акутно крвавење или

хемолиза се често отсутни кај пациентите со тешки форми на сепса. Пациентите со сепса често развиваат маркери за анемија при инфламација, вклучително намалени серумско железо и сатурација на трансферин, нормален или редуциран капацитет за врзување на железо и зголемен феритин (513). Концентрациите на еритропоетин, иако несоодветно ниски за концентрациите на хемоглобин, кај овие пациенти не се мерат рутински.

Придонесот на анемијата за морбидитетот и морталитетот кај пациентите со тешки форми на сепса, не е познат. Иако е покажано дека здравите лица толерираат тешка изоволемична анемија, ваквата опсервација не може едноставно да се екстраполира кај пациентите со тешки форми на сепса. Способноста пациентот да толерира анемија, повеќе зависи од капацитетот за компензирање со зголемен срцев/кардијален индекс, зголемена екстракција на кислород и, веројатно, поместување на кривата за кислородна дисоцијација кон десно. Кој било процес на болест, што интерферира со наведените компензаторни механизми (на пр. конгестивна срцева слабост) веројатно ќе го редуцира нивото на толеранција на кој било степен на анемија.

Промени/алтерации на тромбоцитите при сепса

Тромбоцитна функција. Тромбоцитите се активирани во текот на сепсата (160, 426). Активираните тромбоцити агрегираат, создаваат фосфолипид богата површина за коагулациони комплекси, ослободуваат проинфламаторни медијатори и вршат интеракција со леукоцитите и ендотелијалните клетки (160). Освен тоа, тромбоцитите можат да генерираат микропарткли богати со прокагуланти, кои придонесуваат за протромбинската состојба (352, 356).

Тромбоцитопенија. Одговорот на акутната фаза често се карактеризира со зголемен број на тромбоцити (тромбоцитоза) (62, 174). Меѓутоа, пациентите кои се примаат во ICU, со или без сепса, во основа, почесто се дијагностицираат со намален број на тромбоцити. Тромбоцитопенија се регистрира кај околу 20 % хоспитализираните во медицинската и кај 35 % во хируршката ICU (9, 35, 464, 465). Сепсата претставува јасен фактор на ризик за тромбоцитопенија, со проценета инциденца од 35 до 59 % (58, 538). Покрај тоа, помеѓу степенот на тежината на сепса и бројот на тромбоцитите постои инверзна (обратнопропорционална) поврзаност (322).

Пациентите со сепса можат да развијат де ново EDTA-зависни антитела, што предизвикува групирање на тромбоцитите во тест тубата, со последична псевдотромбоцитопенија (336). Како генерално правило, вистинска тромбоцитопенија настанува поради намалена продукција, зголемена деструкција и/или секвестрација на тромбоцитите (6). При сепса, примарна причина за

тромбоцитопенија е неимуната деструкција на тромбоцитите. На животински модел на сепса е покажано дека тромбоцитите атхерираат на активираниот ендотелиум во органи и места како белите дробови, црниот дроб и ретината (126, 235, 451, 452, 453, 482, 490). Откако ќе се активираат, тромбоцитите можат да се уништат и/или да спречат за враќање во циркулацијата. Дополнително, тромбоцитите агрегираат како одговор на бактерискиот липополисахарид и инфламаторните медијатори, ефект којшто се засилува преку интеракциите тромбоцити-леукоцити (427). Во проспективна студија на критично болни пациенти со тромбоцитопенија, само 34 % имале дијагноза на DIC (464). Секундарната консумпциона тромбоцитопенија и DIC претставуваат екстрем во континуумот на хемостатските абнормалности кај пациентите со сепса. Иmunите механизми можат да придонесат за сепса-индуцираната тромбоцитопенија. Неспецифични тромбоцит-асоцирани антитела можат да се детектираат кај околу 30 % од пациентите во ICU (464). Кај тие пациенти, непатогените ИгГ, веројатно се врзуваат за бактериски продукти на површината на тромбоцитите, на алтерирани тромбоцитни површини или како имуни комплекси. Една подгрупа на пациенти со тромбоцит-асоцирани антитела имаат антитела насочени кон (против) гликопротеинот IIb/IIIa (464). Овие антитела се имплицирани во патогенезата на имуната тромбоцитопенична пурпура и, иако сè уште не е потврдено, можат да имаат улога во посредувањето на сепса-индуцираната тромбоцитопенија. Хематофагоцитоза во коскената срцевина е чест наод кај пациентите со сепса и тромбоцитопенија (149, 466). Степенот до кој овој патолошки процес е причина или едноставно маркер за тромбоцитопенија поврзана со сепса, засега останува нејасен. Коскената срцевина на пациентите со сепса кои имаат тромбоцитопенија, ретко покажуваат хипоцелуларност со редуциран број на мегакариоцити (465). Покрај механизмите што се поврзани со сепсата, кај критично болните пациенти треба да се имаат предвид и другите причини за тромбоцитопенијата. На пример, тромбоцитопенијата може да настане како компликација на хепаринската терапија (6, 518). Другите причини за тромбоцитопенија индуцирана со лекови се ретки во услови на ICU. Дилуциона тромбоцитопенија може да настане кај пациентите со траума или кај оние кај коишто се изведени комплицирани хируршки интервенции (93). Акутна фолатна дефициенција е опишана кај пациенти примени во ICU (161). Преегзистентната болест во основата, вклучително канцер и имуна тромбоцитопенична пурпура, можат, исто така, да придонесат за нискиот број тромбоцити. Ако се земат предвид инверзната (обратнопропорционална) корелација помеѓу бројот на тромбоцитите и морталитетот и претпоставената асоцијација на тромбоцитната активација со ткивните оштетувања и органодисфункцијата, развојот на тромбоцитопенија кај пациентите со сепса најдобро се опишува како маладаптивен (160).

Тромбоцитопенијата е честа причина за кржавења кај пациенти во ICU средини (500). Пациентите со тромбоцитопенија можат да имаат петехии, пурпура, модрици или кржавења. Тромбоцитопенијата се дијагностицира врз база на вкупниот број крвни клетки. Периферниот брис може да покаже групирање на тромбоцитите. Во тој случај, бројот на тромбоцитите во крвта, повторно треба да се премери во епруветка која не содржи EDTA. Доколку тромбоцитопенијата е асоцирана со консумптивна коагулопатија, DIC-скринингот може да биде абнормален, а периферниот брис може да покаже шистоцити. Иако пациентите со сепса можат да имаат зголемени вредности на тромбоцит-асоциран ИгГ, тие тестирања даваат неспецифични резултати и не помагаат за водење на терапијата.

Тромбоцитопенијата е предиктор за морталитет кај пациентите во ICU и кај пациентите со тешки форми на сепса (58, 500). Степенот и времетраењето на тромбоцитопенијата, како и нето промените во бројот на тромбоцитите, се важни детерминанти за преживувањето (9, 315, 500). Интересно, откако бројот на тромбоцитите ќе се намали на вредности пониски од $100 \times 10^9/L$, морталитетот продолжува да расте, додека ризикот за крвање не се зголемува.

Коагулациони нарушувања при сепса

Поранешните проучувања покажале дека коагулациониот систем е активиран кај голем број пациенти со тешки форми на сепса. На пример, кај речиси сите пациенти со тешка форма на сепса се покачени Д-димерите, додека концентрациите на Ц-протеинот се намалени во дури 90 % од тие пациенти (43, 538). Стекнатата антитромбин III (АТIII) дефициенција е исто така честа појава во услови на сепса, при што кај повеќе од половина од пациентите нивните концентрации биле пониски од 60 % (519, 523). Иако работните дефиниции во различни студии се мошне варијабилни, се проценува дека DIC се јавува кај 15 - 30 % од пациентите со тешка форма на сепса и септичен шок (2, 90, 118, 125, 145, 359).

Хемостазата претставува баланс помеѓу анти- и прокоагулантните сили (8, 498). При сепса, коагулационата каскада се иницира преку хиперрегулација на ткивниот фактор врз циркулирачките моноцити (373), ткивните макрофаги и, можно, субсет на ендотелијални клетки. Истовремено, сепсата атенуира многу од природните антикоагулантни механизми. На пример, циркулирачките концентрации на Ц-протеинот и АТIII се редуцирани, и фибринолитичната патека е супримирана (375, 471). Покрај тоа, сепса-посредуваната хипорегулација на тромбомодулин на површината на ендотелијалните клетки може да ја наруши активацијата на Ц-протеинот (141). Заедно, овие промени дополнително насочуваат балансот кон прокоагулантната страна, што резултира со генерирање

на тромбин, депозиција на фибрин и консумпција на коагулациониот фактор. DIC претставува екстрем во патофизиолошкиот континуум. Покрај овие системски ефекти, сепсата, исто така, резултира и со локална активација на ендотелиумот преку ослободување на неколку инфламаторни медијатори. Откако ќе се активира, ендотелиумот манифестира прокоагулантен фенотип. Природата и степенот на ваквиот одговор е различен на различни места од васкуларното стебло (8, 176, 416). Други фактори што можат да придонесат за крвавења асоцирани со сепса се: дефицит на витамин К, дисфункција на црниот дроб и третман со хепарин (73).

Локалната активација на коагулациониот систем кај пациентите со сепса е интегрална компонента на природниот/вроден имун одговор и може да игра заштитна улога во ограничувањето на инфекцијата (360). Меѓутоа, кај пациентите со тешка форма на сепса, системската активација на коагулацијата е штетна и е асоцирана со зголемен морталитет.

Тешките форми на сепса, ценето според доказите за локални или дифузни микроваскуларни тромби, обично, се асоцирани со чиста прокоагулантна состојба. Овие промени понекогаш се манифестираат со кожни лезии, како на пример при *purpura fulminans*. Почесто, коагулационата каскада врши интеракции со инфламаторната патека при што индуцира активација на ендотелиалните клетки и секундарна дисфункција на внатрешните органи, вклучително на црниот дроб, бубрезите, белите дробови и мозокот. Пациентите се под ризик за крвавење кога консумпцијата на коагулационите фактори е поголема од продукцијата (269, 270). Крвавења се јавуваат почесто кога коагулопатијата егзацерира поради конкомитантна тромбоцитопенија, црнодробна болест, примена на хепарин и инвазивни процедури. Во големи проспективни студии, преваленцијата на сериозни/тешки крвавења кај пациентите со тешки форми на сепса варира помеѓу 2 % и 6 % (43, 519). Најсензитивни лабораториски маркери за коагулопатија асоцирана со сепса се редуцираните концентрации на Ц-протеин и зголемените Д-димери. Меѓутоа, концентрациите на Ц-протеин рутински не се одредуваат, а зголемените Д-димери се неспецифични. Генерално, концентрациите на коагулациониот фактор инверзивно (обратнопропорционално) корелираат со тежината на сепсата (426). Еден исклучок е факторот VIII, протеин на акутната фаза. Фибриногенот, друг протеин на акутната фаза, може да биде зголемен во раните стадиуми на сепсата, но тој е редуциран кај околу 50 % од пациентите со тешка форма на сепса (315, 322, 538).

Забележливата активација на коагулацијата и секундарната консумпција на коагулационите фактори можат на крај да доведат до клинички синдром на DIC. За дијагностика на DIC не постои доволно сензитивен или специфичен тест, но, во поново време се користи скоринг систем со примена на едноставни

лабораториски тестови, вклучително: бројот на тромбоцити, зголемен маркер поврзан со фибрин (на пр. солубилни фибрин мономери, фибрин деградациони продукти), пролонгирано протромбинско време (или INR/international normalized ratio) и концентрација на фибриноген (186, 478). Другите маркери за коагулациона активација, како тромбин-антитромбин комплекси, фибринопептиди и протромбин фрагмент F1+2, се сметаат за истражувачки во тие услови.

Одредени маркери на коагулационата активација корелираат со негативен исход кај пациентите со сепса (301). На пример, ниските концентрации на АТIII кај пациентите со сепса се предиктивни за лошиот исход (315). Показано е дека намалените концентрации на Ц-протеин кај пациентите со тешка форма на сепса корелираат со mortalitetот, присуството на септичен шок, должината на престој во ICU и зависноста од вентилатор (538). Во клиничките студии за мултиорганска дисфункција, максималното протромбинско и парцијалното тромбoplastинско време траеле подолго кај пациентите со фатален исход во однос на оние што преживеале (309). Исто така е покажано дека DIC претставува независен предиктор на mortalitetот кај пациентите со сепса (148).

ДЕТЕРМИНАНТИ НА ИСХОДОТ ПРИ СЕПСА

Овој дел од излагањето ќе го започнеме со тоа што обично се чува за крај. Имено, сепсата не претставува само процес на системски инфламаторен одговор или на имуни нарушувања, туку вклучува промени во функцијата на мултипните органи во организмот (210), при што, на целуларно и молекуларно ниво, патогенезата на сепсата е екстремно комплексна и вклучува: инфламаторен дисбаланс (прилог – преглед на поврзана литература: 19, 22, 57, 84, 97, 116, 181, 183, 210, 237, 258, 288, 337, 380, 392, 399, 435, 474, 535), имуна дисфункција (прилог – преглед на поврзана литература: 77, 124, 180, 201, 206, 210, 350, 372, 435, 448, 474, 496, 502), митохондријални оштетувања (прилог – преглед на поврзана литература: 65, 190, 205, 210, 296, 385, 395, 413, 460, 487, 533, 546), коагулопатија/коагулациони нарушувања (прилог – преглед на поврзана литература: 45, 210, 271, 272, 304, 368), невроендокрини-имуни абнормалности/нарушувања на мрежата (прилог – преглед на поврзана литература: 14, 53, 153, 193, 210, 230, 244, 281, 344, 462, 492, 511, 528), стрес на ендоплазматичниот ретикулум (прилог – преглед на поврзана литература: 159, 210, 223, 240, 284, 549), автофагија (прилог – преглед на поврзана литература: 204, 210, 321, 346, 390, 424, 433) и други патофизиолошки процеси, и на крајот доведува до органодисфункција (210).

Дефинирана со SOFA-скор ≥ 2 , сепсата е асоцирана со ризик за mortalitet од 10 % (458). Освен тоа, хиперлактемијата е асоцирана со 25,7 % ризик за mortalitet (98, 458), и со секое зголемување на вредностите на серумските

лактати се објавува (регистра) и сигнификантно зголемување на OR/Odds ratio на болничкиот морталитет (450). Асоцираноста на морталитетот со SOFA-скорот и серумските лактати се потврдува и со други студии (98). Овие два наведени фактора (SOFA-скор и серумски лактати) се асоцирани и со прием/хоспитализација во ICU и со бактериемија (98). SOFA е евалуиран во единиците за ургентно згрижување (215), а за стратификација на ризикот во тие единици се предлага и брз qSOFA, но тој покажува ниска сензитивност за предикција на неповолниот исход (491). Претходно користените критериуми за SIRS во упатствата за сепса покажале подобри перформанси од qSOFA за таа цел (491). Од другите скоринг модели важно место зазема модифицирачкиот ран предупредувачки скор – MEWS/modified early warning score, со подобри перформанси за стратификација на ризик од qSOFA (83). Од друга страна, моделите за предикција на бактериемија не се доволно добро имплементирани во клиничката пракса (127), а за рано тријажирање и внимателно следење на пациентите со тешки форми на болест во единиците за ургентно згрижување, всушност помагаат брзи и лесно мерливи фактори на ризик (98).

Сепсата настанува како резултат на соодносот/интеракциите (323) помеѓу иницијалната инфекција со патогени микроорганизми, одговорот на домаќинот и супсеквентните медицински интервенции (55). Интравенските течности, заедно со соодветната антибиотска терапија, контролата на изворот, вазопресорите, инотропите и вентилаторната поддршка се клучни елементи во менаџментот на септичен шок, кои потенцијално влијаат врз исходот за пациентот (323). Важно е да се разберат разноличието на природата на сепсата и сите детерминанти на морталитетот, кои потенцијално можат да му помогнат на ординирачкиот лекар за подобро менаџирање на пациентите. Важни детерминанти на болничкиот морталитет се: возраста, коморбидностите во основата, инсуфициенцијата на орган, зголемените концентрации на лактати, балансот на течности, контролата на гликоза, примената на кортикостероиди, трансфузии, инволвираните патогени, придржување кон протоколите и соодветната антибиотска терапија (323). Некои од наведените фактори не можат да се модифицираат, како возраста и коморбидностите во основата, кои претставуваат предизвик за подобрување на стапката на морталитет при сепса, додека други од детерминантите на исходот, како контрола на гликозата, придржување кон протоколите и навремено испорачување на соодветна антибиотска терапија, му овозможуваат на ординирачкиот лекар оптимизација на шансите на пациентот за добар исход, односно, тие се потенцијално модифицирачки (323).

Сепсата претставува системски, штетен одговор на домаќинот кон инфекцијата, и се дефинира со акутна органодисфункција секундарно на документирана или суспектна инфекција. Септичниот шок засега 750 000 лица

годишно, и се смета одговорен за 10 % од сите смртни случаи годишно во САД (15). Последните години исходот кај пациентите со септичен шок се подобрил, но, морталитетот сè уште останува висок со околу 40 - 50 % (15, 393). Со стареењето на популацијата, инциденцата на сепсата се зголемува (313). Препознавањето на детерминантите за болнички морталитет при сепса може да помогне во водењето на терапијата, прогноза на пациентите и да послужи ако основа за идните проучувања (323). Раната примена и придржување на протоколите со ресусцитациони цели е асоцирана со редукција на морталитетот при септичен шок (412), меѓутоа, силни препораки, засновани на докази за континуиран менаџмент на пациентите со септичен шок во услови на ICU, засега, сè уште недостасуваат (323). Соодветната антибиотска терапија претставува камен темелник на менаџментот на септичниот шок и има големо влијание врз болничкиот морталитет. Несоодветната антибиотска терапија е дефинирана како антимикробен режим кој не покажува ин витро активност против изолираниот микроорганизам (ми) одговорен (ни) за инфекцијата. Ова може да резултира со неуспех на третманот и несакани исходи (246). Покажано е дека пациентите со септичен шок, кои примаат несоодветна антибиотска терапија, имаат висок ризик за морталитет (187, 214, 245, 256, 331, 454). Навремената администрација на соодветна антибиотска терапија е една од клучните компоненти на менаџментот на септичен шок. Секако дека постојат и други клучни фактори кои придонесуваат на исходот при септичен шок, но за нив малку подолу. Септичниот шок претставува комплексен процес со заемно влијание на одбраната на домаќинот и дисрегулираната „инфламаторна мрежа“ (202). Тоа претставува предизвик за лекарите за оптимизација на терапијата во услови кога фиксните карактеристики на пациентот, како возраста или коморбидностите во основата, можат негативно да се одразат врз морталитетот. Меѓутоа, врз исходот можат потенцијално, исто така, да влијаат одлуките на лекарот за менаџмент, вклучително за баланс на течности, примена на кортикостероиди, контрола на гликоза и придржување на протоколите како рана, терапија насочена кон целите, и мерки за контрола на инфекциите. Одредени карактеристики на вируленцијата на патогените микроорганизми, исто така, негативно влијаат врз исходот. Бројни студии покажале дека мерките за тежината на болеста се важни предиктори на исходот во моментот на преглед (387).

При евалуацијата на веројатноста за преживување на епизода на септичен шок кај еден пациент, мора да се земе предвид домаќинот. На активноста на имуниот систем на домаќинот влијаат многу фактори, вклучително возраста и коегзистирачките услови (202). Овие фактори придонесуваат за високиот морталитет кој се регистрира при септичниот шок, меѓутоа, имунолошките механизми за начинот на настанување, генерално, остануваат непознати. Со стареењето на популацијата, важно е да се препознае несовпаѓањето во стапките

на инциденцата и исходите кај старите лица со сепса. Според лонгитудинална опсервациска студија на десет милиони пациенти со сепса, хоспитализирани во периодот 1979 – 2002 година, стари лица (возраст > 65 години) биле застапени во 12 % од популацијата, но дури 64,9 % од случаите со сепса (314). Кај старите пациенти веројатноста за грам-негативни инфекции е поголема, како и коморбидните состојби. Во мултиваријантен логистичен регресивен модел приспосободен според раса, пол, извор на инфекција и хронични коморбидни медицински состојби, возраста > 65 години претставува независен предиктор на морталитет (314). Присуството на коморбидни состојби може да го наруши/алтерира имуниот систем на домаќинот, со што тој станува поосетлив на инфекција, а покажано е и дека тоа е важна детерминанта на исходот во ICU (132, 224, 381). Се проценува дека 54 - 65 % од пациентите со сепса имаат најмалку една коморбидна состојба и дека присуство на само една коморбидна состојба е асоцирана со зголемен морталитет (131). За предикција на морталитетот кај медицинските пациенти, базирана врз коморбидностите, како мерка често се користи Чарлсонов индекс за коморбидитет (CCI/Charlson comorbidity index) (82), а коморбидните состојби, исто така, често се инкорпорирани во физиолошки базираните модели за предикција, како APACHE II, SOFA итн. За бројни медицински состојби во основата е покажано дека се независни фактори на ризик за фатален исход. Такви состојби се: црнодробната болест во основата, ХИВ-инфекција, канцер, хронична бубрежна болест, хронична респираторна болест, конгестивна срцева слабост и имunosупресија (131). Во една студија се регистрирани 16,4 случаи со сепса на 1 000 пациенти со канцер (527). Во една друга студија е најдено дека еден од шест пациенти со сепса имаат неопластична болест во основата со 30 % поголем ризик за фатален исход од другите пациенти со сепса (268). Меѓутоа, во една голема 11-годишна (1998 – 2008) ретроспективна анализа/студија на неутропенични пациенти со канцер, се регистрира подобрување (намалување) на морталитетот со текот на времето, кое може да се должи на раната примена на аминогликозид и отстранување на катетер (268), со што се илустрира дека контролата на изворот претставува важна компонента на третманот на сепса особено кај пациентите со компромитиран имун систем (323). Обезноста е растечки проблем во САД, но и во други, па и во земјите во развој. Една метаанализа на 22 студии со вклучени 88 000 пациенти не нашла разлики на морталитетот кај обезните пациенти во ICU, што е во спротивност со интуицијата на клиничарите (197). Една друга неодамнешна студија нашла дури тренд на намалување на морталитетот кај обезните пациенти во ICU, но, тоа не било статистички сигнификантно (21). Интересно, според опсервациите, обезните пациенти примале помал волумен на течности при ресусцитација споредено со другите пациенти со нормална телесна тежина. Ваквата опсервација илустрира потреба за дополнителни студии во иднина кај важна субпопулација на пациенти

со сепса, со вклучени обезни лица, со оглед дека во многу земји обезноста достигнала епидемиско ниво (21).

Асоцираноста помеѓу сепсата и слабоста на орган/органите е позната со децении, но за жал, наспроти вложените големи напори од страна на истражувачите, сè уште недостасуваат специфични препорачани третмани за синдромот на мулти органска дисфункција (MODS/multiple organ dysfunction). Со идентификацијата на фазата „имунопарализа“ на сепсата, идните адјувантни терапии можат да вклучат имуностимулација, како спротивна на имunosупресијата, за превенција на слабост на орган (267). Кај еден пациент колку повеќе има присутни слабости на органите, толку е полош исходот (228). Кај пациентите со слабост на три или повеќе органи, во 70 % се очекува да починат од слабост на орган (279). Но, треба да се знае дека раното подобрување на функцијата на засегнатиот орган влијае врз преживувањето (279). Поновите студии со аутопсија во кои се евалуирани срцевата и бубрежната дисфункција, сугерираат дека слабоста на орган при сепса може да биде реверзибилна (473), со што се поткрепува тезата дека со контрола на инфекцијата и подобрување на имунитетот на домаќинот може да се намали смртноста (473). Засега, како реалност останува заклучокот дека слабоста на некој орган кај пациентите со сепса претставува водечка причина за смртноста во ICU (313). Во проспективна епидемиолошка студија во која се евалуирани 546 пациенти со сепса е најдено дека респираторната слабост е најчеста слабост на орган, која се регистрира кај 56,9 % од пациентите, и дека таа е следена со кардиоваскуларна (55,8 %), невролошка (29,9 %), ренална (20,9 %), хематолошка (11,6 %) и црнодробна (6,3 %) слабост (59). Истите тие истражувачи нашле дека дисфункцијата на кој било органски систем проценета со SOFA-скор е силно асоцирана со смртноста, што исто така беше потврдено и во други студии (15). Во поново време, стапката на морталитет при акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) е подобрена (намалена) со усвојувањето на вентилационите стратегии за заштита на белите дробови, и други спасителни „salvage“ терапевски модалитети, вклучително пропозиционирањето на пациентите кои имаат за цел, макар делумно, минимизирање на јатрогените оштетувања на органите (56, 112, 179). Важно влијание врз исходот кај пациентите со сепса има исто така и бубрежната слабост. Акутна бубрежна слабост се регистрира кај 23 % од пациентите со сепса и 51 % со септичен шок и позитивна хемокултура (323). Пациентите со сепса кои ќе развијат акутна бубрежна слабост, имаат стапка на морталитет од 70 % (434). Црнодробната дисфункција е следен пример на компликација при сепса, која може негативно да влијае врз исходот. Раната хепатална дисфункција која се регистрира кај 11 % од пациентите со сепса е независен фактор на ризик за лоша прогноза (250). Невролошката дисфункција, особено делириумот, е асоцирана со зголемен морбидитет и морталитет. Базирано врз поновите студии, лекарите можат да ја

променат инциденцата на делириум со примена на небензодиазепински седирачки агенси, што од своја страна би влијаело врз исходот, но, барем засега се потребни дополнителни, проспективни, рандомизирани и контролирани студии за целосно расветлување на ефектите на небензодиазепинските седирачки агенси врз морталитетот при септичен шок (128, 365).

Концентрацијата на лактатите може да послужи како биомаркер за соодветноста/адекватноста на испорачаниот кислород, овозможувајќи му на ординирачкиот лекар таргетирање на ресусцитацијата до нормални вредности на лактатите (227). Неспособноста за елиминација/отстранување на лактатите имплицира, т.е. навестува/подразбира континуирана ткивна хипоперфузија или митохондријална дисфункција. Покажано е дека зголемените концентрации на серумските лактати се независно асоцирани со морталитетот при сепса (334). Кај пациентите со сепса, кај кои се врши рана квантитативна ресусцитација, е покажано дека нормализацијата на лактатите во полна крв во текот на ресусцитацијата е посилен предиктор на преживувањето од која било апсолутна вредност или апсолутни/релативни промени во концентрациите на лактатите (388). Оттука, промените на концентрациите на лактатите на нормални вредности кај пациентите со сепса, може да се користи за пообјективна проценка на одговорот на пациентот на терапија и опоравување од клиничката состојба која предизвикува дисбаланс помеѓу потребите и испорачаниот кислород.

Во проспективна кохортна студија на вкупно 1 690 хоспитализации во која се анализирани клинички и лабораториско-биохемиски параметри кај пациентите (средна возраст 70 (55 - 80) години, доминантно од машки пол, 57,8 %) суспектни за сепса во Единицата за ургентно згрижување, реализирани се два мултиваријабилни логистички регресивни модела за исходите болничка смртност, прием во ICU и бактериемија (98). Моделот 1 вклучувал SOFA-скор ≥ 2 , а моделот 2, индивидуални SOFA-скор варијабли за евалуација на асоцираноста на тие варијабли одделно; за дефинирање на независните фактори на ризик калкулирани се OR/Odds ratios (98). Во **моделот 1**, SOFA-скор ≥ 2 и серумските лактати ≥ 2 mmol/L се извлечени како независни фактори на ризик за трите исходи. Независни фактори на *ризик за болничкиот морталитет* беа: постара возраст, машки пол, зголемена срцева акција > 90 удари/мин, зголемен LDH (> 250 U/L) и зголемен феритин, а високата температура ($> 38,5$ °C) на почетокот на епизодата, негативен независен фактор на ризик. *За прием во ICU*, присуството на централната линија при приемот, леукоцитозата ($> 11 \times 10^9$ леукоцити/L), зголемената уреа (> 49 mmol/dl) и зголемениот LDH (> 250 U/L) беа независни фактори на ризик. *Бактериемијата* била асоцирана со: постара возраст, температура $> 38,5$ °C, присуство на централна линија при прием, леукоцитоза ($> 11 \times 10^9$ леукоцити/L), намален хемоглобин, зголемен CRP (> 5 mg/L) и зголемени

вредности на АЛТ. Независен фактор на ризик за прием во ICU и за бактериемија бил понискиот CCI . Во **моделот 2**, пациентите со среден артериски притисок < 70 mmHg имале двојно поголем ризик за трите исходи. Температурата > 38,5 °C беше негативно поврзана со *болничката смртност*, но постарата возраст, намалената вредност на GCS/глазговска скала за кома (13-14 и < 9), зголемената RDW/red blood cell distribution width (широчина на распространетост на дистрибуцијата на еритроцити), зголемените вредности на LDH (> 250 U/L), серумските лактати ≥ 2 mmol/l и зголемениот феритин беа независни фактори на ризик. *За прием во ICU*, серумските лактати ≥ 2 mmol/l и LDH > 250 U/l биле елиминирани во моделот 2. SOFA-варијаблите, *асоцирани со прием во ICU* беа: намалена PaO₂/FiO₂ стапка (< 300 и < 100) и нарушен број на тромбоцити (< 150x10⁹/L и > 400x10⁹/L). Во однос на *бактериемијата*, зголемениот CRP (> 5 mg/L) не беше независен фактор на ризик во моделот 2. SOFA-варијаблите намален број на тромбоцити (< 150x10⁹/L), намалените вредности на креатинин и зголемениот билирубин (> 1,2 mg/dl) беа независни фактори на ризик за бактериемија. Моделот 1 беше способен за предикција на морталитетот, за прием во ICU и бактериемија со сензитивност и специфичност од 7,9 % и 99,5 %, 5,4 % и 99,9 % и 4,2 % и 99,1 %, редоследно, а моделот 2, од 18,0 % и 99,7 %, 10,0 % и 99,9 % и 16,2 % и 98,1 %, редоследно (98). Во студијата се најдени неколку независни ризик- фактори за болнички морталитет, прием во ICU и бактериемија во популацијата суспектна за сепса во Единицата за ургентно згрижување. Најважно од сè, SOFA-скорот ≥ 2 и серумските лактати ≥ 2 mmol/L беа асоцирани со трите исходи, а во еден модел и средниот артериски притисок <70 mmHg. Важни придружни наоди беа возраста и CCI, што е во согласност со истражувањата во кои кај пациентите со Staphylococcus aureus, бактериемијата подолга од 1 ден, CCI бил повисок (252), и второ, независен предиктор на морталитетот при инфекција на крвотокот предизвикана од Enterobacteriales (423). Независни фактори на *ризик за морталитет* беа следните клинички параметри: температура $\leq 38,5$ °C, намален GCS/скор според глазговска скала за кома) и лабораториски параметри: леукоцитоза, зголемени RDW, LDH и феритин. Интересно е да се потенцира дека слично како и во други студии во единиците за ургентно згрижување (537), повисоките температури при прием беа негативно асоцирани со морталитетот (98), а причината би можело да се бара во задоцнетото препознавање на инфекцијата и, консеквентно на тоа, доцнење со отпочнувањето на антибиотска терапија во отсуство на покачена температура, или пак, слаб имун одговор (537). Хипотермијата е асоцирана со зголемен ризик за морталитет (537), што поради малиот број пациенти не можело да се потврди и во други студии (98). *Хоспитализацијата во ICU* беше асоцирана со намален PaO₂/FiO₂, присуство на централна линија при прием, леукоцитоза и зголемени концентрации на уреа и LDH, покрај понизок CCI како независен фактор на ризик-

за прием во ICU. Фактори на ризик за бактериемија беа : температура > 38,5 °C, присуство на централна линија при прием и лабораториски параметри (леукоцитоза, зголемени вредности на CRP и ALT и намалени вредности на бројот на тромбоцити, хемоглобин и креатинин). Сите наведени мерки можат лесно и брзо да се одредат во моментот на хоспитализација. Во ситуација кога SOFA-скорот е заменет со неговите индивидуални варијабли, најголемиот број независни фактори на ризик идентификувани во моделот 1, останале непроменети/слични. Средниот артериски притисок < 70 mmHg беше независен фактор на ризик при приемот, за трите исходи, со што се потврдуваат претходните истражувања во ретроспективна студија (89). Покрај тоа, треба да се има предвид дека телесната температура, хипотензијата и леукоцитозата беа идентификувани како независни фактори на ризик за бактериемија, а овие параметри се дел од критериумите за SIRS во упатствата на сепс-1 и сепса-2 (48). Иако студиите покажале подобри перформанси на SOFA-скорот во опишувањето на прогнозата (150), овие фактори би можеле да бидат применливи за стратификација на ризикот, па во таа насока се сугерира примена на комбинација на двата сора за проценка (98). Всушност, тоа е и главната поента на таа студија. Сите модели беа способни за предикција на наведените исходи со висока специфичност, но со ниска сензитивност. Оттука може да се заклучи дека овие фактори на ризик би можеле да се применат во единиците за ургентно згрижување како алатка за скрининг за вклучување на пациентите со највисок ризик за тежок тек на болеста, но не можат да се користат за исклучување на овие пациенти. Сензитивноста во моделот 2, споредено со моделот 1, се зголемила, што укажува дека примената на одделни/сепаратни независни фактори на ризик можат да бидат додадена вредност во скринингот на пациентите во единиците за ургентно згрижување, споредено со примената на SOFA-скорот како композитен скор (98). Клучната поента што треба да се извлече од оваа студија, а која е инкорпорирана и во нејзините заклучоци, е содржана во пораката/ставот за комбинираниот пристап, што се коси со поставената цел во оваа дисертација за поедноставување на иследувањата, хипотетички преку замена на SOFA-скорот со концентрации на PCT, или, дури можеби, во иднина и со замена на PCT со некој од повеќето хематолошки маркери, за кои во воведниот дел од студијата посветивме големо внимание и елаборација во продолжението од ова излагање.

Сепсата е една од водечките причини за морталитет и морбидитет (74) во единиците за интензивно лекување и нега. Пациентите со сепса страдаат од животозагрозувачка органодисфункција која се должи на дисрегулиран инфламаторен одговор на домаќинот на инфекцијата (171) и други фактори, како ендотелијалната дисфункција со интеракција на леукоцити (104). Со оглед дека многу фактори, освен иницијалната тежина придонесуваат за морталитетот (213, 274, 386) и пациентите обично имаат различни манифестации, многу скорови за

ризик содржат неколку домени. Меѓутоа, едноставните динамички алатки за стратификација на ризикот се лимитирани. При сепса, традиционални системски инфламаторни варијабли се леукоцитоза ($>12\,000$ леукоцити/ μL) или леукопенија ($< 4\,000$ леукоцити/ μL) (115). Леукоцитите се состојат од сегментирани неутрофили, лимфоцити, моноцити и незрели форми. Во текот на сепсата, иницијално, циркулирачките неутрофили и моноцити одговараат на патогените микроорганизми (94) како имун одбранбен механизам. Активирани моноцити ослободуваат инфламаторни цитокини како одговор на инфекцијата. Нарушената цитокинска продукција е потенцијално модифицирачки сурогат продукт (447), но не е клинички достапен. Прекумерната експресија на инфламаторни цитокини е поврзана со слабост на мултиплните органски системи и морталитет (379). Спротивно на тоа, имунопарализата, која се карактеризира со моноцитна деактивација (512), е исто така асоцирана со неповолен клинички исход при сепса. Нарушувањата на имуниот систем во текот на отпочнувањето на сепсата се комплексни и вклучуваат проинфламаторен, антиинфламаторен и имunosупресивен одговор. Опоравувањето се карактеризира со резолуција на инфламацијата и опоравување/повлекување на парезата на имуните клетки (447). Кај пациентите со сепса, дисрегулираниот одговор на домаќинот на инфекцијата може да се должи на имunosупресија (203) и потенцијално ги засега сите органски системи. Имунодефициенцијата е честа и претставува прогностички фактор кај пациентите со сепса (485). Уште повеќе, пациентите што умираат со сепса можат да имаат изразита имunosупресија индуцирана од сепса (52, 204). Статусот на имуниот систем може да се одреди преку експресија на моноцит HLA-DR. Инхибицијата на HLA-DR експресија со консеквентна деактивација на моноцитите, го олеснува развојот и прогресијата на сепсата (18). Всушност, некои студии нашле дека имunosупресијата, а не инфламацијата, е главна движечка сила за морталитетот при сепса (204). Друг начин за детерминирање на статусот на имуниот систем претставува проценката на намалениот капацитет на моноцитите, кај пациентите со сепса, за ослободување на проинфламаторни цитокини како одговор на ендотоксинот (119). За стимулација на моноцитите обично се користи липополисахарид (137). Во тој контекст се сугерира инкорпорирање на динамична SeMo стапка со број на леукоцити, како едноставен и брз начин за стратификација на ризикот кај пациентите со сепса кои се примени во Единицата за интензивно лекување (ICU). Оваа алатка интегрира компоненти на леукоцити и делта SeMo. Дополнително, оваа алатка има неколку предности: делта леукоцитите корелираат со делта SOFA, и делта SeMo е асоцирана со имуниот статус и цитокинската експресија. Оваа неверојатна алатка може едноставно да се примени во клиничката пракса, без специфични лабораториски работни услови за цитокини и проценка на моноцитна HLA-DR експресија. Всушност, SeMo стапката се калкулира како сооднос (ако се подели) на бројот на зрелите сегментирани

неутрофили со бројот на зрели моноцити; делта SeMo како вредност на SeMo стапката третиот минус првиот ден, додека делта означува динамична вредност (136). Наведената алатка е развиена и тестирана за стратификација на ризикот за морталитет (136), а е покажано дека со бројот на леукоцитите првиот ден не можат да се диференцират преживеаните од непреживеаните, третиот ден може да диференцира 14-дневен, 28-дневен, ICU и болнички, но не и 7-дневен морталитет, но ако се земат предвид податоците од третиот и првиот ден, делта SeMo, делта SOFA и дури делта број леукоцити, тоа може да се искористи за стратификација на ризикот. Анализите покажале дека делта SeMo ≥ 7 претставува, односно, е асоцирана со пониска моноцитна HLA-DR експресија првиот и третиот ден и пониска стапка на преживување (136). Il-17A (105), кој може да индуцира продукција на проинфламаторни цитокини преку моноцити/макрофаги (339) бил, исто така, понизок кај групата пациенти со делта SeMo ≥ 7 третиот ден (136). Со примена на SeMo алатката, можат да се најдат различни профили на цитокинска експресија во серум или медиум на моноцитна култура стимулиран или не со липополисахарид. Комплексната цитокинска мрежа на експресија може да посредува во комуникацијата, т.е. во интеракции меѓу органите и слабоста (198), меѓутоа, тоа, како ни генерално претходното, нема да претставува предмет на истражувања во оваа студија. Интересно, пациентите со делта SeMo ≥ 7 имале слаб/неповолен скор за имуна дисфункција (138), којшто се состои од HLA-DR експресија, концентрации на G-CSF во плазма, концентрации на Il-10 во плазма и SeMo стапка првиот ден. Во минатото, сепсата беше дефинирана како SIRS со суспектна или потврдена инфекција. Варијаблите на SIRS вклучуваат телесна температура, стапка на пулс, стапка на респирации и број на леукоцити (48). Во понова студија, делта бројот на леукоцитите е асоциран со делта SOFA (136). Како прво, SOFA- скорот е дизајниран за да опише секвенца од компликации, а не за предикција на исходот (506). Во поранешните студии е најдено дека раните промени во функцијата на некој орган, презентирани како делта SOFA, можат да помогнат во предикцијата на евентуално преживување при тешка форма на сепса (279). Динамичната алатка е подобра од едноставниот единечен SOFA-скор при приемот во ICU. Мултиплата органодисфункција е комплицирана и асоцирана со интеракции помеѓу органите (135, 243). Покажано е дека бројот на леукоцитите првиот ден сам по себе не може да диференцира преживување од непреживување (136). Со оглед дека сепсата претставува животозагрозувачка органодисфункција која се должи на дисрегулиран одговор на домаќинот на инфекцијата, серискиот одговор на пациентот е исклучително важен. Проценките и компарациите на делта бројот на леукоцити, делта SOFA и делта SeMo покажале дека алатката со делта SeMo & леукоцити не е инфериорна во однос на делта SOFA алатката во однос на предикцијата на морталитетот (136). Групите пациенти стратифицирани со делта SeMo & леукоцити алатката,

исто така ја одразувале растечката тежина добиена преку SIRS, q-SOFA и SOFA скоровите третиот ден. Освен тоа, концентрациите на лактатите, CRP и балансот на течностите (75) првиот и третиот ден, исто така биле компарабилни со тежината и стратификацијата на ризикот. Секако треба да се има предвид дека алатката со калкулирање на делта СеМо & леукоцити се одвива побрзо од калкулирањето на SOFA-скорот.

2.0. МОТИВ

Сепсата е акутна и брзо прогресивна инфективна болест, така што мотивот за истражувањето потекнува од потребата за дефинирање на критичните детерминанти кои ја имаат предиктивната вредност во одредување на прогресијата и исходот.

Мотивот на истражувањето потекнува од клиничката потреба за одредување на значењето на концентрацијата на прокалцитонинот во предвидување на исходот и корелација со индексите на тежината на болеста, со цел навремено спроведување на медицински постапки кои ќе доведат до намалување на морталитетот кај оваа група критично болни.

3.0. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

Да се одреди значењето на концентрацијата на прокацитонинот во предвидување на исходот кај болните со сепса.

Да се утврди корелацијата на концентрацијата на прокалцитонинот во циркулацијата на болните со сепса со индексите на тежината на болеста.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Дизајн на студијата

Истражувањето ќе биде проспективно, групно споредбено, а ќе се изведе на Одделот за интензивна нега при Клиниката за инфективни болести во текот на двегодишен период.

Мостра

Во студијата ќе се вклучат 60 возрасни лица (возраст над 18 години) со сепса и септичен шок. Истражуваните испитаници понатаму ќе бидат поделени во две подгрупи: група на преживевани и група на починати.

Критериуми за вклучување и исклучување од студијата

Во студијата ќе се вклучат сите болни со сепса и септичен шок на возраст \geq 18 години.

Болните ќе се исклучат од студијата доколку настапи смртен исход во текот на првите 24 часа од вклучувањето во студијата.

При вклучување во студијата, ќе се бележат и податоци за:

- возраста
- полот
- должината на траење на тегобите пред приемот
- претходниот антимикробен третман
- локализацијата на инфекцијата
- должината на престој на Одделот за интензивна нега
- должината на престој на Болничкиот оддел.

Ќе се бележи и коморбидноста и типот на коморбидност. Како релевантна коморбидност која може да влијае на исходот на сепсата и септичниот шок ќе се нотира:

- дијабетес мелитус зависен од инсулин
- хронична опструктивна белодробна болест
- црнодробна цироза
- срцева слабост

- хронична бубрежна инсуфициенција
- хематолошка малигна болест
- цереброваскуларен инсулт и
- ХИВ-инфекција.

Протокол за изведување на истражувањето

Истражувањето ќе се спроведе во текот на првите 48 часа од дијагнозата на сепса според следниов протокол за следење (табела 1), а мерењата ќе се изведуваат при вклучување во студијата, по 24 и по 48 часа.

Табела 8: Протокол на студијата

	0	24 ч.	48 ч.
Возраст (години)	x		
Пол	x		
Коморбидност	x		
Тегоби пред прием (денови)	x		
Дијагноза на сепса/шок	x		
Телесна температура (C°)	x	x	x
Пулс (удари во минута)	x	x	x
Респирации (број/мин.)	x	x	x
Артериски притисок (mmHg)	x	x	x
Среден артериски притисок	x	x	x
Седиментација (mm/час)	x	x	x
Хемоглобин (g/L)	x	x	x
Еритроцити ($10^{12}/L$)	x	x	x
Леукоцити ($10^9/L$)	x	x	x

Хематокрит	x	x	x
Тромбоцити ($10^9/L$)	x	x	x
Гликемија (mmol/L)	x	x	x
Уреа (mmol/L)	x	x	x
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	x	x	x
К, Na (mmol/L)	x	x	x
Билирубин д/и ($\mu\text{mol/L}$)	x	x	x
АЛТ (IU/L)	x	x	x
АСТ (IU/L)	x	x	x
Procalcitonin ng/ml	x	x	x
CRP (mg/L)	x	x	x
Гасни анализи	x	x	x
Протеинограм	x	x	x
Фактори на хемостаза + Д-димери	x	x	x
Локација на инфекцијата	x		
SOFA-индекс	x	x	x
SAPSII-индекс		x	
MPM ₀	x		
MPM ₂₄		x	
MPM ₄₈			x
Денови на престој			
Исход			

Дефиниции што ќе се користат во студијата

Сепсата клинички се дефинира со присуство на инфекција и SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) индекс ≥ 2 поена.

Септичниот шок се дефинира како перзистентна хипотензија и покрај адекватната ресуститација со течности за која се потребни вазопресори за одржување на средниот артериски притисок (САП) $\geq 65\text{mmHg}$.

Хипотензија: систолен артериски притисок $< 90\text{ mmHg}$ или среден артериски притисок $< 65\text{ mmHg}$ (болни со хипертензија среден артериски притисок $< 80\text{ mmHg}$).

Бактериемија: присуство на бактерии во крвта детектирани со хемокултура.

Исходот е дефиниран како хоспитално преживување или смрт на анализираните болни.

Клиничко следење

Клиничкото следење ќе се изведува според стандардните принципи на единиците за интензивна нега кое вклучува: секојдневен физикален преглед, мерење на виталните знаци, хемодинамски мониторинг, следење на бројот и типот на нарушена функција на орган или органски систем.

Мерење на степенот на нарушена функција на органите

Степенот на нарушена функција на органите ќе се мери со Sepsis-related Organ Failure Assessment score (SOFA) индексот при вклучувањето во студијата, 24 и 48 часа подоцна SOFA-индексот ≥ 2 ќе послужи и за дијагноза на пациентите со сепса.

SOFA-индексот ја мери нарушената функција на шест органски системи преку бодување од 1 до 4 со најголем број на поени од 24. Збирот од поените за секој орган посебно, го дава вкупниот SOFA-индекс кој ја квантифицира нарушената функција на органите (табела 2).

- Функцијата на респираторниот систем се мери преку односот на артерискиот парцијален притисок на кислород и фракцијата на вдишан кислород ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio).
- Хематолошката функција се мери преку бројот на тромбоцитите.
- Концентрацијата на серумскиот билирубин ја одразува црнодробната функција.

- Функцијата на циркулаторниот систем се мери преку средниот артериски притисок и потребата од вазоактивни лекови.
- Функцијата на бубрезите, преку нивото на креатинин во серумот.
- Невролошкиот статус преку Глазговската скала за кома која ја сочинуваат три параметри: одговор со очите, вербален и моторен одговор, кои носат поени од 3 до 15. Три поени значат најлош невролошки статус, а 15 поени најдобар.

Табела 9: Параметри на SOFA-индексот

	1	2	3	4
Респирација PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200	<100
Коагулација Број на тромбоцити x 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Црнодробна функција Билирубин, (μmol/L)	20-32	33-101	102-204	>204
Кардиоваскуларен систем Хипотензија	Среден АП<70 mmHg	Допамин ≤ 5 μg/kg/min	Допамин>5 μg/kg/min	Допамин>15 μg/kg/min
ЦНС Глазгов кома скор	13-14	10-12	6-9	<6
Бубрежна функција Креатинин, (μmol/L)	110-170	171-299	300-440	>440

Индекс на тежината на болеста

Поедноставениот акутен физиолошки индекс SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) ќе се мери кај сите болни 24 часа по вклучувањето во

студијата, со цел објективизација на тежината на болеста и предикција на морталитетот.

Индексот SAPS II се калкулира од поените што се добиваат од: возраста, телесната температура, пулсот, диурезата, концентрацијата на серумската уреа, бројот на леукоцитите, концентрацијата на серумски калиум, натриум, бикарбонати, билирубин, Глазговската скала за кома, типот на прием, СИДА, хематолошка малигна болест и метастатски карцином.

Модел за предикција на морталитетот II (Mortality Prediction Model II - MPM II)

MPM₀ ќе се мери при приемот на болните со сепса/септичен шок и ќе ги вклучи следните параметри: тип на прием (медицински или хируршки), присуство на метастатски карцином, црнодробна цироза, хронична бубрежна слабост, кардиопулмонална реанимација пред прием, Глазговска скала за кома под 5, тахикардија ≥ 150 удари во минута, хипотензија ≤ 90 mm/Hg за систолниот притисок, акутна бубрежна слабост, аритмија, цереброваскуларен инсулт, гастроинтестинално крвање, механичка вентилација и возраст.

Дваесет и четири и 48 часа подоцна, моделот се надополнува со концентрација на креатинин над 177 $\mu\text{mol/L}$, диуреза под 150 ml/час, употреба на вазопресори, PaO₂ < 60 mm/Hg (<7,98 kPa) и протромбинско време подолго од стандардното + 3 секунди.

Биохемиски иследувања

Лабораториско-биохемиските тестови ќе се изведуваат при приемот на болните со тешка сепса и септичен шок 24 и 48 часа потоа, а ќе вклучуваат: брзина на седиментацијата, хемограм, гликемија, концентрација на електролити, протеинограм, хемостаза со Д-димери, аминотрансферази, билирубини, уреа, креатинин и Ц-реактивен протеин.

Методи

Рутинските лабораториските тестови ќе се изведуват во Биохемиската лабораторија при Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби.

Прокалцитонинот ќе се мери во Биохемиската лабораторија при Клиниката за инфективни болести со Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) на Mini Vidas Biomerieux апарат. Вредностите над 2 ng/ml ќе се сметаат за покачени.

Гасните анализи ќе се изведуваат во Биохемиската лабораторија при Клиниката за инфективни болести на AVL Blood Gas Analyzer, Block scientific, Inc.

Ц-реактивниот протеин ќе се мери со квантитативен метод изразен во милиграми на литар во Биохемиската лабораторија при Клиниката за инфективни болести, со квантитативен ензимски хетероген сендвич тест, Ektahem Clinical Chemistry test, на автоматизиран биохемиски анализатор Витрос 250.

Хемокултурите ќе се изведуваат во Микробиолошкиот отсек при Биохемиската лабораторија на Клиниката за инфективни болести.

Крвниот притисок, ЕКГ, пулсната оксиметрија, бројот на респирациите ќе бидат следени на GE Dash 3000 monitor, а механичката вентилација кај оние болни кај кои ќе биде потребно ќе се спроведе на машина за механичка вентилација Puritan Bennett 760 и Puritan Bennett 840.

Статистичка анализа

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. За тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците беше користен Kolmogorov-Smirnov test.

Статистичките карактеристики на категоријските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, додека квантитативните варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранг.

Статистичката сигнификантност на меѓугрупните разлики беше тестирана со Chi-square test, Student t-test, Mann-Whitney test и Kruskal-Wallis test.

Корелацијата меѓу варијаблите беше анализирана со Пирсонов коефициент на линеарна корелација.

За да се утврдат независните предиктори за појавата на сепса, беше користена логистичка регресивна анализа,

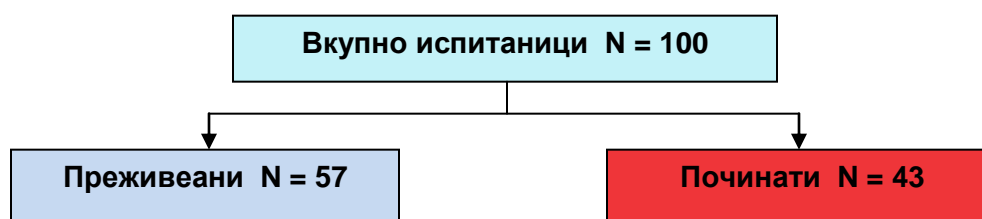
ROC-анализата, со конструирање на ROC-крива, беше употребена за одредување на дискриминаторската способност на прокалцитонинот и SOFA како тестови за дијагноза на сепса. За овие тестови беа пресметани перформансите сензитивност и специфичност.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

5.0. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Во истражувањето партиципираа 100 испитаници, пациенти со сепса и септичен шок од Одделот за интензивна нега при Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби.

Во периодот на следење, егзитираа 43 пациенти, односно, стапката на смртност беше 43 %.



Слика 1: Стапка на смртност

I. Демографски карактеристики на пациентите

Пациентите беа на возраст од 18 до 88 години, со просечна возраст од $54,3 \pm 16,8$ години.

Преживеаните и починатите пациенти не се разликуваа во однос на возраста ($53,9 \pm 16,4$ наспроти $57,3 \pm 17,1$; $p = 0,11$)(табела 10).

Табела 10: Возраст на испитаниците – преживеани и починати

исход	возраст		p value
	mean \pm SD	min - max	
преживеани	$53,9 \pm 16,4$	18 – 80	t=1,59 p=0,11 ns
починати	$57,3 \pm 17,1$	18 – 88	
сите пациенти	$54,3 \pm 16,8$	18 – 88	

t(Student t-test)

Половата структура на пациентите ја сочинуваа 32 % женски и 68 % машки пациенти.

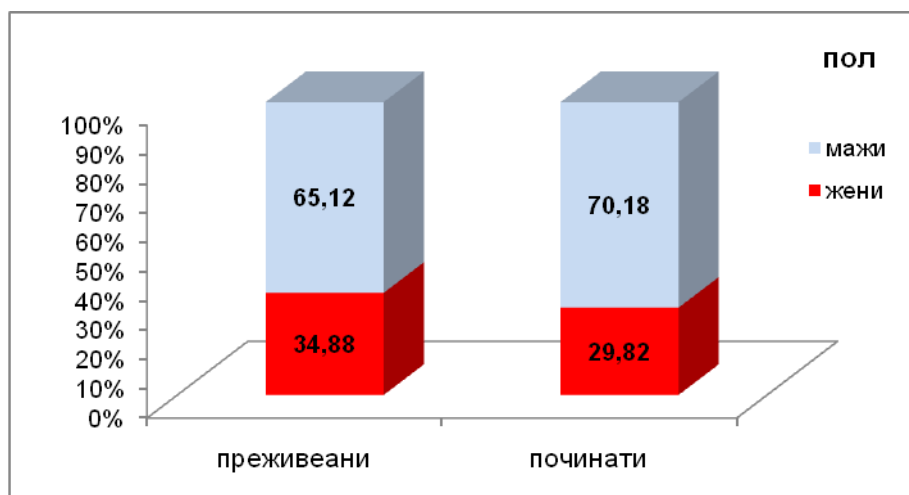
Половата структура на преживеаните и на починатите пациенти беше хомогена, односно двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на полот

($p = 0,6$). Машките пациенти беа мнозинство и во групата преживеани и во групата непреживеани – 28 (65,1 %) и 40 (80,2 %), соодветно(табела 11, слика 2).

Табела 11: Полова дистрибуција на испитаниците – преживеани и починати

пол	исход			p value
	n	починати n (%)	преживеани n (%)	
жени	32	18 (34,88)	18 (29,82)	$\chi^2=0.3$ $p=0,6$ ns
мажи	68	28 (65,12)	40 (70,18)	
вкупно	100	43	57	

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 2: Графички приказ на полот на испитаниците

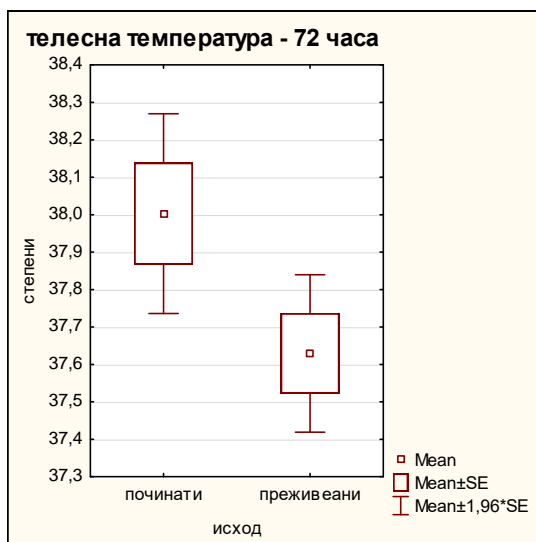
II. Компаративна анализа – преживеани и починати пациенти од сепса

Во периодот на следење, телесната температура на преживеаните и на починатите пациенти не се разликуваше сигнификантно при вклучувањето во студијата, 24 и 48 часа потоа ($p = 0,39$, $p = 0,88$ и $p = 0,42$,соодветно). Преживеаните и починатите пациенти имаа сигнификантно различна телесна температура 72 и 96 часа по вклучување во студијата, како резултат на значајно повисока телесна температура во групата егзитирани во двете временски точки ($p = 0,032$, $p = 0,039$, соодветно). По 72 часа, просечната температура на преживеаните пациенти беше $37,6 \pm 0,8$, на егзитираните беше $38,0 \pm 0,8$; на крајот на следењето, по 96 часа, во групата преживеани беше измерена просечна температура од $37,4 \pm 0,7$, во групата егзитирани $37,8 \pm 0,9$ (табела 12, слика 3, слика 3a).

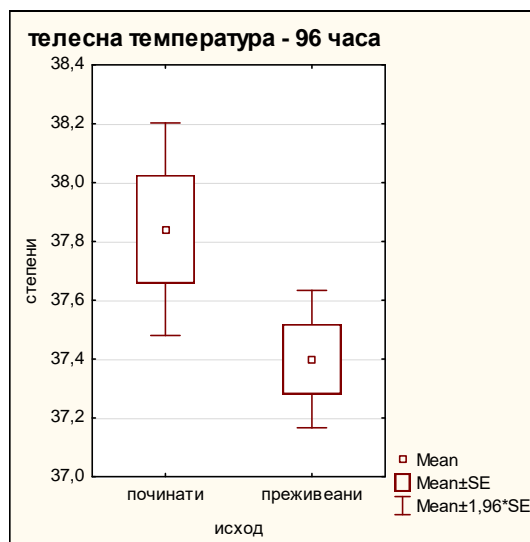
Табела 12: Динамика на телесната температура во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	температура						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	99	37,85 ± 0,9 36,2 – 40	57	37,9 ± 0,9 36,5 – 40	42	37,8 ± 0,9 36,2 – 40	t=0,86 p=0,39 ns
24h	99	37,93 ± 0,9 36,2 – 40,2	57	37,9 ± 0,8 36,6 – 40	42	37,9 ± 0,9 36,2 – 40,2	t=0,15 p=0,88 ns
48h	86	37,96 ± 0,9 36 – 40,5	51	37,9 ± 0,9 36 – 40,5	35	38,0 ± 0,98 36,7 – 39,8	t=0,8 p=0,42 ns
72h	64	37,78 ± 0,8 36 – 40	40	37,6 ± 0,8 36 – 40	24	38,0 ± 0,8 36,5 – 39,8	t=2,17 *p=0,032 sig
96h	9	37,56 ± 0,8 36 – 39,8	5	37,4 ± 0,7 36 – 39	4	37,8 ± 0,9 36,2 – 39,8	t=2,1 *p=0,039 sig

t (Student t-test); *p<0.05



Слика 3: ТТ по 72 часа



Слика 3а.: ТТ по 96 часа

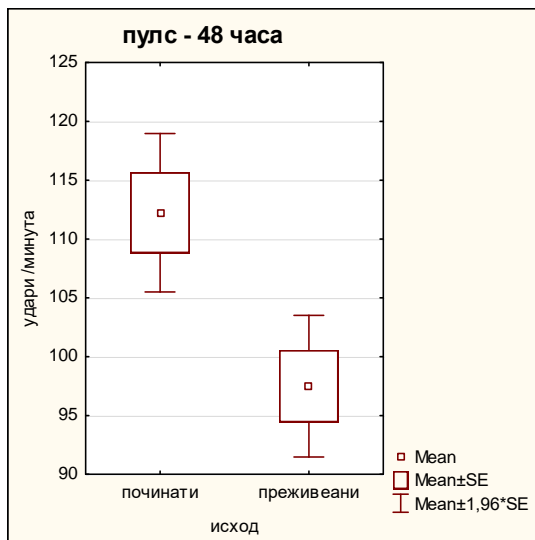
Преживеваните и починатите пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на просечните вредности на пулсот на почетокот ($p = 0,89$), и по 24 часа следење ($p = 0,26$), додека разликите по 48, 72 и 96 часа беа статистички сигнификантни. За $p = 0,002$ се потврди како статистички сигнификантна разликата од 14,75 во просечните вредности на пулсот меѓу преживеваните и починатите пациенти по 48 часа следење ($97,49 \pm 23,2$ наспроти $112,24 \pm 22,3$); за $p = 0,0018$ се потврди како статистички сигнификантна разликата од 16,38 во

просечните вредности на пулсот меѓу преживеаните и починатите пациенти по 72 часа следење ($95,38 \pm 23,7$ наспроти $111,76 \pm 21,5$). На крајот на следењето, разликата во просечните вредности на пулсот меѓу преживеаните и починатите пациенти од 13,52 се потврди како статистички сигнификантна за $p = 0,018$ ($95,74 \pm 22,7$ наспроти $109,26 \pm 18,1$) (табела 13, слика 4, слика 4а, слика 4б).

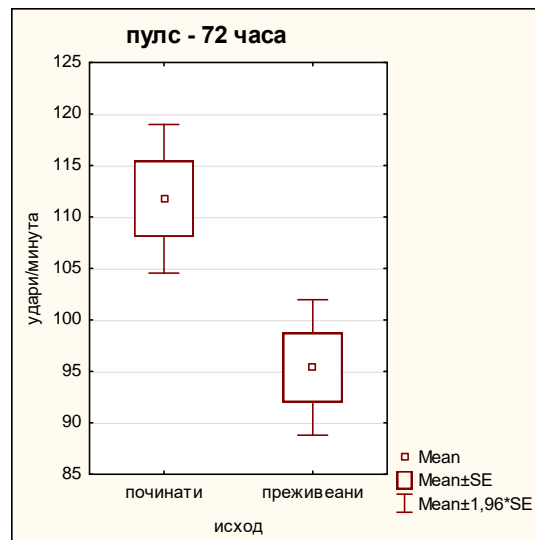
Табела 13: Динамика на пулсот во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	пулс						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	
0 h	99	112,19 \pm 22,0 53 – 172	57	112,46 \pm 20,1 62 – 156	42	111,83 \pm 24,7 53 – 172	t=0,14 p=0,89 ns
24h	99	107,46 \pm 22,4 36 – 189	57	105,28 \pm 21,4 47 – 154	42	110,43 \pm 23,7 36 – 189	t=1,13 p=0,26 ns
48h	99	103,75 \pm 23,8 45 – 155	57	97,49 \pm 23,2 47 – 153	42	112,24 \pm 22,3 45 – 155	t=3,18 **p=0,002 sig
72h	84	102,01 \pm 24,1 56 – 159	50	95,38 \pm 23,7 56 – 158	34	111,76 \pm 21,5 58 – 159	t=3,22 **p=0,0018 sig
96h	62	100,76 \pm 21,9 58 – 163	39	95,74 \pm 22,7 58 – 163	23	109,26 \pm 18,1 67 – 150	t=2,43 *p=0,018 sig

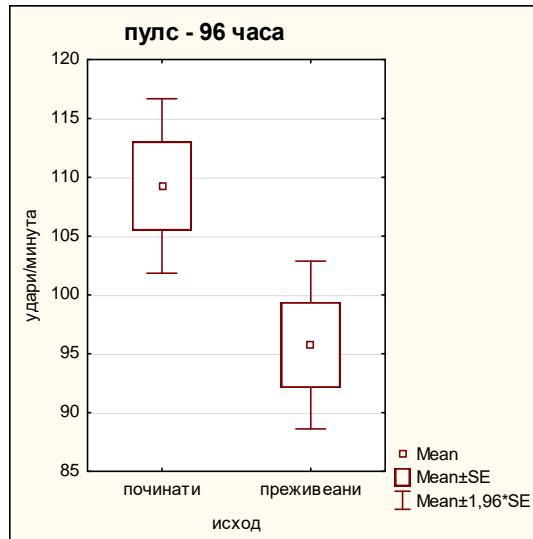
t (Student t-test); *p<0.05 **p<0.01



Слика 4: Пулс по 48 часа



Слика 4а: Пулс по 72 часа



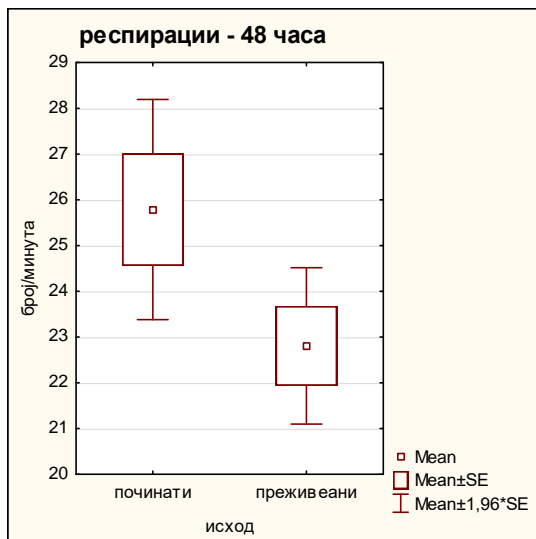
Слика 46: Пулс по 96 часа

Вториот и четвртиот ден по почетокот на следењето, двете групи пациенти имаа сигнификантно различен број на респирации, со сигнификантност од $p = 0,044$ за разликата по 48 часа и $p = 0,017$ за разликата по 96 часа. Просечниот број на респирации во минута изнесуваше $22,8 \pm 6,6$ и $25,8 \pm 7,9$, соодветно кај преживеаните и починатите пациенти по 48 часа, а $22,2 \pm 5,6$ и $26,7 \pm 8,8$, соодветно кај преживеаните и кај починатите пациенти по 96 часа (табела 14, слика 5, слика 5а).

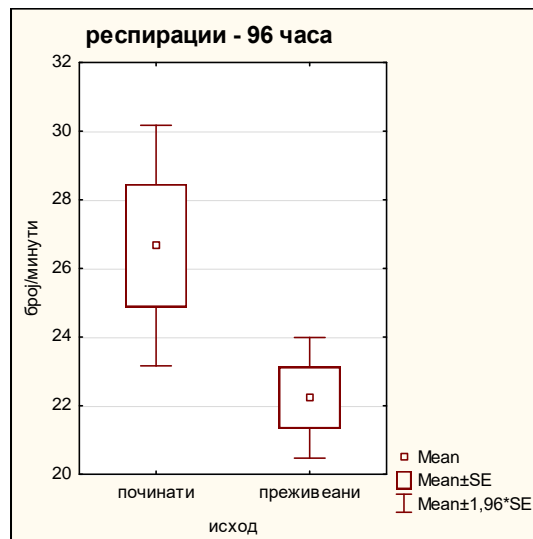
Табела 14: Број на респирации во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	респирации						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	98	29,8 ± 7,2 18 – 48	57	29,1 ± 7,8 18 – 48	41	30,7 ± 6,1 19 – 40	t=1,09 p=0,28 ns
24h	99	26,3 ± 8,0 14 – 52	57	25,8 ± 7,3 14 – 52	42	26,8 ± 8,9 14 – 48	t=0,62 p=0,54 ns
48h	99	24,1 ± 7,3 12 – 48	57	22,8 ± 6,6 14 – 48	42	25,8 ± 7,9 12 – 44	t=2,03 *p=0,044 sig
72h	86	23,7 ± 6,6 12 – 42	50	23,0 ± 6,3 12 – 40	36	24,7 ± 7,03 12 – 42	t=1,17 p=0,25 ns
96h	63	23,9 ± 7.2 12 – 48	39	22,2 ± 5.6 14 – 36	24	26,7 ± 8,8 12 – 48	t=2,46 *p=0,017 sig

t (Student t-test); *p<0,05



Слика 5: Респирации по 48 часа



Слика 5а: Респирации по 96 часа

Систолниот притисок имаше сигнификантно повисоки вредности во групата преживеани споредено со егзитираните пациенти, првиот ден по вклучување во студијата ($p = 0,037$), вториот ден ($p = 0,0035$), третиот ден ($p = 0,0037$) и 4 дена по вклучување во студијата ($p = 0,00007$).

Просечниот систолен притисок имаше вредност од $116,46 \pm 25,9$ и $105,78 \pm 23,2$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 24 часа; $123,54 \pm 20,8$ и $105,78 \pm 23,2$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 48 часа; $124,21 \pm 24,9$ и $105,47 \pm 33,8$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 48 часа; и, $134,44 \pm 24,1$ и $102,96 \pm 34,5$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 96 часа.

Табела 15: Динамика на систолниот крвен притисок во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	систола						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	99	109,85 ± 29,4 64 – 207	57	114,02 ± 31,3 68 – 207	42	104,19 ± 25,9 64 – 168	t=1,66 p=0,1 ns
24h	99	111,93 ± 25,2 59 – 187	57	116,46 ± 25,9 68 – 187	42	105,78 ± 23,2 59 – 169	t=2,12 *p=0,037 sig
48h	99	1147,42 ± 24,6 55 – 174	57	123,54 ± 20,8 85 – 174	42	109,12 ± 27,2 55 – 171	t=2,99 **p=0,0035 sig
72h	87	116,67 ± 30,1 51,3 – 200	52	124,21 ± 24,9 70 – 189	35	105,47 ± 33,8 51,3 – 200	t=2,98 **p=0,0037 sig
96h	64	123,12 ± 31,9 61 – 229	41	134,44 ± 24,1 95 – 229	23	102,96 ± 34,5 61 – 180	t=4,27 ***p=0,00007 sig

t (Student t-test); *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,0001



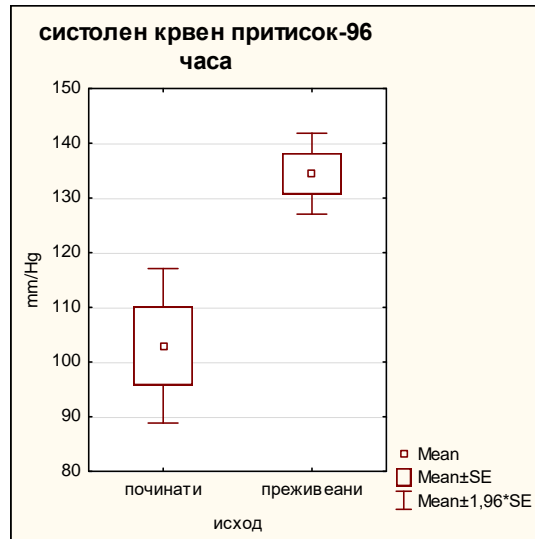
Слика 6: Систолен крвен притисок по 24 часа



Слика 6а: Систолен крвен притисок по 48 часа



Слика 6б: Систолен крвен притисок по 72 часа



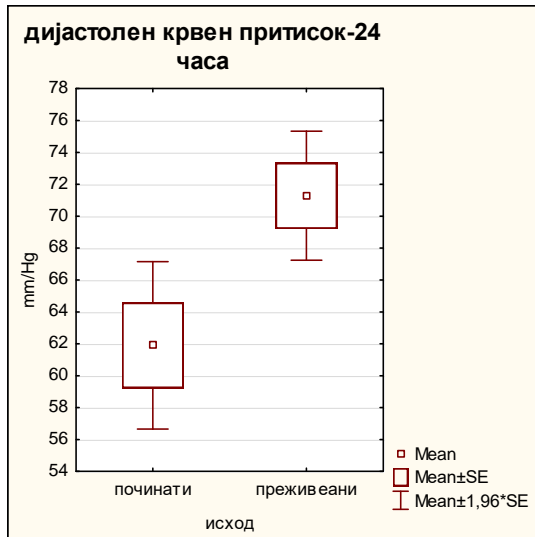
Слика 6в: Систолен крвен притисок по 96 часа

По вклучувањето во студијата, преживеаните пациенти имаа сигнификантно повисоки вредности за дијастолен притисок во сите временски точки. По 24 часа, просечниот дијастолен притисок изнесуваше $71,28 \pm 15,6$ во групата преживеани, $61,91 \pm 17,3$ во групата егзитирани ($p = 0,0058$); по 48 часа, просечниот дијастолен притисок изнесуваше $74,11 \pm 13,5$ во групата преживеани, $63,50 \pm 18,6$ во групата егзитирани ($p = 0,0014$); по 72 часа просечниот дијастолен притисок изнесуваше $75,59 \pm 17,6$ во групата преживеани, $61,57 \pm 21,3$ во групата егзитирани ($p = 0,0012$); и, по 96 часа, просечниот дијастолен притисок изнесуваше $80,68 \pm 13,6$ во групата преживеани, $59,04 \pm 19,7$ во групата егзитирани ($p = 0,000003$).

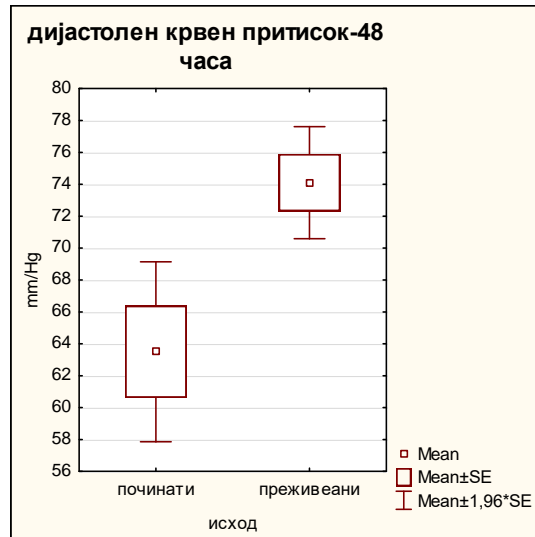
Табела 16: Динамика на дијастолниот крвен притисок во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	дијастола						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	
0 h	99	65,85 \pm 17,7 33 – 120	57	68,82 \pm 18,3 35 – 120	42	61,81 \pm 16,2 33 – 98	t=1,98 p=0,051 ns
24h	99	67,31 \pm 16,9 31 – 127	57	71,28 \pm 15,6 38 – 111	42	61,91 \pm 17,3 31 – 127	t=2,82 **p=0,0058 sig
48h	99	69.61 \pm 16,7 30 – 123	57	74,11 \pm 13,5 36 – 98	42	63,50 \pm 18,6 30 – 123	t=3,28 **p=0,0014 sig
72h	87	69.95 \pm 20,2 31 – 133	52	75,59 \pm 17,6 40 – 126	35	61,57 \pm 21,3 31 – 133	t=3,35 **p=0,0012 sig
96h	64	72,91 \pm 19,1 34 – 120	41	80,68 \pm 13,6 52 – 120	23	59,04 \pm 19,7 34 – 99	t=5,18 ***p=0,000003 sig

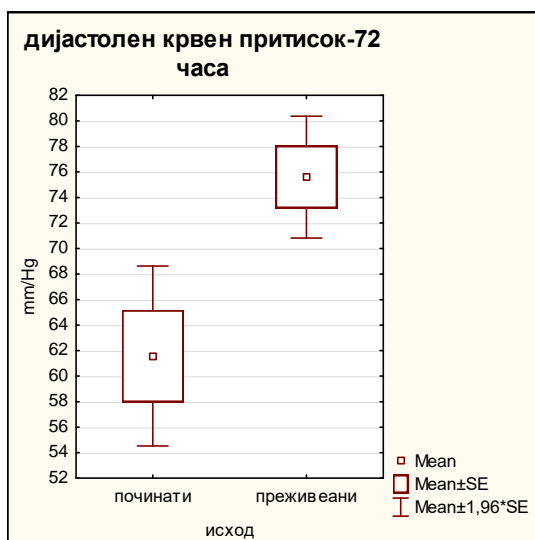
t (Student t-test); **p<0,01 ***p<0,0001



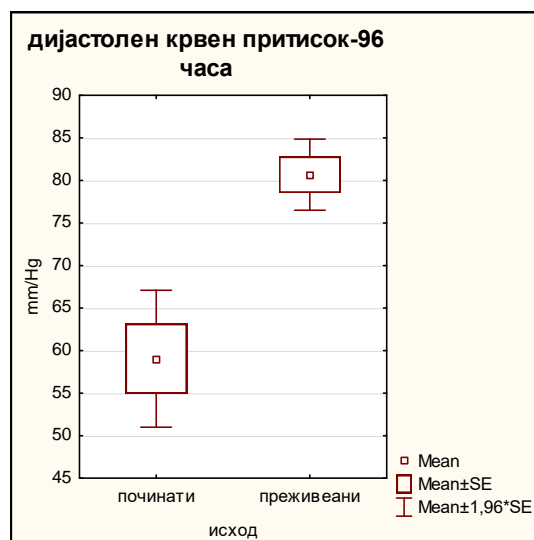
Слика 7: Дијастолен крвен притисок по 24 часа



Слика 7а: Дијастолен крвен притисок по 48 часа



Слика 7б: Дијастолен крвен притисок по 72 часа



Слика 7в: Дијастолен крвен притисок по 96 часа

И средниот артериски притисок го следеше трендот на систолниот и дијастолниот крвен притисок и имаше сигнификантно повисоки вредности во групата преживеани пациенти во сите анализирани точки по почетокот на студијата. Просечниот среден артериски притисок изнесуваше $85,41 \pm 19,0$ и $76,51 \pm 17,4$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 24 часа ($p = 0,019$); $89,98 \pm 14,3$ и $77,81 \pm 18,7$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 48 часа ($p = 0,00041$); $91,38 \pm 19,8$ и $74,81 \pm 20,9$, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 72 часа ($p = 0,00038$); и $99,0 \pm 23,1$ и

73,45 ± 24,5, соодветно во групата преживеани и во групата егзитирани, по 9 часа (p = 0,0000006).

Табела 17: Динамика на средниот артериски крвен притисок во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	среден артериски притисок						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	99	80,27 ± 21,3 43 – 149	57	83,79 ± 21,8 46 – 149	42	75,49 ± 19,8 43 – 117	t=1,94 p=0,055 ns
24h	99	81,63 ± 18,8 40 - 135	57	85,41 ± 19,0 43 – 135	42	76,51 ± 17,4 40 – 115	t=2,38 *p=0,019 sig
48h	99	84,82 ± 17,3 41,7 – 117	57	89,98 ± 14,3 58 – 117	42	77,81 ± 18,7 41,7 – 110	t=3,66 ***p=0,00041 sig
72h	85	84,56 ± 21,8 40 – 147	50	91,38 ± 19,8 50 – 147	35	74,81 ± 20,9 40 – 112	t=3,71 ***p=0,00038 sig
96h	63	89,67 ± 23,1 34 – 156	40	99,0 ± 23,1 71 – 156	23	73,45 ± 24,5 34 – 120	t=4,96 ***p=0,000006 sig

t (Student t-test); *p<0,05 ***p<0,0001



Слика 8: Среден артериски притисок по 24 часа



Слика 8а: Среден артериски притисок по 48 часа



Слика 8б: Среден артериски притисок по 72 часа



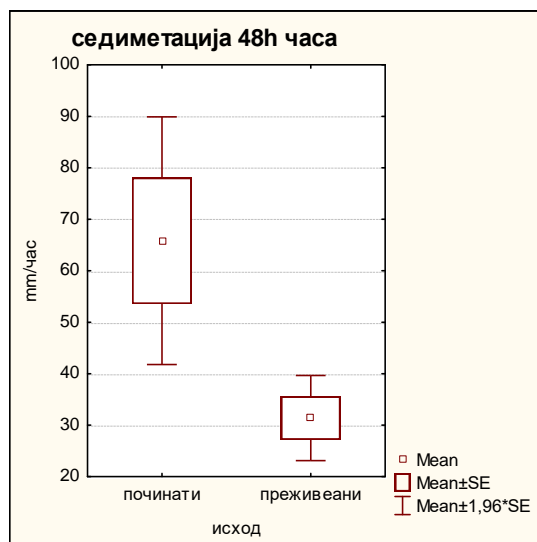
Слика 8в: Среден артериски притисок по 96 часа

За $p = 0,02$ по 48 часа од почетокот на студијата се потврди статистички сигнификантна разлика во седиментацијата на еритроцитите меѓу преживеаните и починатите пациенти. Значајно повисоки вредности на седиментација беа регистрирани во групата непреживеани (median 65 наспроти 28).

Табела 18: Вредности на седиментацијата во текот на 2 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	седиментација						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	86	52,5 (40-70)	51	50 (30-70)	35	60 (40-80)	Z=0,9 p=0,38 ns
24h	43	50 (30-80)	27	50 (30-80)	16	57,5 (40-75)	Z=0,46 p=0,64 ns
48h	19	40 (20-60)	13	28 (20-40)	6	65 (50-90)	Z=2,3 *p=0,02 sig

Z (Mann-Whitney U test); *p<0,05



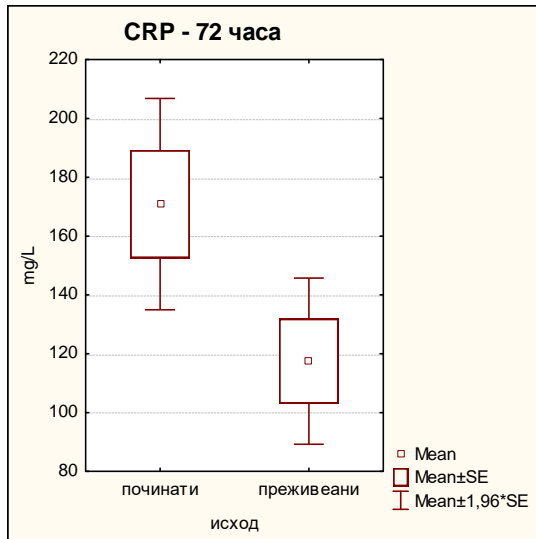
Слика 9: Седиментација по 48 часа

Статистички несигнификантна беше разликата меѓу преживеаните и егзитираните пациенти во однос на базичните вредности на Ц-реактивниот протеин ($p = 0,47$), по 24 и 48 часа следење ($p = 0,37$, $p = 0,47$), додека статистички сигнификантна разлика беше потврдена во наредните две временски точки, по 72 часа ($p = 0,02$), и по 96 часа ($p = 0,000001$). Вредноста на CRP беше значајно пониска кај преживеаните и во двете временски точки (median 81 наспроти 165 по 72 часа, 46 наспроти 234 по 96 часа).

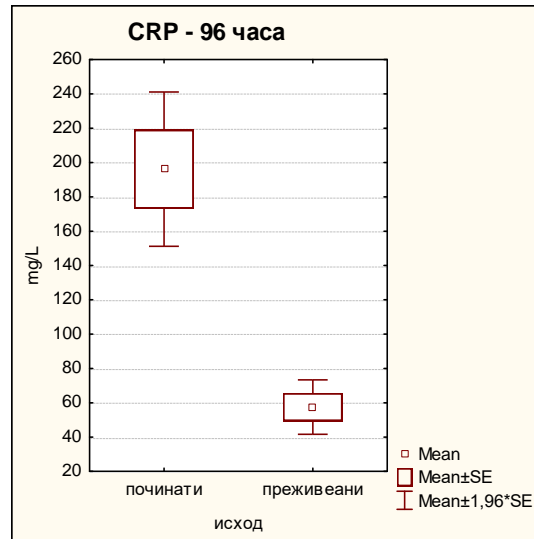
Табела 19: Динамика на CRP во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	CRP						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	100	249 124,5 – 387	57	262 130 – 407	43	223 121 – 335	Z=0,72 p=0,47 ns
24h	100	234 142,5 – 362,5	57	272 136 – 368	43	226 145 – 341	Z=0,89 p=0,37 ns
48h	97	135 80 – 247	56	134 71,5 – 234,5	41	135 86 – 257	Z=0,72 p=0,47 ns
72h	77	96 61 – 206	47	81 47 – 160	30	165 67 – 258	Z=2,3 *p=0,02 sig
96h	58	67 35 – 132	38	46 24 – 71	20	234,5 111 – 272	Z=5,0 ***p=0,000001 sig

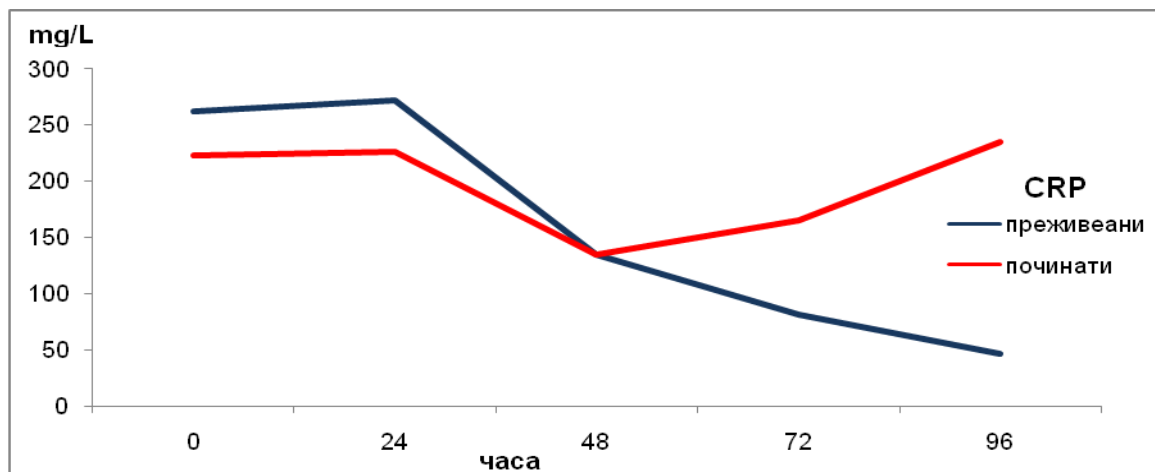
Z (Mann-Whitney U test); * $p < 0,05$ *** $p < 0,0001$



Слика 10: CRP по 72 часа



Слика 10а: CRP по 96 часа



Слика 10б: Линиски дијаграм за вредностите на CRP во групите преживеани и починати

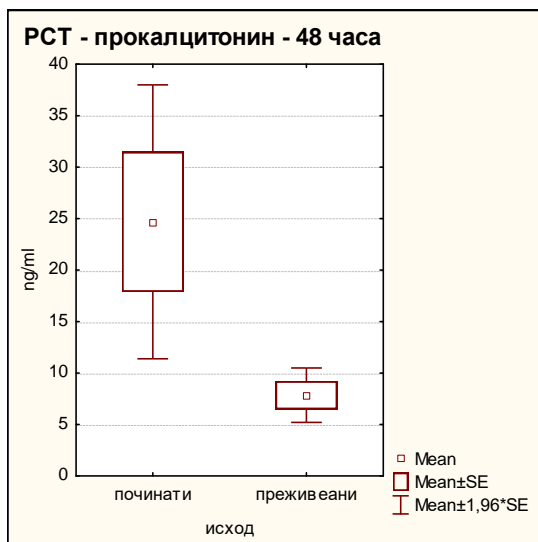
Вредностите на прокалцитонинот во серум беа одредувани на почетокот на студијата и во наредните 6 дена. Согласно со добиените резултати, со исклучок на 0-та точка, во целиот период на следење, пониски серумски концентрации на прокалцитонин беа измерени во групата преживеани. Статистичката анализа, како несигнификантна ја потврди разликата меѓу преживеаните и починатите пациенти во 0-та точка, односно во однос на базичните вредности ($p = 0,39$), а потоа првиот,

петтиот и шестиот ден ($p = 0,47$, $p = 0,08$ и $p = 0,39$, соодветно), додека разликата меѓу двете групи пациенти беше сигнификантна вториот, третиот и четвртиот ден по нивното вклучување во студијата ($p = 0,0058$, $p = 0,00022$ и $p = 0,042$, соодветно). Медијалните вредности на прокалцитонин изнесуваа 4,05 во групата преживеани и 8,24 во групата егзитирани по 48 часа; 2,01 во групата преживеани и 10 во групата егзитирани по 72 часа; 1,125 во групата преживеани и 4,325 во групата егзитирани по 96 часа.

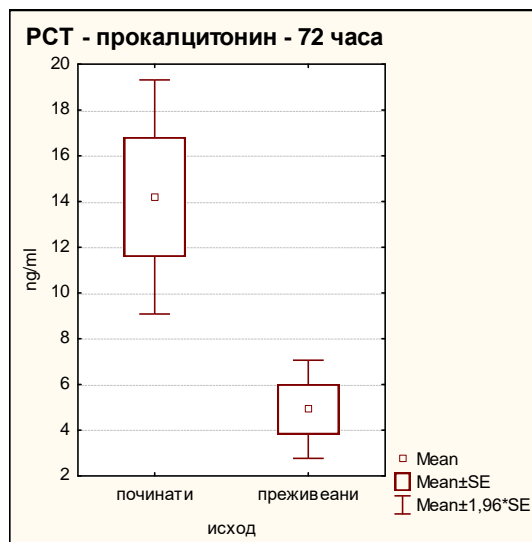
Табела 20: Динамика на прокалцитонинот во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	Прокалцитонин						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	100	8,76 5,17 – 22,04	57	8,78 5,71 – 22,9	43	7,75 3,63 – 17,45	Z=0,86 p=0,39 ns
24h	100	6,47 4,39 – 18,01	57	6,42 4,33 – 14,24	43	6,91 4,46 – 20,22	Z=0,72 p=0,47 ns
48h	100	4,93 2,17 – 12,91	57	4,05 1,99 – 9,0	43	8,24 2,77 – 19,9	Z =2,76 **p=0,0058 sig
72h	65	3,74 1,24 – 10,92	41	2,01 0,9 – 6,58	24	10 2,95 – 24,18	Z =3,69 ***p=0,00022 sig
96h	34	2,15 0,82 – 4,37	22	1,125 0,56 – 3,63	12	4,32 1,4 – 9,85	Z = 2,04 *p=0,042 sig
120h	17	1,25 0,51 – 3,49	12	0,94 0,34 – 1,51	5	5,35 1,97 – 7,54	Z=1,74 p=0,08 ns
144h	5	0,39 0,28 – 5,3	2	0,24 0,1 – 0,39	3	5,3 0,28 – 6,42	Z=0,87 p=0,39 ns

Z (Mann-Whitney U test); * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,0001$



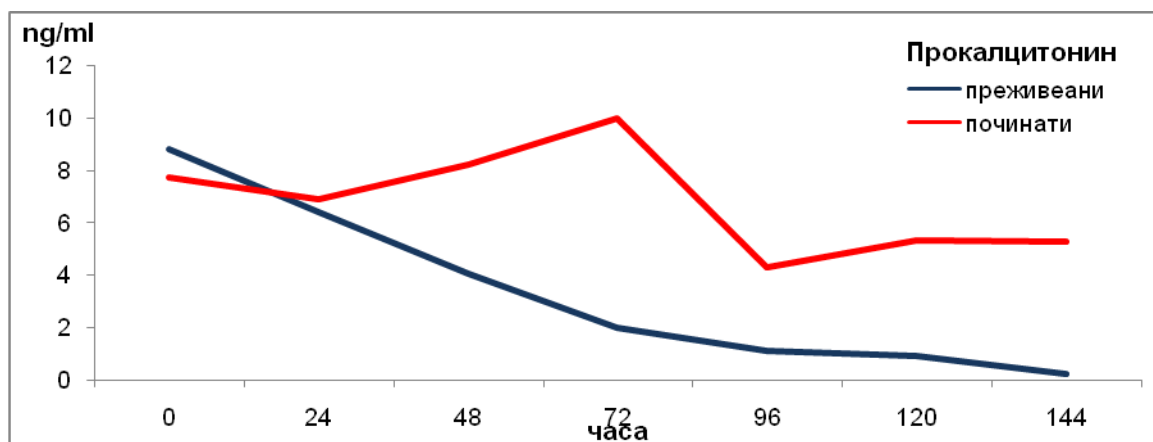
Слика 11: Прокалцитонин по 48 часа



Слика 11а: Прокалцитонин по 72 часа



Слика 11б: Прокалцитонин по 96 часа



Слика 11в: Линиски дијаграм за вредностите на прокалцитонин во групите преживеани и починати

Вредностите на лактатите беа слични во групата преживеани и групата починати во целиот период на следење, односно, статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во серумските лактати меѓу двете групи во сите временски точки ($p = 0,34$, $p = 0,18$, $p = 0,11$, $p = 0,98$ и $p = 0,18$, соодветно за 0-та точка, по 24, 48, 72, и 96 часа следење).

Табела 21: Динамика на вредностите на лактатите во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	лактати						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	96	2,3 1,45 – 3,65	54	2,3 1,3 – 3,2	42	2,25 1,5 – 6,1	Z=0,94 p=0,34 ns
24h	94	1,9 1,3 – 2,5	52	1,8 1,3 – 2,35	42	1,95 1,5 – 2,8	Z=1,35 p=0,18 ns
48h	88	1,6 1,2 – 2,45	47	1,5 1,2 – 2,2	41	1,8 1,2 – 2,6	Z=1,58 p=0,11 ns
72h	64	1,5 1,3 – 2,15	32	1,6 1,2 – 2,4	32	1,5 1,3 – 1,95	Z=0,03 p=0,98 ns
96h	38	1,6 1,2 – 2,1	22	1,45 1,2 – 1,9	16	1,8 1,25 – 2,65	Z=1,3 p=0,18 ns

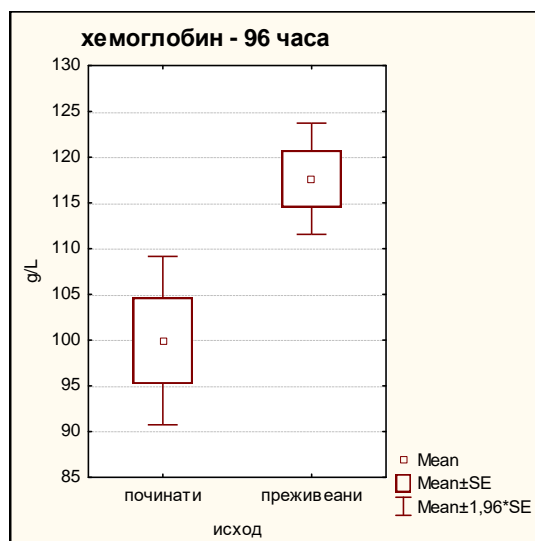
Z (Mann-Whitney U test)

Просечните вредности на хемоглобин, беа повисоки во групата преживеани во сите временски точки, но статистички сигнификантна разлика се потврди само 4. ден по почетокот на студијата ($117,63 \pm 18,3$ наспроти $99,95 \pm 20,9$, $p = 0,0019$).

Табела 22: Динамика на хемоглобинот во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	хемоглобин						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	
0 h	100	123,08 \pm 28,5 41 – 190	57	126,02 \pm 27,5 62 – 190	43	119,19 \pm 29,6 41 – 176	t=1,19 p=0,24 ns
24h	98	114,37 \pm 24,6 62 – 163	55	117,62 \pm 25,8 62 – 163	43	110,21 \pm 22,6 69 – 156	t=1,49 p=0,14 ns
48h	97	113,56 \pm 21,4 66 – 159	55	116,40 \pm 20,5 76 – 157	42	109,83 \pm 22,2 66 – 159	t=1,51 p=0,13 ns
72h	82	113,69 \pm 20,2 71 - 156	50	115,08 \pm 19,6 71 – 156	32	111,53 \pm 21,3 75 – 151	t=0,77 p=0,44 ns
96h	55	111,20 \pm 20,9 64 – 169	35	117,63 \pm 18,3 84 – 169	20	99,95 \pm 20,9 64 – 137	t=3,26 **p=0,0019 sig

t (Student t-test); **p<0.01



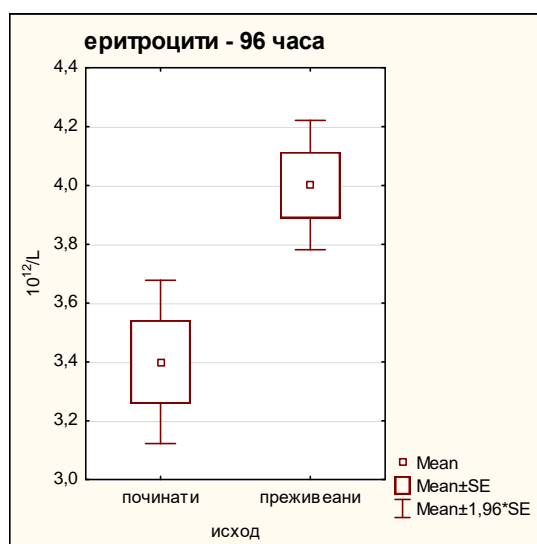
Слика 12: Хемоглобин по 96 часа

Двете групи пациенти имаа сигнификантно различен број на еритроцити на крајот на следењето, односно по 96 часа. Оваа сигнификантност се должи на значајно повисоките просечни вредности на еритроцитите во групата преживеани ($4,0 \pm 0,7$ наспроти $3,40 \pm 0,6$, $p=0,002$).

Табела 23: Динамика на бројот на еритроцити во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	еритроцити						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	100	4,17 ± 0,9 2,08 – 6,5	57	4,23 ± 0,9 2,08 – 6,46	43	4,09 ± 0,9 2,25 – 6,27	t=0,73 p=0,46 ns
24h	98	3,89 ± 0,8 1,89 – 5,96	55	3,98 ± 0,9 1,89 – 5,96	43	3,77 ± 0,7 2,49 – 5,25	t=1,27 p=0,21 ns
48h	98	3,85 ± 0,8 0,44 – 5,65	56	3,98 ± 0,8 2,53 – 5,65	42	3,68 ± 0,9 0,44 – 5,3	t=1,79 p=0,08 ns
72h	82	3,87 ± 0,8 1,36 – 5,52	50	3,88 ± 0,9 1,36 – 5,52	32	3,84 ± 0,7 2,71 – 5,12	t=0,22 p=0,83 ns
96h	55	3,78 ± 0,7 2,35 – 5,8	35	4,0 ± 0,7 2,51 – 5,8	20	3,40 ± 0,6 2,35 – 4,56	t=3,29 **p=0,002 sig

t (Student t-test); **p<0.01



Слика 13: Еритроцити по 96 часа

Хематокритот презентираше несигнификантно различни вредности кај преживеваните и починатите пациенти во целиот период на следење ($p > 0,05$).

Табела 24: Динамика на хематокритот во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	хематокрит						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	100	0,36 ± 0.1 0,13 – 0.76	57	0,36 ± 0,07 0,18 – 0,52	43	0,36 ± 01 0,13 – 0,76	t=0,004 p=0,99 ns
24h	98	0,34 ± 0.08 0,17 – 0.84	55	0,34 ± 0,07 0,17 – 0,49	43	0,34 ± 0,1 0,17 – 0,84	t=0,17 p=0,86 ns
48h	97	0,36 ± 0.2 0,21 – 2.24	55	0,34 ± 0,06 0,21 – 0,49	42	0,39 ± 0,3 0,21 – 2,24	t=1,28 p=0,2 ns
72h	80	0,34 ± 0.09 0,19 – 0.93	49	0,34 ± 0,07 0,19 – 0,48	31	0,35 ± 0,1 0,19 – 0,93	t=0,47 p=0,64 ns
96h	53	0,34 ± 0,097 0,21 – 0.91	33	0,35 ± 0,05 0,27 – 0,51	20	0,33 ± 0,14 0,21 – 0,91	t=0,47 p=0,64 ns

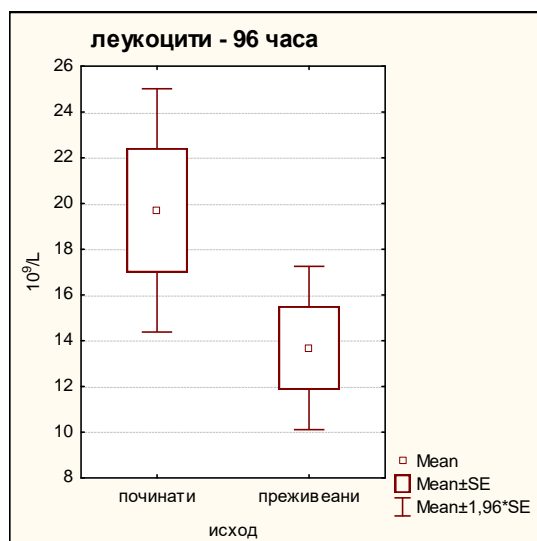
t (Student t-test)

Леукоцитите не се разликуваа сигнификантно меѓу двете групи пациенти на почетокот и првите 3 дена следење ($p = 0,58$, $p = 0,85$, $p = 0,25$, и $p = 0,37$, соодветно). За $p = 0,0047$ се потврди статистички сигнификантна разлика во бројот на леукоцити меѓу преживеваните и починатите пациенти на последниот, 4. ден од следењето, што се должи на значајно помалиот број на леукоцити во групата преживевани (9,8 наспроти 18,7).

Табела 25: Динамика на леукоцитите во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	леукоцити						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	100	15,55 7,8 – 19,75	57	14,9 8,9 – 19	43	15,7 7,7 – 25,1	Z=0,55 p=0,58 ns
24h	98	14,55 8 – 21,5	55	14,3 8,1 – 20,3	43	14,9 6,6 – 21,9	Z=0,19 p=0,85 ns
48h	97	13,5 9 – 19	55	13,1 8,2 – 17,9	42	14 9,8 – 21,1	Z=1,14 p=0,25 ns
72h	79	12,7 9,7 – 17,9	48	12,45 9,3 – 16,75	31	13,9 10,3 – 22,2	Z=0,9 p=0,37 ns
96h	53	11,7 8,9 – 21,4	33	9,8 7,9 – 13,2	20	18,7 12,45 – 24,15	Z=2,8 **p=0,0047 sig

Z (Mann-Whitney U test); ** $p < 0,01$



Слика 14: Леукоцити по 96 часа

Вкупниот број на леукоцити долго време беше интегрална компонента за дијагностика на септичен шок. На пример, иницијалната дефиниција на синдромот на системски инфламаторен одговор (SIRS), во 1992 година вклучувала нарушувања во бројот на леукоцитите (било покачени било намалени) или нормален број на леукоцити со повеќе од 10 % стапчести форми (48). За иронијата да биде поголема, овие два параметри кои привлекуваат најголемо внимание (вкупниот број на леукоцити и нивните стапчести форми) спаѓаат, всушност, помеѓу помалку применливите компоненти на комплетниот број на клетки во крвта. Комплетниот број на крвни клетки дава мноштво информации, од кои многу не се веднаш забележливи, а разбирањето, како целосно да се интерпретираат овие анализи, е корисно од повеќе причини (140). Најголемиот број пациенти кај кои се врши евалуација, веќе имаат готови крвни анализи, со што тие информации, често, се достапни веднаш. Интерпретацијата на деталите од овие анализи може да даде дополнителни дијагностички и прогностички информации без други трошоци. Конечно, можностите за крвни анализи се достапни речиси насекаде. Наша цел, секако, треба да претставува обидот за екстракција на што е можно повеќе информации од овие анализи. Имајќи предвид дека пациентите обично веќе доаѓаат со крвни анализи, големо внимание треба да ѝ се укаже на интерпретацијата на компонентите што се во сивата зона (рангови во кои нема корисни информации) (140). Леукоцитите се најчесто користен метрички систем за истражување (инвестирација) на инфекција, но исто така и најмалку употребливи. Дури и септичниот шок, како екстрем, може да резултира било со леукоцитоза било со леукопенија, а многу пациенти со сепса

имаат вредности на леукоцитите помеѓу овие два екстрема, со нормални вредности на леукоцитите (овие пациенти често подоцна развиваат леукоцитоза, одложено). На пример, дури половина од пациентите во моментот на хоспитализација имаат нормални вредности на леукоцитите (442). Според тоа, додека изразито нарушените (абнормални) вредности на бројот на леукоцитите можат да сугерираат присуство на инфекција, нормалните вредности, генерално, нудат малку информации. Доколку бројот на леукоцити е екстремно низок, во тој случај мора да се одреди апсолутниот број на неутрофили (апсолутен број на зрели неутрофили плус присутни стапчести форми). Неутропенијата, генерално, се дефинира како апсолутен број на неутрофили под 500/микролитар, или број во ранг од 500 до 1 000/микролитар, којшто е во опаѓање (140). Пациентите со неутропенија, често воопшто не манифестираат фокални знаци на инфекција, па оттука, потребен е висок индекс на суспекција за инфекција кај пациентите со неутропенија (на пример, самото присуство на температура генерално индицира потреба за широк –спектар на антибиотици). Инфекцијата стимулира продукција на цитокини кои поттикнуваат ослободување на незрели гранулоцити од коскената срцевина (пр. гранулоцит-колонија стимулирачки фактор). Ова се рефлектира со присуство на незрели клетки во периферната циркулација. Најмалку зрели форми кои често се регистрираат во периферната циркулација се стапчестите форми (поместување во лево во диференцијалната анализа). Со порастот на концентрациите на цитокините, прогресивно можат да се ослободат и понезрели клетки (вклучително промиелоцити, метамиелоцити и миелоцити). Важна пречка на поместувањето на леукоцитарната формула во лево претставува одложеното ослободување на незрелите форми од коскената срцевина, кои се појавуваат околу еден ден по клинички манифестната инфекција (140). Тоа резултира со отсуство на поместувањето во лево во моментот кога пациентот ги манифестира првите знаци на септичен шок.

Традиционално, поместувањето во лево се детерминира со присуството на стапчести форми на неутрофилите во крвта, а тоа се проценува со мануелно броење на клетките (обично базирано на бројот на стапчестите форми во сто леукоцити) (140). Определувањето на застапеноста на стапчестите форми има два важни недостатока. Како прво, потребно е мануелно броење на бројот на клетките, што резултира со значително пролонгирање на овие резултати (317). Ако се има предвид ургентноста за добивање на точна дијагноза на септичен шок, пролонгирањето на временскиот период од дури само неколку часа, може да биде многу проблематично (107). Второ, одредувањето на стапчестите форми е предмет на интеропсерверски и интерболнички варијабилности, поради конфузија во литературата во однос на тоа како да се дефинираат стапчестите форми (92). Стапчестите форми имаат ниска сензитивност за инфекција, но разбирливо висока специфичност (околу 85 % ако се користи граничната вредност од > 10 %

стапчести форми) (69, 92, 200). Други потенцијални причини за појава на стапчестите форми вклучуваат: хируршки интервенции, хеморагија, ткивна некроза, миелопролиферативни нарушувања и егзогени фактори за гранулоцитна клеточна стимулација. Според тоа, доколку се најде изразито голем број на стапчести форми, тие треба да се сметаат за потенцијален доказ за сепса, ако не се докаже поинаку.

Терминот незрели гранулоцити се однесува на процентот на циркулирачките леукоцити кои се промиелоцити, миелоцити или метамиелоцити, кои претставуваат понезрели форми од стапчестите, и генерално се присутни во помали концентрации од нив (140). Модерните хематолошки апарати-анализатори се способни за автоматско броење и одредување на застапеноста/процентот на незрелите гранулоцити меѓу илјадници клетки, како компонента од рутинското определување на комплетниот број крвни клетки, со ветувачко значење за добивање на прецизни, генерализирачки и брзи информации за поместувањата во лево. За жал, постоечката литература поврзана со незрелите гранулоцити е крајно лимитирана поради изразитата хетерогеност. Во некои студии е најдено дека незрелите гранулоцити имаат дијагностичко значење, додека во други тоа не е случај (17, 27, 233, 383). Студиите се поделени околу тоа дали користењето на апсолутен број или процент на незрели гранулоцити, е супериорен (24, 61), а исто така и рангот на граничните вредности многу се разликува меѓу студиите и изнесува од 0,2 % до 3 % (44, 107, 200, 495). Во моментот, употребливоста на бројот на незрели гранулоцити го отсликува бројот на стапчестите форми. Изразито зголемените вредности сугерираат инфекција (на пр. > 3 %).

Соодносот/скорот на неутрофили/лимфоцити – НЛС(NLS) лесно се калкулира од диференцијалниот број клетки (било како стапка на апсолутниот број клетки било како стапка на релативните броеви на клетки). Физиолошкиот стрес, генерално, го зголемува бројот на неутрофилите и го намалува бројот на лимфоцитите (140). Точниот механизам на зголемувањето на НЛС не е познат, но веројатно вклучува некакви комбинации на ендоген кортизол и катехоламини (за двата е познато дека го зголемуваат бројот на неутрофилите и го намалуваат бројот на лимфоцитите) (42, 358). Сепсата, исто така, стимулира лимфоцитна апоптоза, па според тоа септичниот шок може да предизвика особено драматично зголемување на НЛС, споредено со другите форми на физиолошки стрес (551). НЛС не е само индикација за инфламација, туку се зголемува при кој било извор на физиолошки стрес (на пр. хиповолемичен шок). Консеквентно, НЛС може да се користи за сортирање/градација на пациентите со тешка системска наспроти лесна форма на болест, односно, нивна стратификација. НЛС не помага во диференцирањето на точната причина на болеста кај пациентот (на пр. стерилан панкреатитис верзус асцендентен холангитис). НЛС се зголемува брзо по акутен

физиолошки стрес, обично во рамките на 6 часа (545). Ваквиот промптен раст го прави НЛС супериорна рефлексивна на акутна болест, споредено со другите компоненти на комплетниот број крвни клетки што обично одзема подолго време за пораст (на пр. бројот на леукоцити и поместувањето во лево во леукоцитната формула) (200). Кај многу пациенти со ран септичен шок, НЛС може да биде единствен параметар кој точно ја рефлектира тежината на болеста. За разлика од незрелите гранулоцити, НЛС се квантифицира на униформен начин во целата медицинска литература. Покрај тоа, разликувањето на неутрофилите од лимфоцитите е јасно, па определените вредности на НЛС се униформни независно од користениот хемцитометар. Сепак, треба да се имаат предвид одредени ограничувања при интерпретацијата на НЛС (231). Егзогените стероиди можат да ја зголемат вредноста на НЛС, а адреналната инсуфициенција да ја намалат. Примената на НЛС не е евалуирана кај пациентите со ХИВ-инфекција или со активни хематолошки нарушувања (на пр. леукемија, хемотерапија).

Во проспективна студија на 1 572 пациенти со суспектна сепса во Ургентната единица (emergency department) за дијагностика на тешка сепса или септичен шок, примената на НЛС се покажала како супериорна во однос на Ц-реактивниот протеин и еквивалентна на прокалцитонинот (во однос на полето под ROC-кривата) (299). Со ниски гранични вредности на НЛС > 3 , тестот бил 96 % сензитивен, но само 10 % специфичен. Со зголемувањето на граничните вредности на НЛС > 10 , специфичноста се подобрила/зголемила на 56 %, но за сметка на пониска сензитивност од 80 %.

НЛС е помалку прецизен во идентификацијата на септичен шок во популацијата на критично болни пациенти, хоспитализирани во Единицата за интензивна нега и лекување (ICU). Пациентите со неинфективна критична форма на болест, покажуваат тенденција за умерено зголемување на НЛС, со вредност на НЛС која е помалку способна за детекција на сепса во тој контекст. Во една студија на 664 пациенти во ICU за НЛС > 10 е најдена сензитивност од 66 % и специфичност од 53 % за сепса (521). Друга студија на 452 пациенти во ICU, користела пониски гранични вредности на НЛС (> 5) за добивање на повисока сензитивност (81 %), но за сметка на пониска специфичност (36 %). Иако постоечката литература за НЛС за дијагностика на септичен шок е ограничена, во голема мера НЛС е евалуиран за дијагностика на бактериемијата или за различни фокални инфекции (на пр. апендицитис). Од тие студии произлегуваат некои заклучоци. Прво, НЛС е универзално супериорен во однос на бројот на леукоцитите (170, 362). Тоа секако не би требало да претставува изненадување ако се има предвид дека инфекциите покажуваат тенденција за зголемување на НЛС, додека инфекцијата може или да го зголеми или да го намали бројот на леукоцитите. Второ, НЛС често има слични или подобри перформанси споредено

со Ц-реактивниот протеин (но, обично е инфериорен во однос на прокалцитонинот) (108). Исто така, НЛС може да се користи и за следење на клиничкиот тек на септичен шок. Со успешна терапија, која е ефикасна, НЛС генерално почнува да се намалува во рамките на само неколку дена (480). Неуспехот за подобрување на НЛС со текот на времето корелира со лоша прогноза. Нормалните вредности на НЛС изнесуваат околу 1-3 (199, 266). Вредностите се зголемуваат пропорционално со степенот на физиолошкиот стрес, особено при септичен шок.

Во студија на 1 468 пациенти со суспектна инфекција, со други параметри е компариран прокалцитонинот (182). Иако прокалцитонинот не е перфектен индекс за септичен шок, ваквата компарација помага во калибрирањето на интерпретацијата за НЛС. Во наведената студија е најдено дека НЛС корелира посилно со прокалцитонинот отколку со бројот на леукоцити или со Ц-реактивниот протеин.

НЛС треба да се интерпретира во рамките на клиничкиот контекст (земајќи ги предвид другите познати извори на физиолошки стрес присутни кај пациентот). На пример, пациент со дијабетична кетоацидоза и хиповолемичен шок може да има зголемен НЛС едноставно поради тие стресори, па НЛС од 14 во тој контекст не би требало да биде алармантен. Алтернативно, НЛС од 14 кај пациент со целулитис без други јасни извори на физиолошки стрес, би требало да го подигне црвеното знаменце за присуство на системска инфламација (на пр. токсичен шок синдром) (140).

Во идеални услови, НЛС треба секогаш да се има предвид при евалуацијата на комплетниот број крвни клетки, односно, не само при ризик за сепса, но, од разбирливи причини, клучни/важни се вредностите од 3 и 10: 1) Нормална вредност на НЛС (< 3): 90 - 95 % од пациентите со тешка форма на сепса имаат НЛС над 3. Оттука, вредностите на НЛС под три не исклучуваат апсолутно септичен шок, но би требало да го насочат вниманието кон други дијагностички можности. За критично болните пациенти со вредност на НЛС, која е диспропорционално ниска споредено со нивната тежина на болеста, адреналната инсуфициенција би требало, исто така, да се земе предвид (со оглед дека отсуството на кортизолски одговор на стрес може да спречи/превенира пораст на НЛС). 2) Сива зона (НЛС грубо 3-10): вредностите во овој ранг не даваат јасни насоки за присуство или отсуство на септичен шок. Со оглед дека НЛС е слободно достапен кај сите пациенти, прифатливо е да има ваква голема сива зона. 3) Изразито зголемен НЛС (> 10): сугерира присуство на тежок системски стрес (којшто би можел да биде предизвикан од септичен шок или друга критична болест). Гранична вредност > 10 е само слабо специфична за сепса (околу 65 %) (44, 107, 442, 548). Оттука, вредностите малку над 10 не се

дијагностички, туку наместо тоа упатуваат на потребата за дополнителни истражувања/инвестирации (308). Граничната вредност од 10 е погодна, поради тоа што лесно може да се пресмета без потреба за калкулатор. Колку што се повисоки вредностите на НЛС од 10, толку се поспецифични.

Табела 26: Пристап кој се сугерира за интерпретација на НЛС во евалуацијата на септичен шок

Пациент со клинички карактеристики за инфекција и ризик за септичен шок			
НЛС <3	НЛС 3-10	НЛС 10-15	НЛС >15
Септичниот шок не е веројатен	<p>Сива зона:</p> <p>НЛС без јасни информации</p> <p>Пациентот треба да се менаџира како без НЛС</p>	Да се смета на септичен шок	Силно сугерира септичен шок

Забелешка, вредностите на НЛС можат да варираат во зависност од клиничкиот контекст и другите извори на физиолошки стрес. НЛС рефлектира физиолошки стрес повеќе отколку што претставува специфичен индикатор за септичен шок.

Да се навратиме на веќе изнесеното во детали во воведниот дел од студијата каде што сепсата/сепса-3 се дефинира како животозагрозувачка органиска дисфункција предизвикана од нерегулиран одговор на домаќинот на инфекција, која ја рефлектира природата на болеста, базирано врз подоброто разбирање на сепсата. Со други зборови, сепсата е предизвикана од нерегулиран имун одговор на системска инфекција, која води до мултипна органска дисфункција и е потенцијално летална компликација во ICU (96, 113, 146, 532). Точните/прецизни механизми на клеточните оштетувања и на системската органодисфункција индуцирана од сепса, сè уште не се целосно разјаснети. Како што е познато, критична улога во текот на сепсата игра имуниот систем, кој се карактеризира со системски дисрегулиран имун одговор на инфекцијата што доведува до микроваскуларни и ендотелијални нарушувања (71, 378). Нормалната регулација на имуниот систем резултира со расчистување (отстранување) на изворот на инфекција и ограничување на интензитетот на инфламаторниот одговор. Оттука, НЛС, како и CRP, прокалцитонинот, sTREM-1, пресепсинот, цитокините и различните интерлеукини, сè почесто се евалуираат за нивната способност за рано препознавање, и, уште повеќе, за предикција на прогнозата на сепса (220, 351, 430, 553). Покажано е дека НЛС служи како погоден прогностички маркер кај пациентите со сепса наспроти бројните докази што објавуваат корелација помеѓу НЛС и несаканите исходи при сепса кои остануваат контроверзни (298, 351). Како знак на инфламација, НЛС се добива од

апсолутниот број на неутрофили и апсолутниот број на лимфоцити. Важна карактеристика на сепсата, претставува лимфопенијата, која се должи на апоптоза на лимфоцитите и која може да се смета за одговорна за адаптивната имунодепресија (173). Неутрофилите играат критична улога за заштита на организмот од инфекции предизвикани од различни патогени микроорганизми. Оттука, кај тешките инфективни болести се регистрира драматичен пораст на бројот на неутрофилите, особено при сепса, што ја рефлектира тежината на болеста. Клучни инволвирани механизми во основата се: 1) зголемен животен век во текот на сепсата, што се должи на хипер/прекумерната експресија на антиапоптотичен протеин Mcl (myeloid cell leukemia)-1 (302) и резистенција на апоптоза за кои придонесуваат за неколку сигнални патеки кај неутрофилите, вклучително екстрацелуларните регулирачки протеин кинази (ERKs) 1 и 2, фосфоинозитид-3 кинази (PI-3K)/Akt, тирозин фосфатаза-1 (SHP-1)/каспаза-8 која содржи Src-хомологна домена 2, итн. (448), зголемена продукција и ослободување на зрели и незрели неутрофили водени со хипер/нагорно регулирани концентрации на гранулоцит-колонија стимулирачки фактор (G-CSF) и дисбаланс на хемокините и нивните рецептори (122). Оттука, НЛС претставува вреден биомаркер, сигнификантно асоциран и со имуниот статус. Меѓутоа, треба да се има предвид дека НЛС рефлектира само квантитативни промени на имуните клетки, но не и функционални промени. Како круцијален член на инфламаторните цитокини, интерлеукин-6 можат да продуцираат бројни имуни клетки, при што тој игра водечка улога во одговорот на домаќинот кон инфекцијата преку регулација на имуните функции (207, 209, 370). Според тоа, со комбинирање на НЛС со Ил-6 би можело потенцијално да се зголеми способноста за предикција на ризикот за фатален исход кај пациентите со сепса.

Статусот на имуните функции и интензитетот на инфламаторниот одговор силно влијаат врз исходот кај пациентите со сепса (204, 283, 516). Поради тоа, се нотира дека повеќе пациенти страдаат од хемодинамска нестабилност и адренална инсуфициенција кај починатите, што се должи на имуната парализа и агресивниот инфламаторен одговор. НЛС и Ил-6 се клинички достапни биомаркери кои се тесно поврзани со појавата и развојот на сепсата. Како што веќе е познато, неутрофилијата игра витална улога за природниот/вроден имунитет, како прва линија на одбрана која овозможува брзо препознавање и елиминација на патогенот. Покрај тоа, лимфоцитите се клучни клетки на стекнатиот/адаптивен имунитет, кој обезбедува поширок и поприспособен финален репертоар за препознавање на антигените (51, 475). Оттука, НЛС го рефлектира балансот помеѓу природниот и адаптивниот имунитет (293). Покрај тоа, НЛС е лесно достапен биомаркер кој може да се анализира од бројот на вкупните крвни клетки и за кој се објавува дека е асоциран со различни болести, вклучително инфламација, церебрална инфаркција, канцер и траума (130, 351, 363, 369, 431,

475, 550). Од друга страна, ИЛ-6 е плеотропен цитокин и инфламаторен биомаркер кој се продуцира како одговор на домаќинот на инфекцијата и кој е евалуиран како маркер за валидност во дијагностиката на сепса, во многу студии (391, 461, 481). Во една неодамнешна ретроспективна студија е најдено дека вредностите на НЛС, ИЛ-6 и РСТ се сигнификантно повисоки кај пациентите со фатален исход, споредено со преживеаните ($p < 0,01$) (25, 293, 298, 461, 481). За разлика од тоа, разликите на концентрациите на CRP помеѓу преживеаните и пациентите со фатален исход не биле сигнификантни (293). Овие податоци укажуваат дека НЛС, ИЛ-6 и РСТ можат да послужат како потенцијални прогностички маркери за сепса. Дополнително е проценета и асоцираноста помеѓу биомаркерите и тежината на болеста, при што е утврдено дека ИЛ-6 покажува најсилна корелација со тежината на болеста, следено од НЛС и РСТ, што оди во насока дека овие биомаркери можат да бидат ефикасни индикатори за стратификација на тежината на болеста со цел предикција на прогнозата кај пациентите со сепса, но мора да се потенцира дека во наведената студија сепак CRP, како протеин на акутната фаза, не покажал сигнификантна корелација со тежината на болеста (293). Слично на тоа, и во проспективната опсервациона студија не е најдена сигнификантна разлика на концентрациите на CRP помеѓу субгрупите според тежината на болеста (333). Можно објаснување на овие наоди е дека CRP достигнува максимални вредности 24 – 48 часа по отпочнувањето на инфекцијата или тивното оштетување (81, 475), што го детерминира слабото совпаѓање на CRP. Следно што е истражувано се факторите за независна предикција на 28-дневниот морталитет при сепса, што е од големо значење за спроведување на соодветни и ефикасни интервенции. Анализите покажале дека НЛС и ИЛ-6 се независни предиктори на 28-дневен морталитет кај пациентите со сепса по корекциите/приспобувањата според возраста, полот, БМИ, систолниот притисок, APACHE II и SOFA-скоровите, со користење на Коксов мултиваријантен модел. Наведените резултати се исто така конзистентни со објавените и во неколку други студии (211, 298, 351, 461). Освен тоа, за евалуација на предиктивната сила/моќност на секој од горенаведените независни фактори за 28-дневен морталитет се користени и ROC-криви, при што е нотирано дека ИЛ-6 има највисоки вредности на AUC (0,849), следено од НЛС (0,776), РСТ (0,768) и CRP (0,591) како единечен параметар. Секако треба да се нотира дека сигнификантно повисоки вредности на AUC (0,904) се најдени со комбинирање на НЛС и ИЛ-6 како композитен индекс ($p < 0,01$) (293).

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во бројот на тромбоцитите меѓу преживеаните и починатите пациенти во 0-та точка ($p = 0,75$), по 24 часа ($p = 0,46$) и по 48 часа ($p = 0,1$), додека разликата беше статистички сигнификантна по 72 часа ($p = 0,019$) и по 96 часа ($p = 0,001$). Во двете временски точки преживеаните пациенти имаа значајно поголем број на тромбоцити (median 160 наспроти 100, и 244,5 наспроти 84,5, соодветно по 72 и 96 часа).

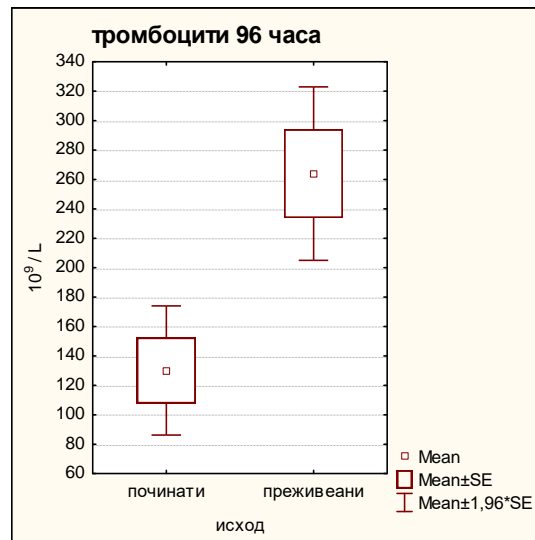
Табела 27: Динамика на тромбоцитите во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	тромбоцити						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	100	151 92 – 231,5	57	155 99 – 227	43	138 89 – 248	Z=0,32 p=0,75 ns
24h	98	130,5 79 – 215	55	144 88 – 215	43	118 73 – 220	Z=0,74 p=0,46 ns
48h	97	125 72 – 217	55	159 75 – 238	42	96,5 63 - 197	Z=1,64 p=0,1 ns
72h	80	126,5 82 – 242	49	160 101 – 253	31	100 74 – 193	Z=2,34 *p=0,019 sig
96h	56	163,5 81 – 315	34	244,5 153 – 349	22	84,5 63 – 145	Z=3,29 **p=0,001 sig

Z (Mann-Whitney U test); *p<0,05 **p<0,01



Слика 15: Тромбоцити по 72 часа



Слика 15а: Тромбоцити по 96 часа

Исто како и бројот на леукоцитите, инфекцијата може да го зголеми или намали бројот на тромбоцитите. Бројот на тромбоцитите е реактант на акутната фаза, па тромбоцитите се често зголемени при хронични инфекции. Септичниот шок често предизвикува тромбоцитна консумпција, па во тие услови почесто се регистрира тромбоцитопенија (во некои случаи напредува во дисеминирана интраваскуларна коагулација) (140). Тромбоцитопенијата претставува корисна нишка која се провлекува во дијагностиката на сепсата и е присутна кај околу 40 %

од пациентите со септичен шок. Степенот на изразеноста/тежината на тромбоцитопенијата претставува силен прогностички фактор за морталитет (140). Меѓутоа, таа е релативно неспецифичен наод, со оглед дека тромбоцитопенијата често се регистрира кај критично болните пациенти. Оттука, тромбоцитопенијата може да функционира како црвено знаменце кое сугерира присуство на тешка системска болест, без да посочува каква било точна етиологија. Хроничната тромбоцитопенија е честа карактеристика на многу болести (на пр. цироза), па акутната тромбоцитопенија има поголемо значење од хроничната.

Емергентни параметри

Со подобрувањата на хемокитометриската технологија, кои се во тек, голема е веројатноста за појава на нови параметри. На пример, распространетоста на моноцитната дистрибуција е особено ветувачка. Две студии демонстрирале дека таа може да идентификува со голема точност (полето под ROC-кривата од околу 0,75) пациенти со сепса во ургентните единици (emergency department) (94, 95).

Гликемијата имаше слични вредности во двете групи пациенти во целиот период на следење, односно, разликата во просечните вредности на гликемијата меѓу преживеаните и починатите пациенти не беше статистички сигнификантна во ниту една временска точка ($p > 0,05$).

Табела 28: Динамика на гликемијата во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	гликемија						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	99	9,62 ± 4,5 2,3 – 26,8	56	9,25 ± 4,1 2,3 – 19,9	43	10,12 ± 5,1 3,6 – 26,8	t=0,94 p=0,35 ns
24h	97	9,34 ± 4,2 4,5 – 23,6	55	8,99 ± 3,8 4,5 – 22,1	42	9,78 ± 4,6 4,6 – 23,6	t=0,91 p=0,36 ns
48h	97	8,89 ± 3,6 3,9 – 20,6	55	9,02 ± 3,9 3,9 – 20,6	42	8,73 ± 3,0 4,2 – 15,8	t=0,39 p=0,69 ns
72h	80	8,85 ± 3,7 4 – 22,8	49	9,18 ± 3,9 4 – 22,8	31	8,33 ± 3,1 4,2 – 14,8	t=1,02 p=0,31 ns
96h	51	8,19 ± 5,1	30	8,14 ± 5,7 3,5 – 34,7	21	8,25 ± 4,4 3,8 – 19,1	t=0,07 p=0,94 ns

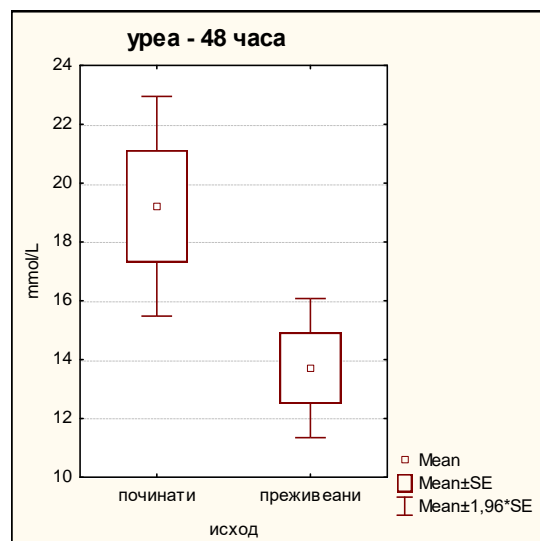
t (Student t-test)

Преживеаните пациенти споредено со починатите, имаа несигнификантно пониски вредности на серумска уреа при влез во студијата ($p = 0,12$) и по 24 часа ($p = 0,09$), а сигнификантно пониски по 48 часа (median 11,85 наспроти 17,1; $p = 0,018$), по 72 часа (median 10,7 наспроти 16,7; $p = 0,013$) и по 96 часа (median 8,05 наспроти 25; $p = 0,000058$).

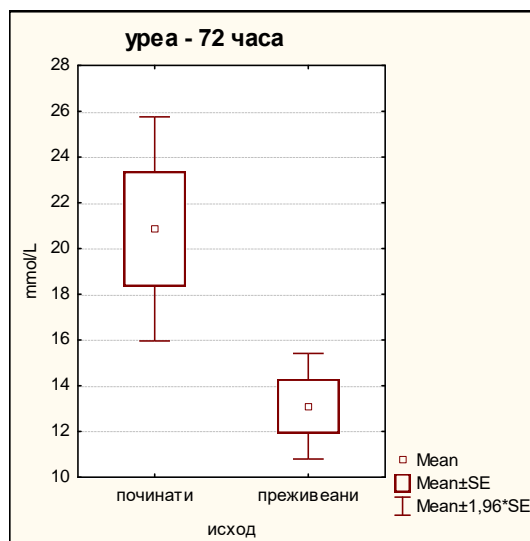
Табела 29: Динамика на уреата во серум во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	уреа						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	100	11,25 7,3 – 20,35	57	10,9 7 – 17,2	43	14,7 7,6 – 23	Z=1,6 p=0,12 ns
24h	98	12,6 7,4 – 23	55	11,2 7,4 – 19,8	43	17,6 6,4 – 25,9	Z=1,7 p=0,09 ns
48h	94	14,05 7,7 – 22,3	54	11,85 6,7 – 19,1	40	17,1 11,05 – 26,3	Z=2,37 *p=0,018 sig
72h	77	15,1 7,6 – 20,9	48	10,7 6,9 – 19,45	29	16,7 13,1 – 27,7	Z=2,5 *p=0,013 sig
96h	53	11,5 6,1 – 23,6	32	8,05 4,65 – 11,9	21	25 13,9 – 31,3	Z=4,0 ***p=0,000058 sig

Z (Mann-Whitney U test); *p<0.05 ***p<0.0001



Слика 16: Уреа по 48 часа



Слика 16а: Уреа по 72 часа



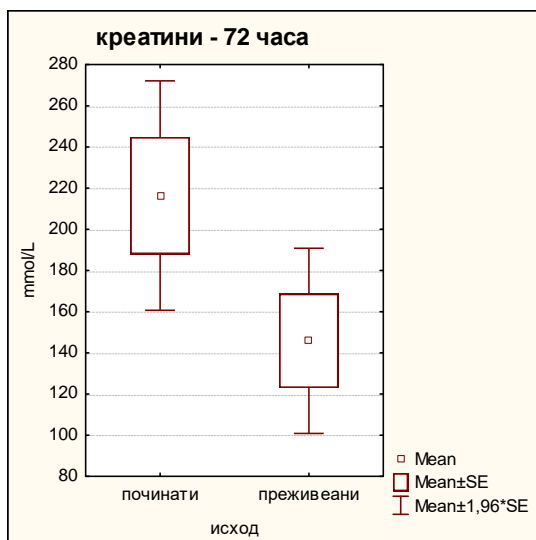
Слика 166: Уреа по 96 часа

Серумскиот креатинин имаше несигнификантно различни вредности кај преживеаните и починатите пациенти при нивното вклучување во студијата ($p = 0,55$), и првиот и вториот ден по вклучување во студијата ($p = 0,67$, $p = 0,26$, соодветно), додека разликата меѓу двете групи беше статистички сигнификантна третиот и четвртиот ден ($p = 0,0015$, $p = 0,002$, соодветно). Во групата преживеани пациенти беа измерени сигнификантно пониски концентрации на креатинин во серум, третиот и четвртиот ден. Третиот ден, медијалните вредности на овој параметар изнесуваа 76,5 и 163, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани пациенти; четвртиот ден, медијалните вредности изнесуваа 77 и 195, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани.

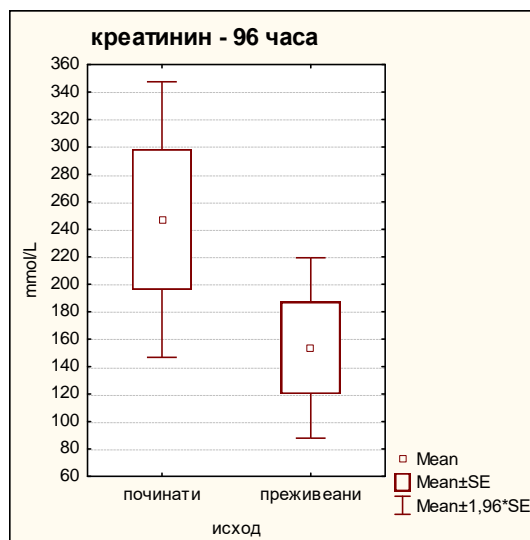
Табела 30: Динамика на серумскиот креатинин во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	креатинин						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	99	105 67 – 240	56	113,5 70.5 – 247,5	43	99 67 – 240	Z=0,6 p=0,55 ns
24h	96	128 70.5 – 275,5	53	116 67 – 292	43	136 76 – 248	Z=0,4 p=0,67 ns
48h	94	103,5 73 – 254	53	94 61 – 239	41	145 79 – 258	Z=1,1 p=0,26 ns
72h	76	106 66,5 – 239	48	76,5 56 – 151	28	163 102 – 290,5	Z=3,2 **p=0,0015 sig
96h	50	122,5 63 – 213	30	77 56 – 138	20	195 125,5 – 252	Z=3.08 **p=0.,002 sig

Z (Mann-Whitney U test); **p<0,01



Слика 17: Креатинин по 72 часа



Слика 17а: Креатинин по 96 часа

Сигнификантно пониски просечни серумски вредности на калиум беа измерени кај преживеаните пациенти во 0-та точка ($4,03 \pm 0,6$ наспроти $4,36 \pm 0,9$, $p = 0,033$), по 24 часа ($3,89 \pm 0,7$ наспроти $4,23 \pm 0,8$, $p = 0,028$), по 48 часа ($3,91 \pm 0,7$ наспроти $4,39 \pm 1,1$, $p = 0,011$), и по 96 часа ($3,95 \pm 0,5$ наспроти $4,66 \pm 1,2$, $p = 0,01$).

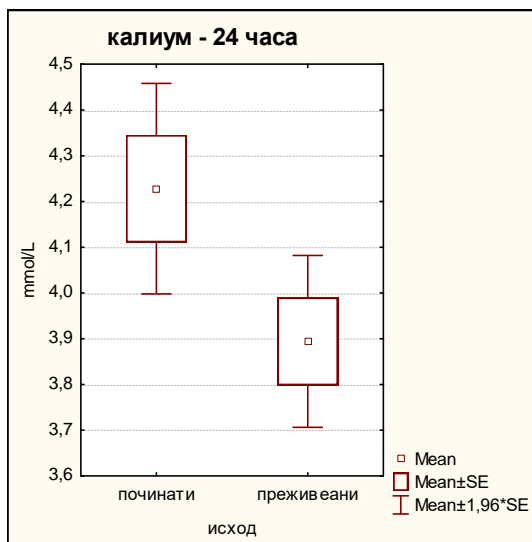
Табела 31: Динамика на калиумот во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	калиум						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	
0 h	100	$4,17 \pm 0,8$ 2,8 – 6,4	57	$4,03 \pm 0,6$ 2,8 – 5,9	43	$4,36 \pm 0,9$ 2,9 – 6,4	t=2,16 *p=0,033 sig
24h	98	$4,04 \pm 0,7$ 2,4 – 5,9	55	$3,89 \pm 0,7$ 2,4 – 5,6	43	$4,23 \pm 0,8$ 2,8 – 5,9	t=2,23 *p=0,028 sig
48h	95	$4,12 \pm 0,9$ 2,4 – 6,9	53	$3,91 \pm 0,7$ 2,7 – 6,1	42	$4,39 \pm 1,1$ 2,4 – 6,9	t=2,58 *p=0,011 sig
72h	74	$4,14 \pm 0,9$ 2,4 – 7,4	44	$4,03 \pm 0,7$ 2,8 – 6,7	30	$4,31 \pm 1,2$ 2,4 – 7,4	t=1,26 p=0,21 ns
96h	48	$4,26 \pm 0,9$ 2,3 – 6,7	27	$3,95 \pm 0,5$ 3,0 – 5,2	21	$4,66 \pm 1,2$ 2,3 – 6,7	t=2,65 *p=0,01 sig

t (Student t-test); *p<0.05



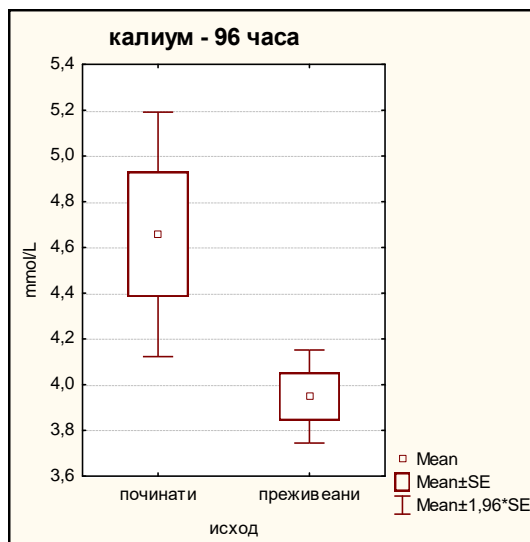
Слика 18: Калиум - 0 часа



Слика 18а: Калиум по 24 часа



Слика 18б: Калиум по 48 часа



Слика 18в: Калиум по 96 часа

Во сите анализирани временски точки, разликите во однос на серумската концентрација на калиум меѓу преживеаните и починатите пациенти не беа статистички сигнификантни ($p = 0,12$, $p = 0,13$, $p = 0,69$, $p = 0,69$, $p = 0,21$).

Табела 32: Динамика на натриумот во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	натриум						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	100	139,40 ± 5,9 126 – 158	57	139,84 ± 5,9 126 – 158	43	141,46 ± 5,3 129 – 152	t=1,14 p=0,12 ns
24h	98	140,58 ± 5,9 123 – 153	55	139,78 ± 5,1 123 – 151	43	141,61 ± 6,6 129 – 153	t=1,54 p=0,13 ns
48h	95	140,85 ± 7,1 123 – 156	53	139,85 ± 5,6 123 – 151	42	142,12 ± 8,5 123 – 156	t=1,55 p=0,12 ns
72h	74	140,09 ± 6,5 120 – 156	44	140,34 ± 6,6 120 – 156	30	139,73 ± 6,6 130 – 151	t=0,39 p=0,69 ns
96h	48	135,88 ± 19,3 12,4 – 154	27	138,96 ± 6,1 125 – 152	21	131,92 ± 28,3 12,4 – 154	t=1,26 p=0,21 ns

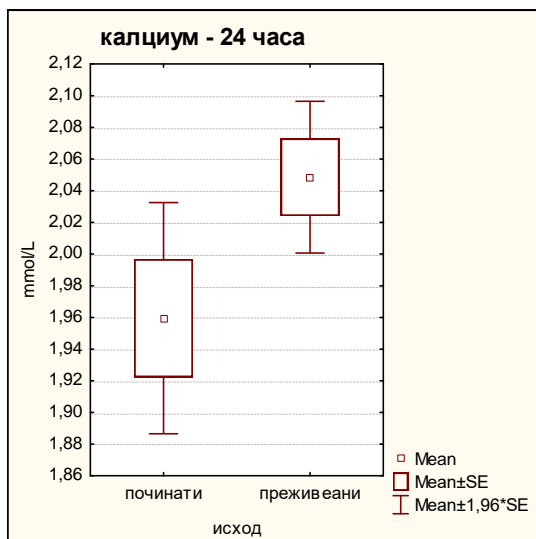
t (Student t-test)

Преживеваните и починатите пациенти имаа несигнификантно различни базични просечни серумски концентрации на калциум ($p = 0,11$), додека разликите во сите останати временски точки беа статистички сигнификантни и беа значајно повисоки во групата преживевани. За $p = 0,04$ се потврди како статистички сигнификантна разликата меѓу преживеваните и починатите пациенти во однос на просечните вредности на калциум, измерени по 24 часа ($2,05 \pm 0,2$ наспроти $1,96 \pm 0,2$); за $p = 0,007$ се потврди како статистички сигнификантна разликата меѓу преживеваните и починатите пациенти во однос на просечните вредности на калциум, измерени по 48 часа ($2,08 \pm 0,2$ наспроти $1,95 \pm 0,2$); за $p = 0,00008$ се потврди како статистички сигнификантна разликата меѓу преживеваните и починатите пациенти во однос на просечните вредности на калциум, измерени по 72 часа ($2,09 \pm 0,2$ наспроти $1,88 \pm 0,2$); статистичката разлика меѓу преживеваните и починатите пациенти по 96 часа беше со сигнификантност од $p = 0,012$ ($2,11 \pm 0,2$ наспроти $1,97 \pm 0,1$).

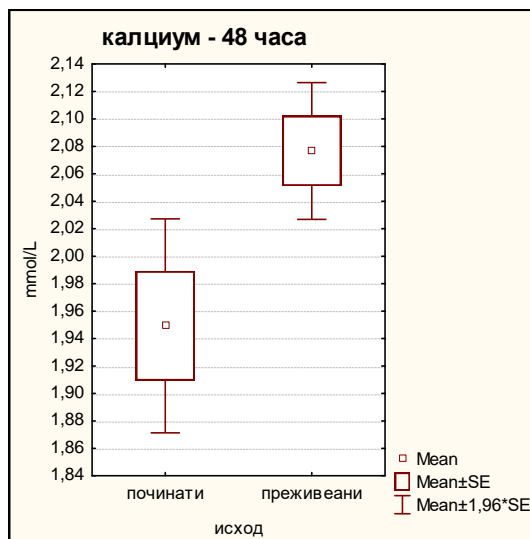
Табела 33: Динамика на калциумот во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	калциум						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	96	2,02 ± 0,2 1,41 – 2,52	55	2,06 ± 0,2 1,6 – 2,52	41	1,98 ± 0,2 1,41 – 2,52	t=1,62 p=0,11 ns
24h	96	2,01 ± 0,2 1,39 – 2,5	55	2,05 ± 0,2 1,65 – 2,44	41	1,96 ± 0,2 1,39 – 2,5	t=2,07 *p=0,04 sig
48h	89	2,02 ± 0,2 1,02 – 2,52	48	2,08 ± 0,2 1,6 – 2,41	41	1,95 ± 0,2 1,02 – 2,52	t=2,77 **p=0,007 sig
72h	60	2,0 ± 0,2 1,25 – 2,44	34	2,09 ± 0,2 1,63 – 2,44	26	1,88 ± 0,2 1,25 – 2,21	t=4,23 ***p=0,00008 sig
96h	40	2,06 ± 0,2 1,68 – 2,49	25	2,11 ± 0,2 1,77 – 2,49	15	1,97 ± 0,1 1,68 – 2,31	t=2,63 *p=0,012 sig

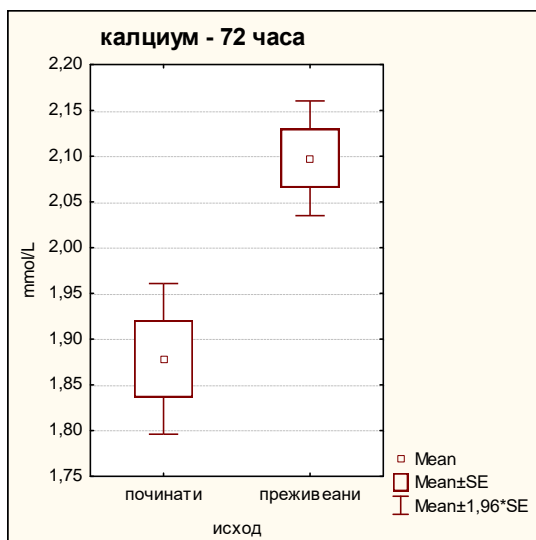
t (Student t-test); *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.0001



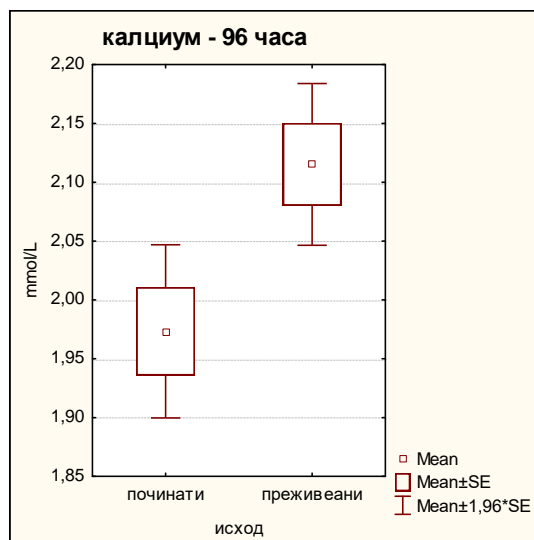
Слика 19: Калциум по 24 часа



Слика 19а: Калциум по 48 часа



Слика 196: Калциум по 72 часа



Слика 19в: Калциум по 96 часа

Сите фракции на билирубин (тотален, директен и индиректен), беа несигнификантно различни кај пациентите во зависност од исходот, во целиот период на следење ($p > 0,05$).

Табела 34: Динамика на билирубинот во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	билирубин						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
тотален							
0 h	97	10 6 – 21	55	11 6 – 20	42	10 6 – 21	Z=0,2 p=0,83 ns
24h	52	10 5,5 – 24,5	31	8 5 – 19	21	21 6 – 59	Z=1,4 p=0,16 ns
48h	28	19 12,5 – 47,5	15	14 10 – 39	13	23 14 – 154	Z=1,4 p=0,17 ns
72h	13	мал број					
96h	7	мал број					
директен							
0 h	98	3 1 – 11	55	3 1 – 4	43	3 1 – 20	Z=0,5 p=0,6 ns
24h	51	2 1 – 11	31	2 1 – 5	20	3 1 – 58	Z=0,9 p=0,38 ns
48h	27	4 3 – 47	15	3 3 – 37	12	20,5 3,5 – 157	Z=1,7 p=0,09 ns

72h	13	мал број	6		7		
96h	6	мал број	3		3		
индиректен							
0 h	98	7 4 – 10	55	8 4 – 11	43	6 3 – 10	Z=0,95 p=0,4 ns
24h	51	6 3 – 11	31	6 3 – 11	20	5 4 – 10,5	Z=0,25 p=0,8 ns
48h	27	10 6 – 13	15	8 6 – 13	12	10,5 6 – 13	Z=0,4 p=0,7 ns
72h	13	мал број	6		7		
96h	6	мал број	3		3		

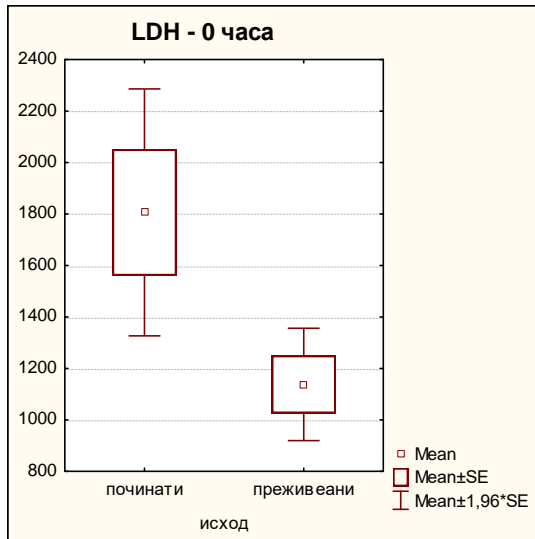
Z (Mann-Whitney U test)

Преживеаните и егзитираните пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на серумските концентрации на ALT и AST во целиот период на следење ($p > 0,05$), а сигнификантно се разликуваа во однос на серумските вредности на LDH регистрирани во 0-та точка ($p = 0,0059$), по 48 часа ($p = 0,0039$) и по 72 часа следење ($p = 0,0067$). Во овие временски точки преживеаните пациенти имаа значајно пониски серумски вредности на LDH споредено со починатите (median 924 наспроти 1285 во 0-та точка; 896 наспроти 1154 по 24 часа; 759,5 наспроти 1367 по 48 часа; и по 72 часа, медијалните вредности изнесуваа 665,5 во групата преживеани наспроти 1187 во групата егзитирани.

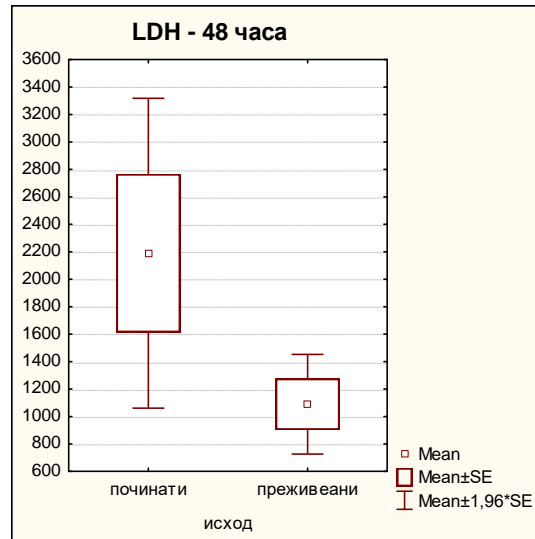
Табела 35: Динамика на хепаталните ензими во текот на 4 дена – преживевани и починати пациенти

временски период							p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
ALT							
0 h	98	42 28 – 72	56	42 28 – 75	42	42,5 26 – 72	Z=0,4 p=0,7 ns
24h	67	43 32 – 76	40	44 27 – 75	27	37 34 – 89	Z=0,39 p=0,69 ns
48h	40	46,5 37 – 94	24	43,5 36,5 – 91,5	16	62,5 38 – 137	Z=0,98 p=0,33 ns
72h	17	мал број	9		8		
96h	10	мал број	6		4		
AST							
0 h	98	50 27 – 85	56	47 27 – 73	42	50 30 – 95	Z=1,0 p=0,3 ns
24h	67	45 26 – 87	40	42,5 25,5 – 63	27	57 30 – 193	Z=1,4 p=0,16 ns
48h	41	56 25 – 123	25	43 21 – 71	16	64 35 – 275	Z=1,7 p=0,09 ns
72h	17	мал број	9		8		
96h	9	мал број	5		4		
LDH							
0 h	94	1077 752 – 1596	53	924 681 – 1285	41	1285 830 – 2154	Z=2,75 **p=0,0059 sig
24h	77	1033 730 – 1529	46	896,5 712 – 1452	31	1154 808 – 2450	Z=1,8 p=0,076 ns
48h	57	946 637 – 1566	36	759,5 554,5 – 1114	21	1367 946 – 2207	Z=2,89 **p=0,0039 sig
72h	34	855,5 600 – 1592	20	665,5 488,5 – 1031,5	14	1187 839 – 2880	Z=2,7 **p=0,0067 sig

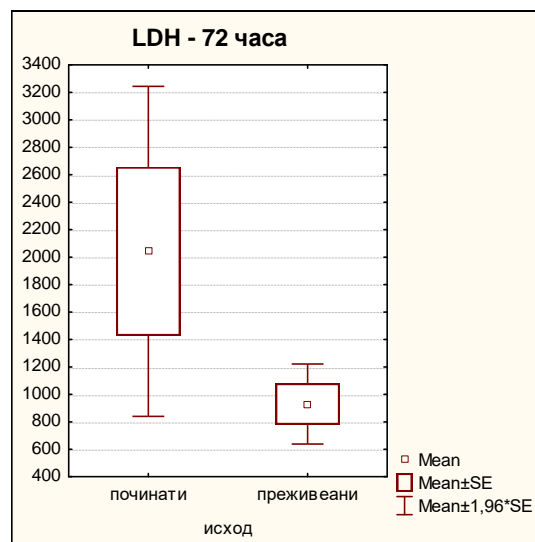
Z (Mann-Whitney U test); **p<0,01



Слика 20: LDA - 0 часа



Слика 20а: LDA по 48 часа



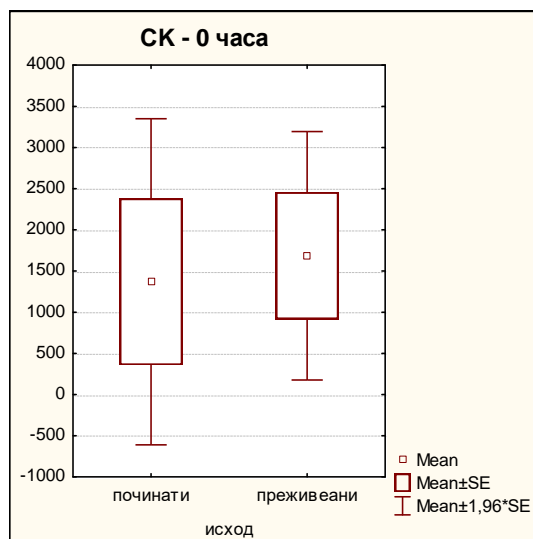
Слика 20б: LDA по 72 часа

Базичните серумски вредности на СК беа сигнификантно повисоки во групата преживеани (median 164 наспроти 74, $p = 0,029$). Двете групи пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на серумските концентрации на креатин киназа 24 и 48 часа потоа ($p = 0,71$, $p = 0,92$).

Табела 36: Динамика на креатин киназа во текот на 2 дена – преживевани и починати пациенти

временски период	СК						p value
	сите пациенти n = 100		преживевани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	88	141 55,5 – 517,5	53	164 95 – 734	35	74 32 – 417	Z=2,19 *p=0,029 sig
24h	49	141 68 – 483	27	148 76 – 622	22	134 54 – 446	Z=0,37 p=0,71 ns
48h	26	384,5 82 – 1054	16	538,5 79,5 – 1060	10	263,5 105 – 524	Z=0,1 p=0,92 ns

Z (Mann-Whitney U test); *p<0,05



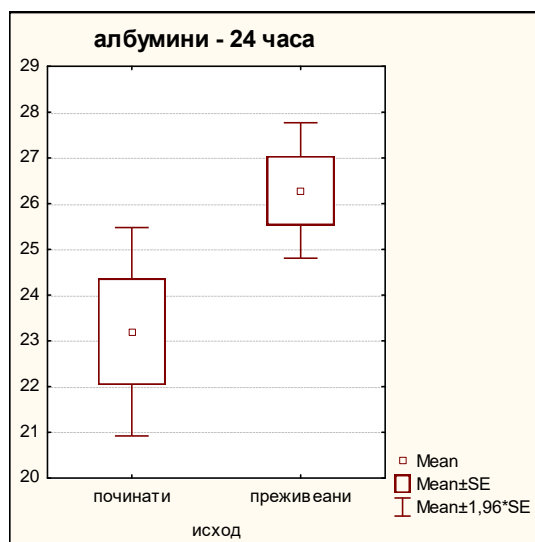
Слика 21: СК - 0 часа

Во анализираниот период, статистички сигнификантна разлика во серумските вредности на албумини меѓу двете групи беше потврдена првиот ден ($26,28 \pm 3,9$ и $23,20 \pm 5,2$, соодветно за групата преживевани и егзитирани, $p = 0,024$). Во останатите мерења, вредностите на албумините во серум, не се разликуваа сигнификантно во зависност од исходот на болеста ($p > 0,05$).

Табела 37: Динамика на албумините во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	албумини						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	91	27,79 ± 5,9 18 – 50	51	28,33 ± 6,5 18 – 50	40	27,10 ± 5,2 19 – 39	t=0,98 p=0,33 ns
24h	48	25,0 ± 4,7 18 – 40	28	26,28 ± 3,9 20 – 34	20	23,20 ± 5,2 18 – 40	t=2,33 *p=0,024 sig
48h	29	23,79 ± 6,5 15 – 46	14	24,86 ± 5,1 18 – 40	15	22,80 ± 7,7 15 – 46	t=0,84 p=0,41 ns
72h	9	22,89 ± 5,4 16 – 35	4	25,25 ± 6,8 19 – 35	5	21,0 ± 3,7 16 – 26	t=1,19 p=0,27 ns
96h	7	21,0 ± 3,7 18 – 29	2	19,50 ± 0,7 19 – 20	5	21,60 ± 4,3 18 – 29	t=0,64 p=0,55 ns

t (Student t-test); *p<0.05



Слика 22: Албумини по 24 часа

Преживеаните и починатите пациенти имаа слични, односно статистички несигнификантно различни рН-вредности на почетокот (p = 0,12), по 24 часа (p = 0,04) и по 48 часа (p = 0,09), додека по 72 и 96 часа, разликите меѓу двете групи беа сигнификантно различни. Просечните рН-вредности по 72 часа изнесуваа 7,39

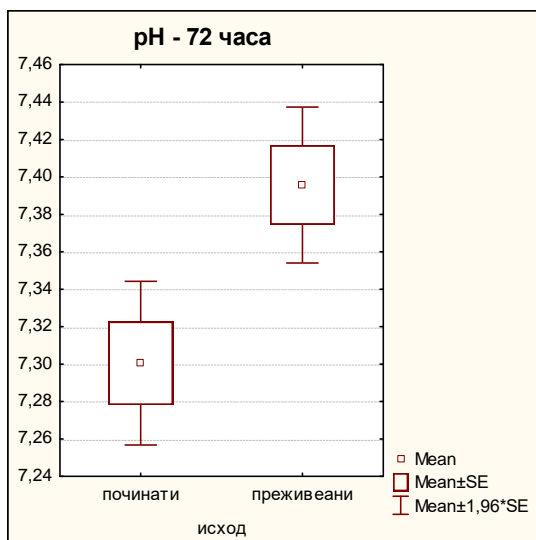
$\pm 0,1$ во групата преживеани, $7,30 \pm 0,1$ во групата егзитирани, со статистички сигнификантна разлика од $p = 0,003$. По 96 часа, просечните pH- вредности изнесуваа $7,41 \pm 0,1$ во групата преживеани, $7,24 \pm 0,2$ во групата егзитирани, со статистички сигнификантна разлика од $p = 0,002$.

Базниот ексцес имаше несигнификантно различни вредности меѓу двете групи пациенти, во сите анализирани временски точки ($p > 0,05$).

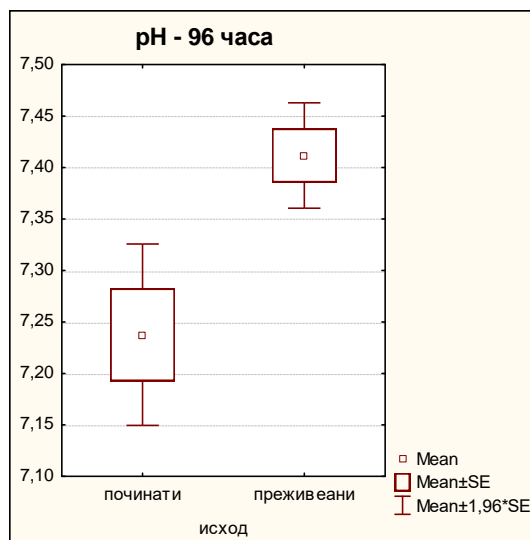
Табела 38: Динамика на pH и базниот ексцес во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	пациенти						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	
pH							
0 h	99	7,35 \pm 0,3 6,95 – 7,52	56	7,37 \pm 0,1 7 – 7,52	43	7,33 \pm 0,1 6,95 – 7,52	t=1,55 p=0,12 ns
24h	93	7,36 \pm 0,1 7,05 – 7,54	51	7,38 \pm 0,1 7,08 – 7,52	42	7,34 \pm 0,1 7,05 – 7,54	t=2,07 p=0,04 ns
48h	87	7,31 \pm 0,6 2,25 – 7,59	45	7,41 \pm 0,1 7,14 – 7,55	42	7,19 \pm 0,8 2,05 – 7,59	t=1,73 p=0,09 ns
72h	57	7,35 \pm 0,1 7 – 7,54	30	7,39 \pm 0,1 7 – 7,52	27	7,30 \pm 0,1 7,06 – 7,54	t=3,09 **p=0,003 sig
96h	36	7,33 \pm 0,2 6,86 – 7,5	19	7,41 \pm 0,1 7 – 7,5	17	7,24 \pm 0,2 6,86 – 7,48	t=3,43 **p=0,002 sig
Базен ексцес							
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		p value
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	99	-3,2 -6,5 – 1,4	56	-2,75 -6,2 – 1,6	43	-4,3 -8,7 – 1,3	Z=0,88 p=0,38 ns
24h	93	-2,1 -6,2 – 2,0	51	-2,7 -6,2 – 3,7	42	-2,0 -6,6 – 1,9	Z=0,56 p=0,58 ns
48h	87	-1,2 -6,0 – 3,4	45	-1,1 -5,1 – 3,6	42	-1,35 -7,5 – 3,0	Z=0,7 p=0,48 ns
72h	56	-1,05 -5,6 – 3,7	30	-0,75 -3,1 – 4,2	26	-1,35 -8,1 – 3,5	Z=1,12 p=0,26 ns
96h	37	1,2 -5,1 – 5,6	20	2,0 -0,5 – 6,5	17	-4,1 -7,4 – 2,8	Z=1,86 p=0,06 ns

t (Student t-test); Z (Mann-Whitney U test); * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$



Слика 23: pH по 72 часа



Слика 23а: pH по 96 часа

Во целиот период на следење, во групата преживеани, споредено со групата егзитирани, беа измерени повисоки просечни вредности за кислородна сатурација, но како статистички сигнификантни се потврдија разликите по 72 и 96 часа ($p = 0,011$ и $p = 0,00035$, соодветно). Просечните вредности на Sat O2 % изнесуваа $92,79 \pm 4,2$ во групата преживеани, $86,56 \pm 12,3$ во групата егзитирани по 72 часа; $93,82 \pm 2,1$ во групата преживеани, $83,63 \pm 11,6$ во групата егзитирани по 96 часа.

Параметарот на Sat O2 пулсниот оксиметар имаше сигнификантно повисоки просечни вредности кај преживеаните пациенти по 48 часа ($93,89 \pm 3,3$ наспроти $91,0 \pm 5,4$, $p = 0,001$), и по 96 часа следење ($93,93 \pm 2,9$ наспроти $89,0 \pm 10,9$, $p = 0,024$).

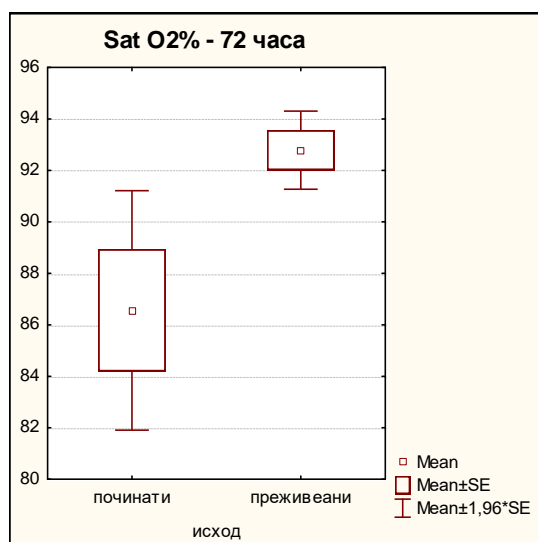
Двете групи пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на односот PaO2/FiO2 во сите анализирани временски точки ($p > 0,05$).

Табела 39: Динамика на сатурацијата со кислород во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

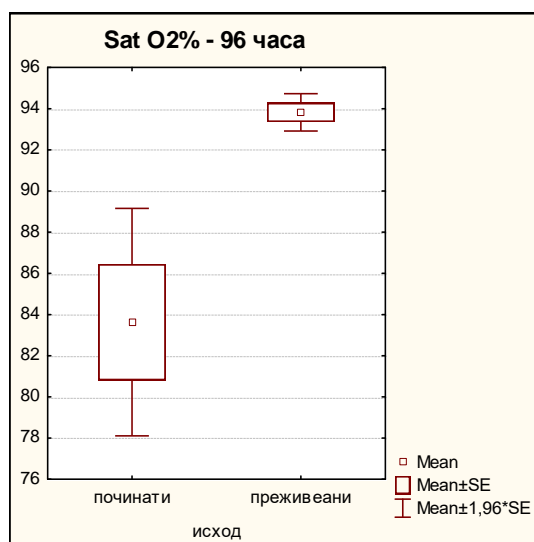
временски период	Sat O2%						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	n	mean \pm SD min - max	
0 h	96	87,02 \pm 14,7 4 – 100 ,	56	88,09 \pm 15,02 4 – 100	42	85,59 \pm 14,4 34,88 – 99	t=0,83 p=0,41 ns
24h	91	89,76 \pm 9,1 40 – 99,4	51	91,25 \pm 7,8 61 – 99	40	87,86 \pm 10,3 40 – 99,4	t=1,78 p=0,08 ns
48h	85	91,02 \pm 8,7	45	92,32 \pm 8,4	40	89,55 \pm 8,9	t=1,47

		43,8 – 99,1		43,8 – 99		59,5 – 99,1	p=0,14 ns
72h	57	89,84 ± 9,5 39 – 99,1	30	92,79 ± 4,2 82 – 98	27	86,56 ± 12,3 39 – 99,1	t=2,6 *p=0,011 sig
96h	38	89,26 ± 9,3 52 – 97	21	93,82 ± 2,1 89 – 97	17	83,63 ± 11,6 52 – 96	t=3,95 ***p=0,00035 sig

t (Student t-test); *p<0,05 ***p<0,0001



Слика 24: Sat O2 % по 72 часа

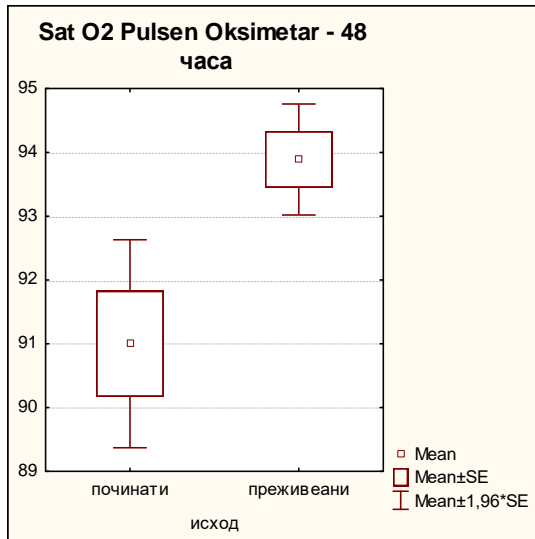


Слика 24а: Sat O2 % по 96 часа

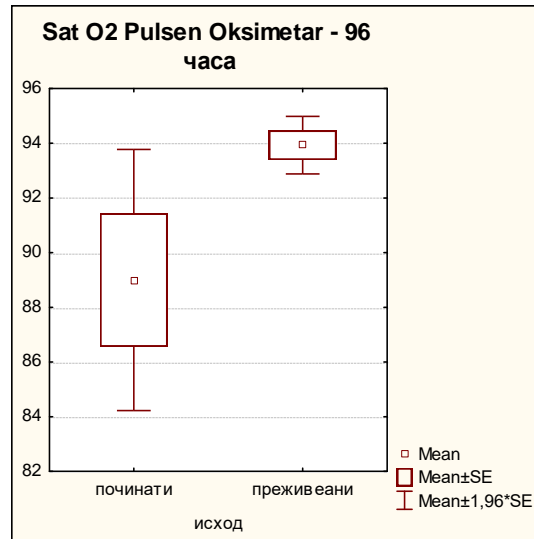
Табела 40: Динамика на Sat O2 Pulsen Оксиметар во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	Sat O2 Pulsen Оксиметар						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
0 h	99	89,21 ± 8,6 60 – 100	57	90,07 ± 8,1 66 – 100	42	88,05 ± 9,2 60 – 999	t=1,16 p=0,25 ns
24h	97	91,62 ± 6,7 48 – 99	55	92,07 ± 7,1 48 – 999	42	91,02 ± 6,1 73 – 99	t=0,76 p=0,45 ns
48h	96	92,62 ± 4,5 69 – 99	54	93,89 ± 3,3 85 – 99	42	91,0 ± 5,4 69 – 99	t=3,25 **p=0,001 sig
72h	77	93,14 ± 4,6 78 – 100	43	93,95 ± 3,2 82 – 99	34	92,12 ± 5,8 78 – 100	t=1,76 p=0,08 ns
96h	49	91,92 ± 7,6 50 – 99	29	93,93 ± 2,9 88 – 98	34	89,0 ± 10,9 50 – 99	t=2,33 *p=0,024 sig

t (Student t-test); *p<0,05 **p<0,01



Слика 25: Sat O2 Pulsen Oksimetar по 48 часа



Слика 25а: Sat O2 Pulsen Oksimetar по 96 часа

Табела 41: Динамика на PaO₂/FiO₂ во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	PaO ₂ /FiO ₂						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	65	100 64,64 – 157,78	32	105,85 62,5 – 257,9	33	93,3 64,64 – 143,48	Z=1,27 p=0,21 ns
24h	68	102,5 55,37 – 173,25	33	107,8 55 – 202,5	35	100 55,75 – 166	Z=1,05 p=0,29 ns
48h	73	100 55,89 – 147,33	36	101,5 14,1 – 160,84	37	90 59,55 – 139,76	Z=0,61 p=0,54 ns
72h	48	69,14 0,72 – 129,65	22	36,5 0,45 – 101	26	93,5 0,87 – 136	Z=1,5 p=0,13 ns
96h	28	23 0,6 – 110	13	0,75 0,45 – 101	15	90 0,8 – 112,73	Z=1,52 p=0,13 ns

Z (Mann-Whitney U test)

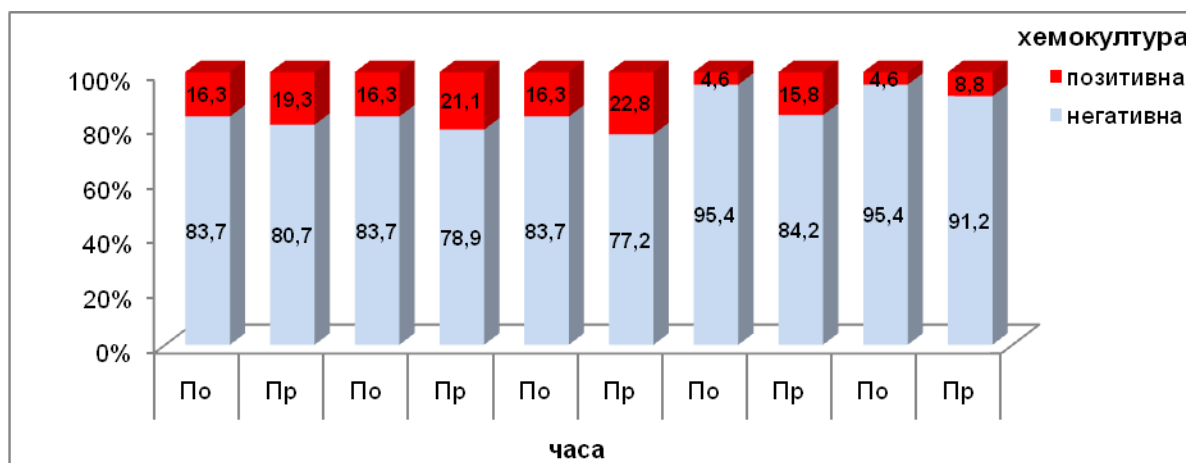
Позитивна хемокултура, несигнификантно почесто, имаа преживеаните пациенти во сите нотирани временски точки. Во табелата се прикажани изолираните патогени во групата преживеани и во групата непреживеани пациенти во земените хемокултури .

Табела 42: Хемокултура – преживеани и починати пациенти

хемокултура	временски интервали									
	0 h		24h		48h		72h		96h	
	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)
негативна	36 (83,7)	46 (80,7)	36 (83,7)	45 (78,9)	36 (83,7)	44 (77,2)	41 (95,4)	48 (84,2)	41 (95,4)	52 (91,2)
позитивна	7 (16,3)	11 (19,3)	7 (16,3)	12 (21,1)	7 (16,3)	13 (22,8)	2 (4,6)	9 (15,8)	2 (4,6)	5 (8,8)
p value	$X^2=0,15$ $p=0,69ns$		$X^2=0,36$ $p=0,55ns$		$X^2=0,65$ $p=0,42ns$		$X^2=3,1$ $p=0,08ns$		$X^2=0,6$ $p=0,42ns$	

По-починати
Пр-преживеани

X^2 (Pearson Chi-square)



По-починати
Пр-преживеани

Слика 26: Графички приказ на наод од хемокултура – преживеани и починати пациенти

Табела 43: Позитивни хемокултури – преживеани и починати пациенти

хемокултура	временски интервали									
	0 h		24h		48h		72h		96h	
	По (n)	Пр (n)	По (n)	Пр (n)	По (n)	Пр (n)	По (n)	Пр (n)	По (n)	Пр (n)
Staphilococcus Capitis	1		1		1					
Klebsiela pneumonie	1		1		1					
E.coli ESBL+	1		1		1					
Hantan virus IgM/IgG+		2		2		2		2		1
Listeria monocytogenes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Streptococcus pneumoniae		3		3		3		2		2
S.aureus (MRSA)		2		3		4		2		
S.aureus	2		2		2					
Staphylococcus coagul.neg.Meticilin rez ; Acinetobacter baumani		1		1		1		1		1
Acinetobacter baumani		2		2		2		1		1
Enterobacter aerogenes	1		1		1		1		1	
All Grps	7	11	7	12	7	13	2	9	2	5

По-починати

Пр-преживеани

Во сите временски точки, во групата преживеани пациенти, почесто од групата егзитирани, беа детектирани позитивни лимфокултури, но без статистички сигнификантна разлика. Во табелата се прикажани изолираните патогени во групата преживеани и во групата непреживеани пациенти, во лимфокултура земена по 48 часа следење. Во останатите временски точки во двата позитивни изолата од лимфокултура во групата преживеани беше изолиран Streptococcus pneumoniae.

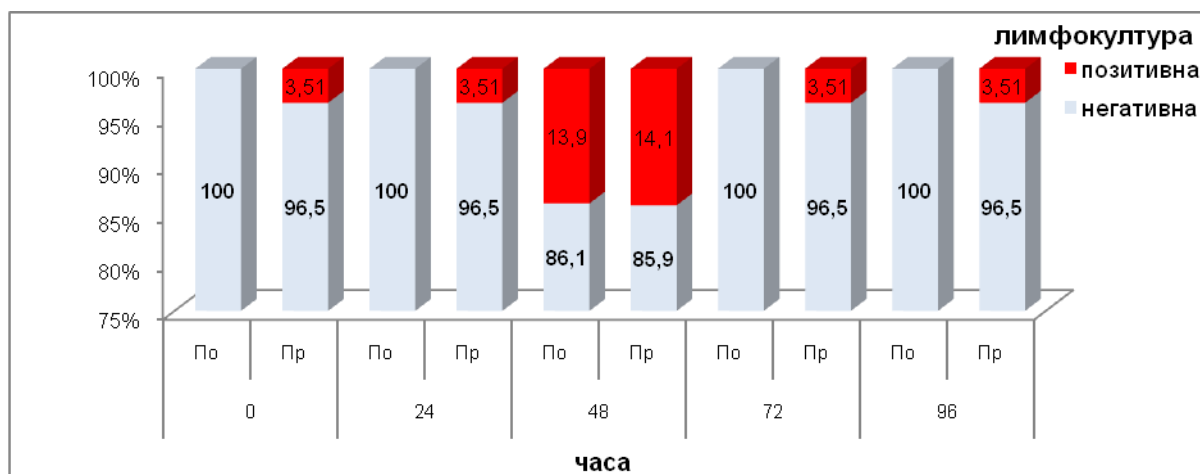
Табела 44: Лимфокултура – преживеани и починати пациенти

Лимфо култура	Временски интервали									
	0 h		24h		48h		72h		96h	
	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)	По n (%)	Пр n (%)
негативна	43 (100)	55 (96,5)	43 (100)	55 (96,5)	37 (86,1)	49 (85,9)	43 (100)	55 (96,5)	43 (100)	55 (96,5)
позитивна	0	2 (3,51)	0	2 (3,5)	6 (13,9)	8 (14,1)	0	2 (3,51)	0	2 (3,51)
p value	$X^2=1,5$ $p=0,21$ ns		$X^2=1,5$ $p=0,21$ ns		$X^2=0,0001$ $p=0,99$ ns		$X^2=1,5$ $p=0,21$ ns		$X^2=1,5$ $p=0,21$ ns	

По-починати

Пр-преживеани

X^2 (Pearson Chi-square)



Слика 27: Графички приказ на наод од хемокултура – преживевани и починати пациенти

По-починати
Пр-преживевани

Табела 45: Позитивни лимфокултури – преживевани и починати пациенти

Лимфокултура - 48h	исход	
	починати (Н)	преживевани (П)
Neisseria meningitidis	0	1
Listeria monocytogenes	1	1
S.pneumoniae	1	0
Gram+diplokoki	0	1
S.aureus	1	0
Mycobacterium tuberculosis	0	1
Streptococcus pneumoniae	3	2
Sreptococcus pneumonie	0	2
вкупно	6	8

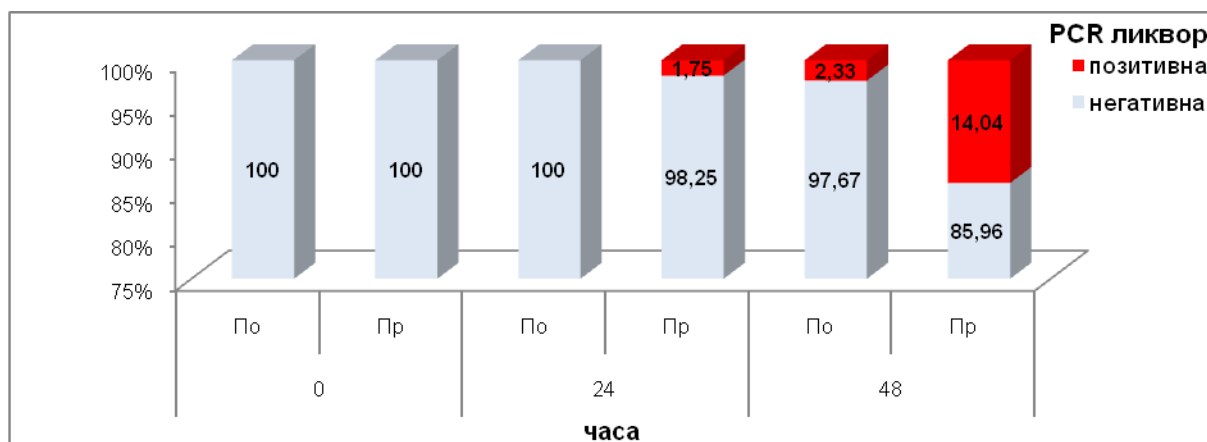
PCR-ликвор беше земен за анализа на почетокот и 24 и 48 часа потоа. Сите земени изолати во 0-та точка беа негативни, еден позитивен изолат со Sreptococcus pneumonie во групата преживевани беше детектиран 24 часа потоа, додека по 48 часа, позитивен беше еден изолат во групата егзитирани и 8 (14 %) во групата преживевани; и оваа тестирана разлика беше статистички сигнификантна за $p = 0,043$. Изолираните патогени во оваа временска точка во двете групи пациенти се прикажани во табелата.

Табела 46: PCR-ликвор – преживеани и починати пациенти

PCR ликвор	Временски интервали					
	0 h		24h		48h	
	Н N (%)	П N (%)	Н N(%)	П N (%)	Н N (%)	П N (%)
негативен	43 (100)	57 (100)	43 (100)	56 (98,25)	42 (97,67)	49 (85,96)
позитивен	0	0	0	1 (1,75)	1 (2,33)	8 (14,04)
p value	$X^2=$ $p=0. ns$		$X^2=0,76$ $p=0,38 ns$		$X^2=4,1$ *$p=0,043 sig$	

По-починати
Пр-преживеани

X^2 (Pearson Chi-square); * $p<0.05$



Слика 28: Графички приказ на наод од ликвор – преживеани и починати пациенти

По-починати
Пр-преживеани

Табела 47: Позитивен ликвор – преживеани и починати пациенти

PCR ликвор	исход	
	починати (Н)	преживеани (П)
Neisseria meningitidis	0	1
Listeria monocytogenes	0	1
Streptococcus pneumoniae	1	5
Мycobacterium tuberculosis	0	1
вкупно	1	8

Првите земени уринокултури беа позитивни кај двајца егзитирани пациенти, со изолирани *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumoniae*. Идентичен резултат беше добиен и по 24 часа следење, додека 9 уринокултури беа позитивни по 48 часа, сите земени од преживеани пациенти.

Табела 48: Уринокултура – преживеани и починати пациенти

уринокултура	временски интервали					
	0h		24h		48h	
	По n	Пр n	По n	Пр n	По n	Пр n
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	1	0		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1	0	0	1
<i>E.coli</i> ESBL+ ; <i>Candida spec.</i>					0	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Acinetobacter baumani</i>					0	1
<i>Candida albicans</i>					0	2
<i>Legionella antigen</i> +					0	1
<i>Candida</i> , <i>Acinetobacter baumann</i>					0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					0	1
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Candida spp</i>					0	1
вкупно	2	0	2	0	0	9

По-починати
П-преживеани

Сите земени копрокултури на почетокот и по 24 часа беа негативни. По 48 часа следење беа детектирани 3 позитивни копрокултури, сите во групата преживеани пациенти.

Табела 49: Позитивна копрокултура – преживеани и починати пациенти

копрокултура	48h	
	починати (Н)	преживеани (П)
<i>Clostridium Difficile</i> Tox +	0	1
Benzidinska proba +	0	1
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	1
All Grps	0	3

Позитивни примероци од спутум беа детектирани кај 3 преживеани пациенти при вклучување во студијата, кај 5 егзитирани и 12 преживеани пациенти по 48 часа. Во табелата се прикажани изолираните патогени од изолатите спутум во двете групи пациенти.

Табела 50: Спутум – преживеани и починати пациенти

спутум	временски интервали			
	0h		48h	
	По n	Пр n	По n	Пр n
Candida albicans	0	1	1	2
Acinetobacter baumani	0	1	1	3
Bris od rana- Acinetobacter	0	1		
Streptococcus pneumoniae			0	1
Candida spec.			0	2
Pseudomonas aeruginosa			1	0
Pseudomonas aeruginosa, Klebsiela pneumoniae, Candida spec			0	1
Acinetobacter baumani complex			2	1
Acinetobacter baumani, Candida			0	1
Candida spp .			0	1
вкупно	0	3	5	12

По-починати

Пр-преживеани

Позитивни изолати од тубус беа детектирани кај 2 пациенти од групата егзитирани на почетокот, 4 пациенти, исто така, од групата егзитирани по 24 часа, 1 егзитиран и 2 преживеани пациенти по 48 часа. Во табелата се прикажани детектираните причинители во позитивните брисеви од тубус во двете групи пациенти.

Табела 51: Позитивен брис од тубус – преживеани и починати пациенти

Брис од тубус	временски интервали					
	0h		24h		48h	
	По n	Пр n	По n	Пр n	По n	Пр n
Pseudomonas aeruginosa	1	0				
Acinetobacter baumani	1	0				
Aspergillus spp			1	0		
Acinetobacter			3	0		
s.aureus.mr, Ac,bacter baumani					0	1
Acinetobacter baumannii complex					1	0
Acinetobacter baumannii complex, Candida					0	1

По-починати

Пр-преживеани

Преживеаните пациенти сигнификантно поретко од починатите беа на механичка вентилација – 23 (40,35 %) наспроти 37 (86,05 %), $p = 0,000004$. Двете групи пациенти беа слични во однос на потребата од хемодијализа, ставање на централен венски катетер и ВАП ($p > 0,05$).

Тешка сепса и септичен шок беа дијагностицирани сигнификантно поретко кај преживеаните пациенти ($p = 0,049$, $p = 0,00015$, соодветно). Со тешка сепса беа 33 (57,9 %) преживеани и 33 (76,7 %) егзитирани пациенти, септичен шок имаа 10 (17,5 %) преживеани и 23 (53,5 %) починати пациенти.

Преживеаните пациенти сигнификантно поретко од починатите пациенти имаа акутна бубрежна инсуфициенција: 25 (43,9 %) наспроти 31 (72,1 %), $p = 0,0049$; респираторна инсуфициенција сигнификантно поретко имаа преживеаните пациенти: 34 (59,65 %) наспроти 39 (90,7 %), $p = 0,00054$; во групата преживеани пациенти сигнификантно поретко беше регистрирана и појава на хепатална дисфункција – 13 (22,8 %) наспроти 18 (41,9 %), $p = 0,041$.

Табела 52: Споредбен исход на преживеани починати со потреба од механичка вентилација

варијабла	исход			p value
	n	преживеани n (%)	починати n (%)	
механичка вентилација				
да	60	23 (40,35)	37 (86,05)	$X^2=21,3$
не	40	34 (59,65)	6 (13,95)	***p=0,000004 sig
хемодијализа				
да	18	9 (15,79)	9 (20,93)	$X^2=4,4$
не	82	48 (84,21)	34 (79,07)	$p=0,51$ ns
централен венски катетер				
да	24	13 (22,81)	11 (25,58)	$X^2=0,1$
не	76	44 (77,19)	32 (74,42)	$p=0,75$ ns
VAP				
да	21	12 (21,05)	9 (20,93)	$X^2=0,0002$
не	79	45 (78,95)	34 (79,07)	$p=0,99$ ns
тешка сепса				
да	66	33 (57,89)	33 (76,74)	$X^2=3,9$
не	34	24 (42,11)	10 (23,26)	*p=0,049 sig
септичен шок				
да	33	10 (17,54)	23 (53,49)	$X^2=14,32$
не	67	47 (82,46)	20 (46,51)	***p=0,00015 sig
MODS				
да	61	33 (57,89)	28 (65,12)	$X^2=0,54$
не	39	24 (42,11)	15 (34,88)	$p=0,46$ ns
ABI				
да	56	25 (43,86)	31 (72,09)	$X^2=7,93$
не	44	32 (56,14)	12 (27,91)	**p=0,0049 sig

DİK				
да	85	46 (80,7)	39 (90,7)	$X^2=1,92$
не	15	11 (19,3)	4 (9,3)	$p=0,17$ ns
респираторна инсуфициенција				
да	73	34 (59,65)	39 (90,7)	$X^2=11,98$
не	27	23 (40,35)	4 (9,3)	*** $p=0,00054$ sig
ацидоза				
да	51	21 (36,84)	30 (69,77)	$X^2=10,63$
не	49	36 (63,16)	13 (30,23)	** $p=0,001$ sig
енцефалопатија				
да	52	28 (49,12)	24 (55,81)	$X^2=0,44$
не	48	29 (50,88)	19 (44,19)	$p=0,51$ ns
хепатална дисфункција				
да	31	13 (22,81)	18 (41,86)	$X^2=4,16$
не	69	44 (77,19)	25 (58,14)	* $p=0,041$ sig
шок				
да	33	11 (19,3)	22 (51,16)	$X^2=11,26$
не	67	46 (80,7)	21 (48,84)	*** $p=0,00079$ sig

X^2 (Pearson Chi-square); * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,0001$

Во табелата 53 е прикажана должината на механичката вентилација и должината на хемодијализата кај пациентите.

Табела 53: Времетраење на механичката вентилација и на хемодијализата – преживеани и починати пациенти

	статистички параметри		
	n	min - max	median (quartiles)
механичка вентилација (денови)			
починати	36	1 – 50	6 (4.5 – 12)
преживеани	23	3 – 22	7 (5 – 14)
сите пациенти	59	1 – 50	7 (5 – 12)
хемодијализа (денови)			
починати	5	3 – 10	4 (3 – 9)
преживеани	5	4 – 101	10 (9 – 12)
сите пациенти	10	3 – 101	9 (4 – 10)

SAPS II-индексот, по 24 часа од вклучување во студијата, имаше просечна вредност од $37,74 \pm 14,5$ во групата преживеани наспроти $50,95 \pm 15,6$ во групата непреживеани и разликата од 13,21 статистичката анализа ја потврди како сигнификантна за $p = 0,0000036$. И во проценти изразен, SAPS II-индексот имаше сигнификантно пониска вредност во групата преживеани пациенти (median 21,3 наспроти 50,7, $p = 0,00023$).

Табела 54: SAPS – преживеани и починати пациенти

временски период	Дескриптивна статистика						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	n	mean ± SD min - max	
SAPS (mean ± SD, min – max)							
	99	43,34 ± 16,3 7,9 - 86	57	37,74 ± 14,5 7,9 - 86	42	50,95 ± 15,6 24 - 86	t=4,33 ***p=0,000036 sig
SAPS% (median, IQR)							
	98	28,5 12,8 - 53	57	21,3 10,6 - 37	41	50,7 19,6 - 71,9	Z=3,7 ***p=0,00023 sig

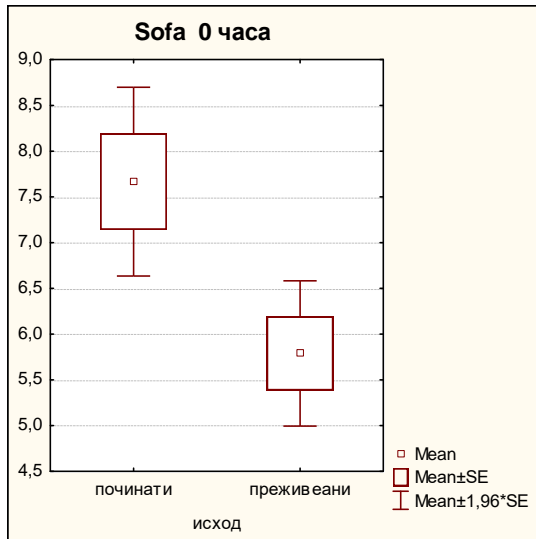
t (Student t-test); Z(Mann-Whitney u test); ***p<0,0001

Согласно со прикажаните резултати, при вклучување во студијата, како и 24, 48 и 72 часа потоа, SOFA-индексот имаше пониски вредности во групата преживеани пациенти. Медијалната базична вредност на овој индекс изнесуваше 5 и 7, соодветно во групата преживеани и починати пациенти, со статистички сигнификантна разлика од $p = 0,003$; медијалната вредност на овој индекс изнесуваше 5 и 7, соодветно во групата преживеани и групата починати пациенти по 24 часа, со статистички сигнификантна разлика од $p = 0,0027$; за $p = 0,000014$ се потврди статистички сигнификантна разлика меѓу преживеаните и починатите пациенти по 48 часа (median 5 наспроти 8); и по 72 часа следење, преживеаните пациенти имаа значајно понизок SOFA-индекс (median 3 наспроти 8, $p = 0,000025$).

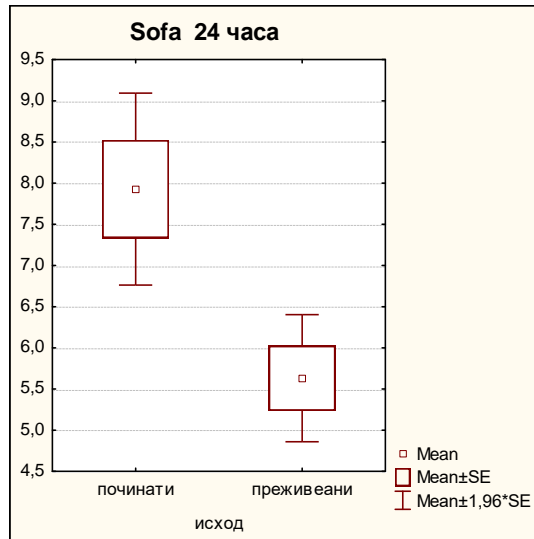
Табела 55: SOFA-индекс во текот на 3 дена – починати и преживеани пациенти

временски период	SOFA						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	99	6 4 – 6	57	5 4 – 7	42	7 5 – 10	Z=2,9 **p=0,003 sig
24h	99	6 4 – 9	57	5 3 – 7	42	7 5 – 10	Z=2,99 **p=0,0027 sig
48h	99	6 4 – 9	57	5 3 – 7	42	8 6 – 12	Z=4,34 ***p=0,000014 sig
72h	46	4,5 3 – 8	31	3 2 – 5	15	8 7 – 11	Z=4,22 ***p=0,000025 sig

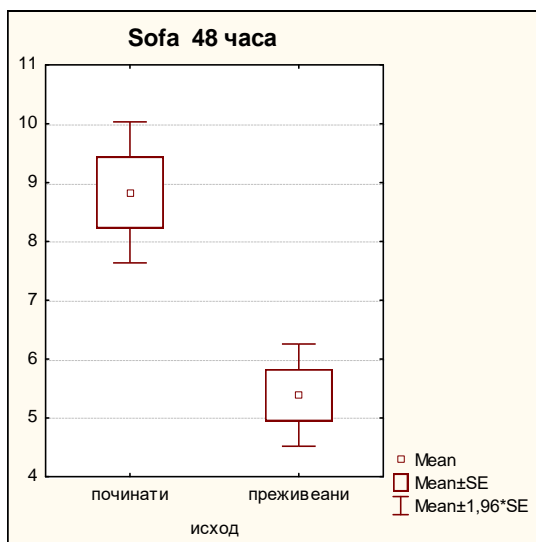
Z(Mann-Whitney u test); **p<0,01 ***p<0,0001



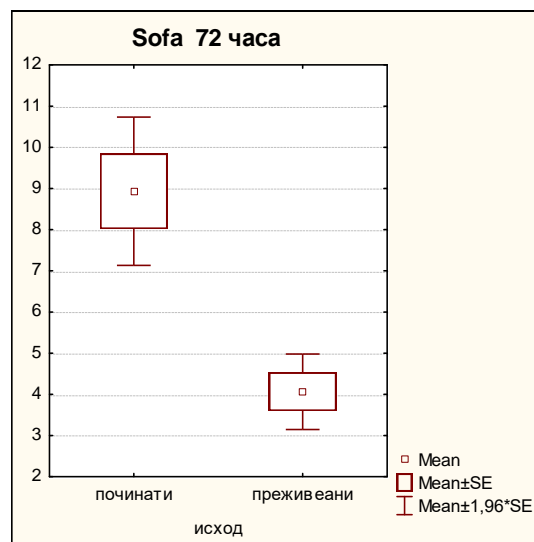
Слика 29: SOFA - 0 часа



Слика 29а: SOFA по 24 часа



Слика 29 б: SOFA по 48 часа



Слика 29в: SOFA по 72 часа

Статистички сигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на пациенти со SOFA-скор од 1 до 6, од 7 до 12, и од 13 до 18, а во зависност од исходот, на почетокот на студијата ($p = 0,036$), по 48 часа ($p = 0,00011$) и по 72 часа ($p = 0,000042$).

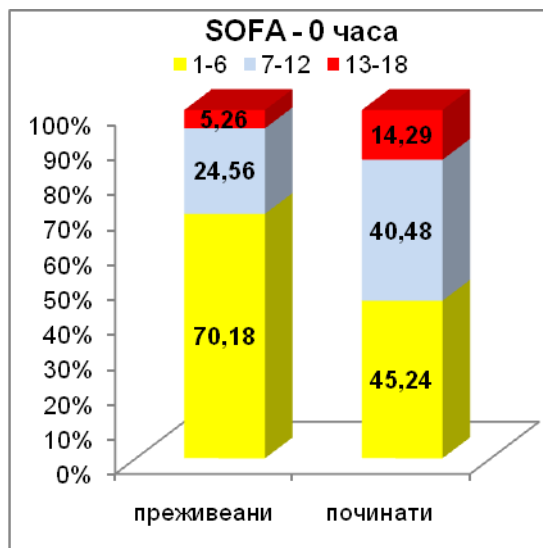
На почетокот на студијата, 40 (70,25 %) преживеани и 19 (45,2 %) егзитирани пациенти имаа SOFA-скор од 1 до 6, а 3 (5,3 %) преживеани и 6 (14,3 %) егзитирани пациенти имаа скор од 13 до 18; по 48 часа, 41 (71,9 %) преживеани и 12 (28,6 %) егзитирани имаа SOFA-скор од 1 до 6, а 5 (8,8 %) преживеани и 9

(21,45) егзитирани имаа скор од 13 до 18; по 72 часа, 27 (87,1 %) преживеани и 3 (20 %) егзитирани пациенти имаа SOFA-скор од 1 до 6, а 1 пациент од групата преживеани и 2 од групата егзитирани имаа скор од 13 до 18.

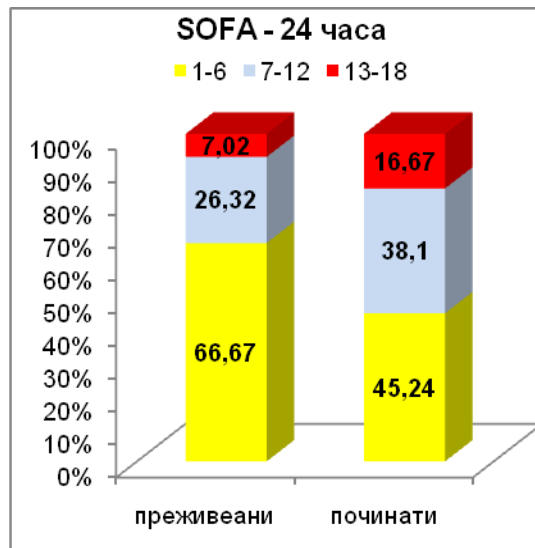
Табела 56: Дистрибуција на SOFA-скор – преживеани и починати пациенти

временски период	SOFA	исход			p value
		n	преживеани n (%)	починати n (%)	
0 h	1 - 6	59	40 (70,18)	19 (45,24)	X ² =6,64 *p=0,036 sig
	7 - 12	31	14 (24,56)	17 (40,48)	
	13 -18	9	3 (5,26)	6 (14,29)	
24h	1 - 6	57	38 (66,67)	19 (45,24)	X ² =5,03 p=0,081 ns
	7 - 12	31	15 (26,32)	16 (38,1)	
	13 -18	11	4 (7,02)	7 (16,67)	
48h	1 - 6	53	41 (71,93)	12 (28,57)	X ² =18,28 ***p=0,00011 sig
	7 - 12	32	11 (19,3)	21 (50)	
	13 -18	14	5 (8,77)	9 (21,43)	
72h	1 - 6	30	27 (87,1)	3 (20)	X ² =20,18 ***p=0,00042 sig
	7 - 12	13	3 (9,68)	10 (66,67)	
	13 -18	3	1 (3,23)	2 (13,33)	

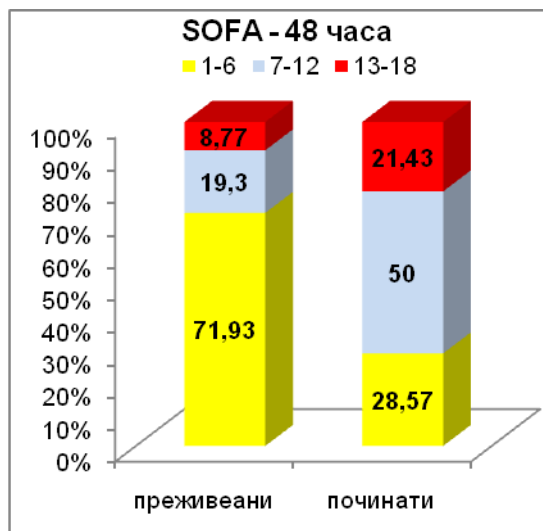
X²(Chi-square test); *p<0,05 ***p<0,0001



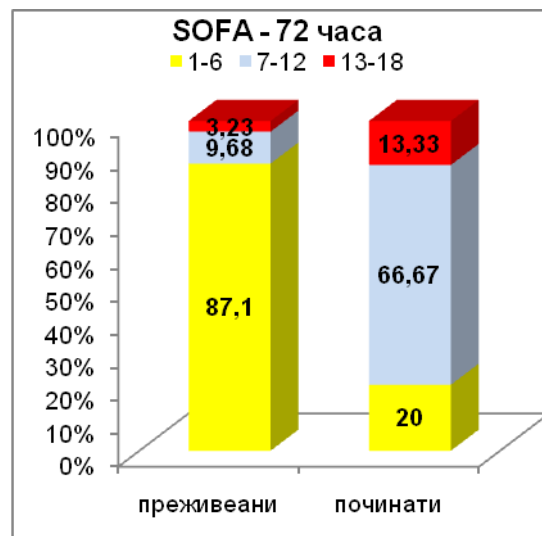
Слика 30: SOFA - 0 часа



Слика 30а: SOFA по 24 часа



Слика 30б: SOFA по 48 часа



Слика 30в: SOFA по 72 часа

Базичниот MPM имаше сигнификантно пониски вредности во групата преживеани пациенти (median 14,8 наспроти 31,6, $p = 0,002$). И во наредните анализи, овој модел за предикција на морталитетот имаше сигнификантно пониски вредности во групата преживеани пациенти, со сигнификантност од $p = 0,0002$, $p = 0,000013$ и $p = 0,00004$, соодветно по 24, 48 и 72 часа. Медијалните вредности на MPM изнесуваа 18,3 и 39,16, соодветно во групата преживеани и во групата егзитирани по 24 часа; 18,26 и 45,1, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 48 часа; 20,16 и 59,46, соодветно во групата преживеани и групата егзитирани по 72 часа.

Табела 57: MPM II во текот на 3 дена– починати и преживеани пациенти

временски период	MPM II						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	99	18,3 9,2 – 39,1	57	14,8 6,8 – 27,4	42	31,6 12,7 – 49,7	Z=3,1 **p=0,002 sig
24h	99	25,5 11,7 – 46,22	57	18,3 10 – 31,12	42	39,16 16,78 – 54,91	Z=3,7 **p=0,0002 sig
48h	98	24,71 13,6 – 51,5	56	18,26 8,81 – 32,31	42	45,1 24,5 – 61,6	Z=4,4 ***p=0,000013 sig
72h	62	35,05 17,45 – 65,17	32	20,16 11,02 – 31,85	30	59,46 37,84 – 73,2	Z=4,1 ***p=0,00004 sig

Z(Mann-Whitney u test); **p<0,01 ***p<0,0001

Во анализираните временски интервали, двете групи имаа сигнификантно различна диуреза третиот и четвртиот ден од следењето ($p = 0,0037$, $p = 0,0016$, соодветно). Медијални вредности од 3 000 и 1 900 ml диуреза беа измерени во групата преживеани и во групата починати пациенти по 72 часа, 3 000 и 1 550 ml диуреза беа измерени во групата преживеани и групата починати пациенти по 96 часа.

Табела 58: Динамика на диурезата во текот на 4 дена – преживеани и починати пациенти

временски период	диуреза						p value
	сите пациенти n = 100		преживеани n = 57		починати n = 43		
	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	n	median (quartiles)	
0 h	92	2050 1200-3000	54	1900 1000-3000	38	2200 1200-3000	Z=0,9 p=0,35 ns
24h	91	2700 1600-4100	54	2600 1200-4100	37	3100 1750-3900	Z=0,6 p=0,55 ns
48h	88	2850 1550-4100	53	2500 1600-5000	35	3000 1400-3900	Z=0,35 p=0,73 ns
72h	79	2500 1100-4200	49	3000 1500-4700	30	1900 500-2600	Z=2,89 **p=0,0037 sig
96h	56	2250 1400-4000	36	3000 2000-5000	20	1550 650-2500	Z=3,15 **p=0,0016 sig

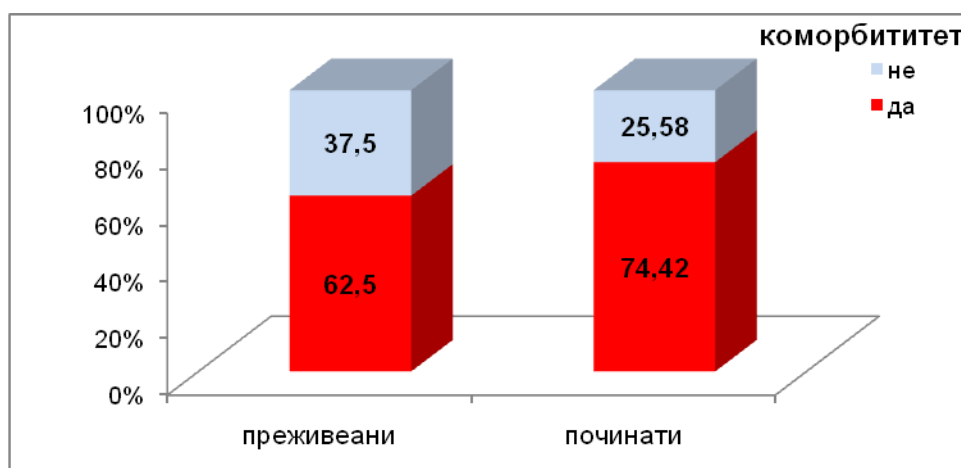
Z(Mann-Whitney u test); **p<0,01

Преживеаните пациенти поретко од непреживеаните беа оптоварени со коморбидитет, но без статистички сигнификантна разлика, 35 (62,5%) наспроти 32 (74,4 %), $p = 0,21$. Типовите присутни хронични состојби кај преживеаните и кај починатите пациенти се прикажани во табелата.

Табела 59: Коморбидитетни состојби – преживеани и починати пациенти

коморбидитет	исход		
	N	преживеани n (%)	починати n (%)
да	67	35 (62,5)	32 (74,42)
не	32	21 (37,5)	11 (25,58)
тестирана разлика	Chi-square=1,6 p=0,21 ns		
DM	25	16	9
HVI	4	2	2
хепатални	5	3	2

НОВВ	14	6	8
НМВ	4	2	2
карцином	3	1	2
СVI/TIA	13	8	5
HIV	1	0	1
HTA	34	18	16
пушач	11	8	3
обезност	1	0	1
СМР	18	7	11
хематолошка болест	5	2	3



Слика 31: Графички приказ на застапеност на коморбидитет – преживеани и починати пациенти

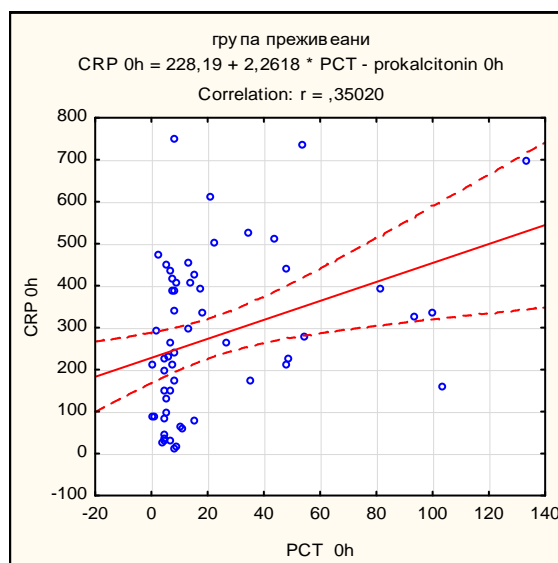
III. Анализирани корелации

Резултатите од анализираната поврзаност меѓу прокалцитонинот и Ц-реактивниот протеин во двете групи, покажаа дека корелацијата меѓу овие два параметри е несигнификантна во групата непреживеани ($p = 0,258$), а е статистички сигнификантна во групата преживеани ($p = 0,008$). Вредноста на Пирсоновиот коефициент на линеарна корелација од $r = 0,35$ ја презентира оваа корелација како позитивна, односно директна. Овој статистички резултат сугерира на заклучокот дека во групата преживеани пациенти прокалцитонинот и Ц-реактивниот протеин имаа иста насока на промени, кога едниот инфламаторен маркер се зголемува, се зголемува и другиот воспалителен маркер, и обратно.

Табела 60: Корелација меѓу прокалцитонинот и CRP

Корелација	pearson r	p-level
PCT & CRP - 0h (починати)	0,176	0,258
PCT & CRP – 0h (преживевани)	0,350	**0,008

**p<0,01



Слика 32: Корелација прокалцитонин & CRP - 0 часа (преживевани)

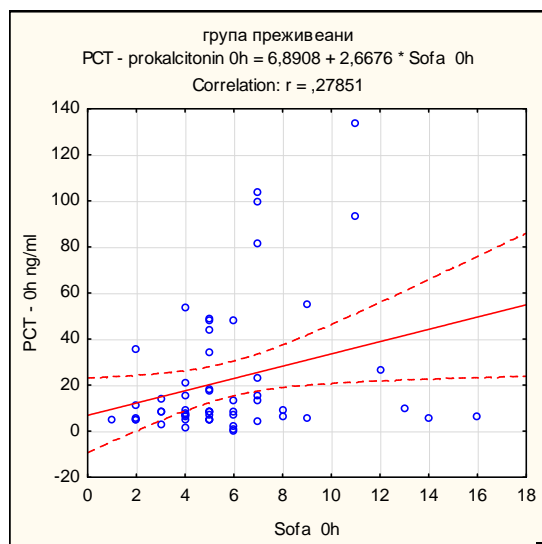
Анализираната корелација помеѓу прокалцитонинот и SOFA-индексот во групата починати пациенти беше статистички сигнификантна во 0-та точка ($p = 0,025$), на граница на статистичка сигнификантност по 24 часа ($p = 0,059$) и статистички сигнификантна по 48 и 72 часа ($p = 0,01$, $p = 0,002$, соодветно). Сите значајни корелации се позитивни, односно директни ($r = 0,347$, $r = 0,392$ и $r = 0,721$), што покажува дека прокалцитонинот и SOFA-индексот кај починатите пациенти со сепса се менуваат правопрпорционално, со зголемување на SOFA-скорот се зголемува и серумското ниво на прокалцитонин, и обратно. Вредноста на Пирсоновиот коефициент на корелација беше најголема во временската точка 72 часа, што покажува дека поврзаноста меѓу овие два параметри беше најсилно изразена третиот ден од почетокот на следењето.

Во групата преживевани, прокалцитонинот и SOFA-индексот сигнификантно корелираа само во првата временска точка, односно при вклучувањето на пациентите во студијата ($p = 0,036$). Корелацијата беше позитивна, односно директна ($r = 0,278$), што покажува дека само во оваа временска точка кај преживеваните пациенти прокалцитонинот во серум се зголемува со зголемување на скорот на SOFA-индексот, и обратното. Во останатиот период на следење, промените на серумското ниво на прокалцитонин и на SOFA-индексот не беа поврзани меѓу себе.

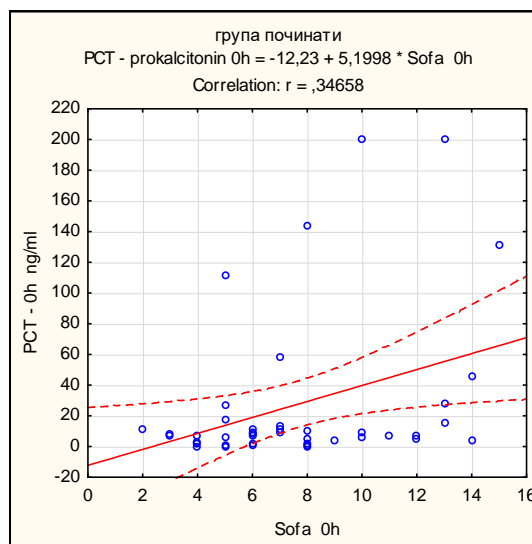
Табела 61: Корелација меѓу прокалцитонинот и SOFA

Корелација	временски период			
	0 h	24h	48h	72h
прокалцитонин				
преживевани				
SOFA	$r=0,278$ * $p=0,036$	$r=0,124$ ($p=0,357$)	$r=0,096$ ($p=0,476$)	$r=0,037$ ($p=0,850$)
починати				
SOFA	$r=0,347$ * $p=0,025$	$r=0,294$ ($p=0,059$)	$r=0,392$ * $p=0,01$	$r=0,721$ ** $p=0,002$

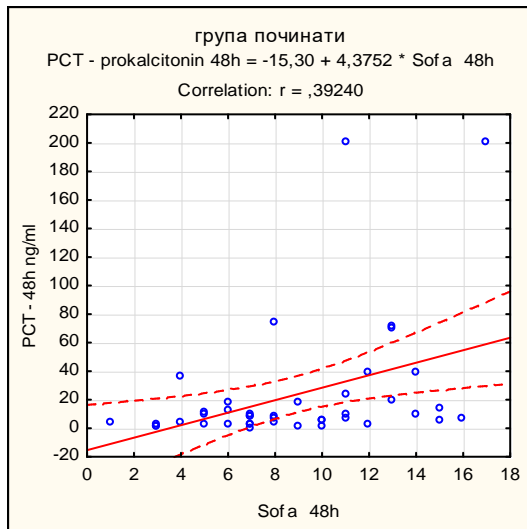
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$



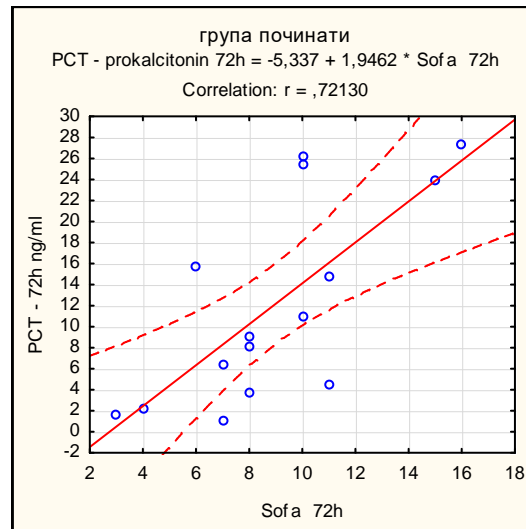
Слика 33: Корелација прокалцитонин & SOFA - 0 часа (преживевани)



Слика 33а; Корелација прокалцитонин & SOFA - 0 часа (починати)



Слика 33б: Корелација прокалцитонин & SOFA по 48 часа (починати)



Слика 33в: Корелација прокалцитонин & SOFA по 72 часа (починати)

Резултатите од истражувањето презентираа различни вредности на прокалцитонинот во двете групи пациенти, меѓу групите со SOFA-индекс од 1 до 6, од 7 до 12 и од 13 до 18.

За $p = 0,015$ се потврди вкупна статистички сигнификантна разлика во вредностите на прокалцитонинот, а во зависност од SOFA-скорот во групата преживеани. Меѓугрупните споредби со пост-хок анализата, како сигнификантна ја покажаа разликата меѓу SOFA-скорот од 1 до 6 и од 7 до 12. Преживеаните пациенти со скор 1 до 6, пред да бидат вклучени во студијата, имаа значајно понизок SOFA-скор од преживеаните пациенти со скор 7 до 12 (median 8,34 наспроти 24,82, $p = 0,016$).

Пред да бидат вклучени во студијата, непреживеаните пациенти со SOFA-скор од 1 до 6, од 7 до 12 и од 13 до 18 имаа различни вредности на прокалцитонин ($p = 0,04$). Пост хок анализата за меѓугрупните споредби како сигнификантни ги потврди пониските концентрации на прокалцитонин за SOFA-скор од 1 до 6 во споредба со SOFA-скор од 13 до 18 (median 7,22 наспроти 36,66, $p = 0,034$).

Табела 62: Вредности на прокалцитонинот кај преживеани и кај починати пациенти со SOFA-скор 1 - 6, 7 - 12 и 13 - 18

временски период	прокалцитонин			p value
	SOFA	n	median (quartiles)	
0 h преживеани	1 - 6	40	8,34 (5,13 – 16,33)	H = 8,42 *p=0,015 sig 1-6 vs 7-12 *p=0,016 sig
	7 - 12	14	24,82 (9,39 – 93,8)	
	13 -18	3	6,63 (5,71 – 10,23)	
0 h починати	1 - 6	19	7,22 (1,6 – 10,9)	H=6,42 *p=0,04 sig 1-6 vs 13-18 *p=0,034 sig
	7 - 12	17	7,72 (4,83 – 11,74)	
	13 -18	6	36,66 (15,22 – 131,38)	

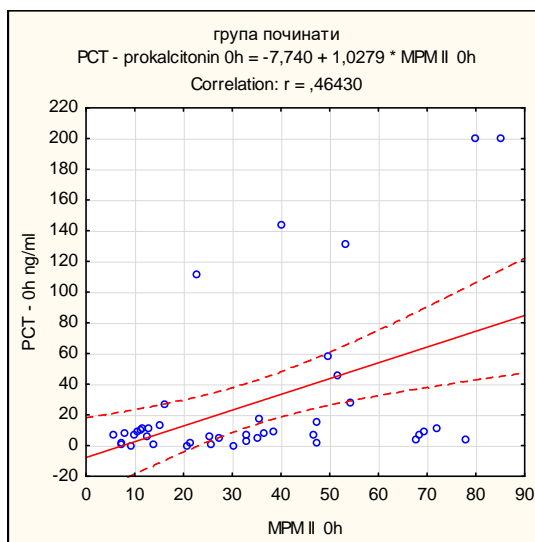
H(Kruskal-Wallis test); post-hoc (Mann-Whitney U test); *p<0,05

Прокалцитонинот и моделот за предикција на морталитетот, несигнификантно корелираа меѓу себе во групата преживеани ($p = 0,86$), а сигнификантно во групата непреживеани ($p = 0,002$). Корелацијата е умерена и позитивна, со зголемување на вредноста на MPM II, расте серумското ниво на прокалцитонин, и обратно.

Табела 63: Корелација меѓу прокалцитонин и MPM II

Корелација	pearson r	p-level
MPM II 0h & PCT (починати)	0,464	**0,002
MPM II 0h & PCT (преживеани)	-0,0231	0,864

**p<0,01



Слика 34: Корелација MPM II - 0 часа & PCT (починати)

Испитуваната корелација помеѓу серумскиот Ц-реактивен протеин и вредноста на SOFA и MPMII-скорот не беше сигнификантна, и во групата починати и во групата преживеани ($p > 0,05$).

Табела 64: Корелација меѓу CRP со SOFA и MPM II

Корелација	pearson r	p-level
SOFA 0h & CRP 0h (починати)	-0,0575	0,72 ns
SOFA 0h & CRP 0h (преживеани)	-0,0668	0,62 ns
MPM II 0h & CRP 0h (починати)	0,0892	0,57 ns
MPM II 0h & CRP 0h (преживеани)	-0,1821	0,175 ns

IV. Прокалцитонинот и SOFA како предиктори и дијагностички тестови за сепса

Прокалцитонинот и SOFA-индексот беа анализирани со мултиваријантна логистичка регресивна анализа, за да се утврди нивната асоцираност со појавата на сепса. Резултатите покажаа дека и прокалцитонинот и SOFA-индексот се сигнификантни контрибутори во појавата на сепса, при што влијанието на прокалцитонинот е посилено ($p < 0,0001$ и $p = 0,047$, соодветно).

Зголемувањето на серумското ниво на прокалцитонинот за 1ng/ml ја зголемува шансата за развој на сепса за 15,7 % (OR = 1,157 95 % CI 1,014 – 1,044).

Зголемувањето на SOFA-индексот за 1 скор, ја зголемува шансата за развој на сепса за 2,9 % (OR = 1,029 95 % CI 1,002 – 1,335).

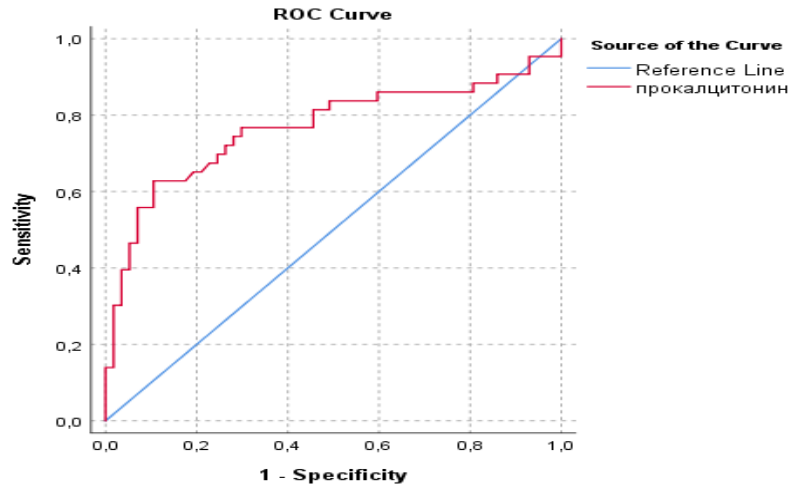
Табела 65: Бинарна логистичка регресивна анализа за предикција на сепса

	p	Exp (B)	95 % CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
прокалцитонин	***0,000	1,157	1,014	1,044
SOFA	*0,047	1,029	1,002	1,335

* $p < 0,05$ *** $p < 0,0001$

Беше направена ROC-анализа за да се одреди дискриминаторската способност на прокалцитонинот и SOFA-индексот како тестови за дијагноза на сепса. За сите овие тестови беше конструирана ROC- крива.

Согласно со добиените резултати, големината на површината под ROC-кривата (AUC) за прокалцитонин има вредност од 0,767, што укажува на тест со добра дискриминаторска способност во одделување на пациенти со и без сепса. Сензитивноста на тестот е 62,5 %, специфичноста е 88 %.

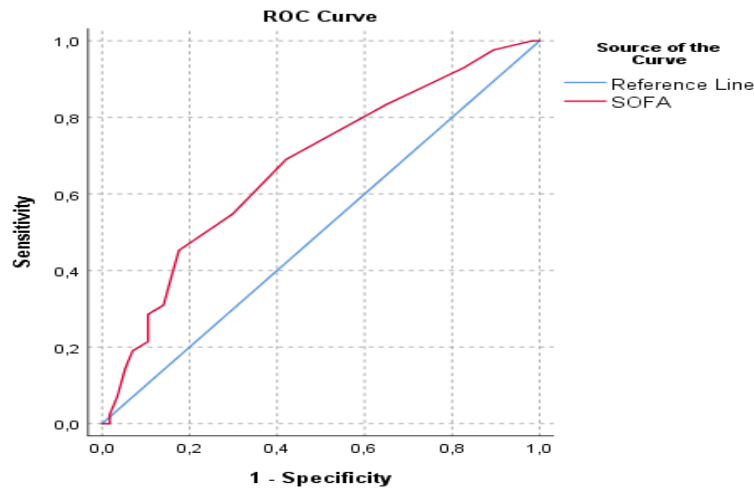


Слика 35: ROC крива за прокалцитонин како тест за дијагноза на сепса

Табела 66: Прокалцитонин како тест за дијагноза на сепса

AUC (Area Under the Curve)					
	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
прокалцитонин	0,767	0,053	0,000	0,664	0,870

Со големина на површината под ROC-кривата од 0,673 за SOFA-индексот, тестот покажува дека поседува задоволувачко ниво на дискриминаторска способност, односно за дистинкција на пациенти со и без сепса. Сензитивноста на тестот е 48 %, специфичноста е 82,5 %.

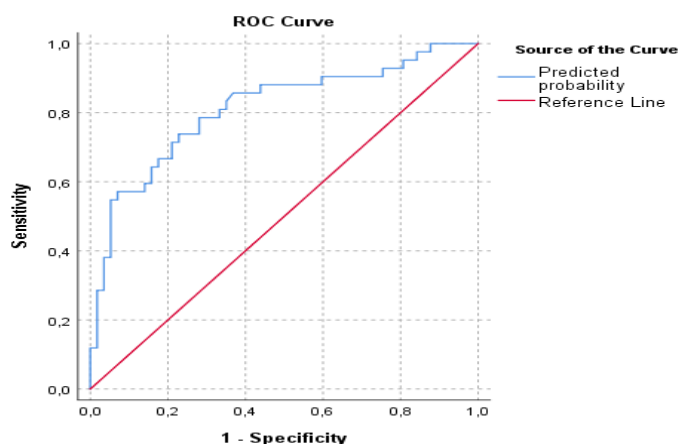


Слика 36: ROC крива за SOFA како тест за дијагноза на сепса

Табела 67: SOFA како тест за дијагноза на сепса

AUC (Area Under the Curve)					
	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
SOFA	0,673	0,055	0,002	0,566	0,781

Комбинацијата на прокалцитонин и SOFA презентира поголема површина под ROC- кривата (AUC=0,812) и сугерира на заклучокот дека овој комбиниран модел претставува тест со многу добра диференцирачка способност на пациентите со сепса. Сензитивноста на овој комбиниран модел е 57,1 %, специфичноста е 89,5 %.



Слика 37: ROC крива за SOFA + прокалцитонин како тест за дијагноза на сепса

Табела 68: SOFA и прокалцитонин како тестови за дијагноза на сепса

AUC (Area Under the Curve)					
	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
SOFA + прокалцитонин	0,812	0,045	0,00	0,723	0,901

Перформансите на користените дијагностички тестови за сепса се прикажани во збирната табела 69.

Табела 69: Перформанси на користените дијагностички тестови за сепса

тестови	перформански		
	AUC	Сензитивност	Специфичност
прокалцитонин	0,767	62,5 %	88 %
SOFA	0,673	48 %	82,5 %
SOFA + прокалцитонин	0,812	57,1 %	89,5 %

Добиените резултати покажуваат дека врз основа на големината на површината под ROC-кривата, прокалцитонинот како поединечен маркер има најдобра диференцирачка способност во дијагностицирање на пациенти со сепса, со AUC = 0,701.

6.0. ЗАКЛУЧОЦИ

- Прокалцитонинот и SOFA-индексот беа анализирани со мултиваријантна логистичка регресивна анализа за да се утврди нивната асоцираност со појавата на сепса. Резултатите покажаа дека и прокалцитонинот и SOFA-индексот се сигнификантни контрибутори во појавата на сепса, при што влијанието на прокалцитонинот е посилено ($p < 0,0001$ и $p = 0,047$, соодветно).
- Зголемувањето на серумското ниво на прокалцитонинот за 1ng/ml ја зголемува шансата за развој на сепса за $15,7\%$ ($\text{OR} = 1,157$ 95% CI $1,014 - 1,044$).
- Зголемувањето на SOFA-индексот за 1 скор, ја зголемува шансата за развој на сепса за $2,9\%$ ($\text{OR} = 1,029$ 95% CI $1,002 - 1,335$).
- ROC-анализата е направена за да се одреди дискриминаторската способност на прокалцитонин и SOFA-индексот, како тестови за дијагноза на сепса. За сите овие тестови конструирана е ROC-крива.
- Согласно со добиените резултати, големината на површината под ROC-кривата (AUC) за прокалцитонин има вредност од $0,767$, што укажува на тест со добра дискриминаторска способност во одделување на пациенти со и без сепса. Сензитивноста на тестот е $62,5\%$, специфичноста е 88% .
- Со големина на површината под ROC-кривата од $0,673$ за SOFA-индексот, тестот покажува дека поседува задоволувачко ниво на дискриминаторска способност, односно за дистинкција на пациенти со и без сепса. Сензитивноста на тестот е 48% , специфичноста е $82,5\%$.
- Комбинацијата на прокалцитонин и SOFA, презентира поголема површина под ROC-кривата ($\text{AUC} = 0,812$) и се сугерира на заклучокот дека овој комбиниран модел претставува тест со многу добра диференцирачка способност на пациентите со сепса. Сензитивноста на овој комбиниран модел е $57,1\%$, специфичноста е $89,5\%$.
- Добиените резултати покажуваат дека врз основа на големината на површината под ROC-кривата, прокалцитонинот како поединечен маркер има најдобра диференцирачка способност во дијагностицирање на пациенти со сепса, со $\text{AUC} = 0,701$.
- Кај критично болните пациенти со сепса и септичен шок, намалувањето на вредностите на прокалцитонинот е асоцирано со добра прогноза.
- Зголемувањето на вредностите на прокалцитонин, треба да претставува јасен сигнал за клиничарот за ревидирање и евентуална корекција на третманот.
- Дефинирањето на прокалцитонинот како маркер со добра дискриминаторска способност во одделување на пациентите со и без сепса,

како и предвидувањето на тежината и исходот на болеста, ќе има сигнификантна импликација за спроведување на соодветен тераписки протокол, а со тоа и подобрување на исходот и намалување на морталитетот од оваа болест, што е основна придобивка на оваа дисертација.

7.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Abe T, Yamakawa K, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, Otomo Y, Kotani J, Umemura Y, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiino Y, Takayama N, Tarui T, Shiraishi SI, Tsuruta R, Nakada TA, Hifumi T, Hagiwara A, Ueyama M, Yamashita N, Masuno T, Ikeda H, Komori A, Iriyama H, Gando S, JAAM SPICE Study Group: Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU), *J Intensive Care* 2020; 8:44. Doi: 10.1186/s40560-020-00465-0
2. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R, Levy H, Baughman R, Rumbak M, Light RB, Poole L, Allred R, Constant J, Pennington J, Porter S, NORASEPT II Study Group: Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock, *Lancet* 1998; 351(9107):929-33. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)60602-2
3. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A: Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications, *Intensive Care Med* 2000; 26(9):1259-67. Doi: 10.1007/s00134000610
4. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD: Critical care and the global burden of critical illness in adults, *Lancet* 2010; 376(9749):1339-46. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60446-1
5. Adi S, Pollock AS, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C: Role for monokines in the metabolic effects of endotoxin: interferon-gamma restores responsiveness of C3H/HeJ mice in vivo, *J Clin Invest* 1992; 89(5):1603-9. Doi: 10.1172/JCI115755
6. Aird WC, Mark EJ: Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: case 15-2002: a 53-year-old man with a myocardial infarct and thromboses after coronary-artery bypass grafting, *N Engl J Med* 2002; 346(20):1562-70. Doi: 10.1056/NEJMcp020015
7. Aird WC: The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis, *Mayo Clin Proc* 2003; 78(7):869-81. Doi: 10.4065/78.7.869
8. Aird WC: Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis, *Crit Care Med* 2001; 29(7 suppl):S28-S34. Doi: 10.1097/00003246-200107001-00013
9. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL: Time course of platelet counts in critically ill patients, *Crit Care Med* 2002; 30(4):753-6. Doi: 10.1097/00003246-200204000-00005
10. Akpinar S, Rollas K, Alagoz A, Segmen F, Sipit T: Performance evaluation of MR-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia, *J Thorac Dis* 2014; 6(7):921-9. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.42
11. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, Bajwa EK, Di Somma S, Januzzi Jr JL, Global research on Acute Conditions Team (GREAT) Network: Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea, *Am J Med* 2016; 129(1):96-104.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.037
12. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM: Procalcitonin in diagnosis of severe infections, *Eur J Med Res* 1996; 1(7):331-3
13. Anand A, Feffer SE: Hematocrit and bleeding time: an update, *South Med J* 1994; 87(3):299-301. Doi: 10.1097/00007611-199403000-00001
14. Andersson U, Tracey KJ: Reflex principles of immunological homeostasis, *Annu Rev Immunol* 2012; 30:313-35. Doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075015
15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care, *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-10. Doi: 10.1097/00003246-200107000-00002
16. Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 2013; 369(9):840-51. Doi: 10.1056/NEJMra1208623
17. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ: Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis, *Am J Clin Pathol* 2003; 120(5):795-9. Doi: 10.1309/LT30-BV9U-JJV9-CFHQ
18. Antoniadou CG, Berry PA, Davies ET, Hussain M, Bernal W, Vergani D, Wendon J: Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure, *Hepatology* 2006; 44(1):34-43. Doi: 10.1002/hep.21240
19. Anwar MA, Basith S, Choi S: Negative regulatory approaches to the attention of Toll-like receptor signaling, *Exp Mol Med* 2013; 45:e11. Doi: 10.1038/emm.2013.28
20. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients, *Crit Care Med* 2000; 28(9):3171-6. Doi: 10.1097/00003246-200009000-00008

21. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, Feinstein D, Parrillo JE, Wood KE, Keenan SP, Zanotti S, Martinka G, Kumar A, Kumar A, for The Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study, *Crit Care* 2013; 17(2):R72. Doi: 10.1186/cc12680
22. Arens C, Bajwa SA, Koch C, Siegler BH, Schneck E, Hecker A, Weiterer S, Lichtenstern C, Weigand MA, Uhle F: Sepsis-induced long-term immune paralysis-results of a descriptive, explorative study, *Crit Care* 2016; 20:93. Doi: 10.1186/s13054-016-1233-5
23. Arif SK, Rukka ABS, Wahyuni S: Comparison of neutrophils-lymphocytes ratio and procalcitonin parameters in sepsis patient treated in Intensive Care Unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia, *J Med Sci* 2017; 17(1):17-21. Doi: 10.3923/jms.2017.17.21
24. Arneth BM, Ragaller M, Hommel K, Tiebel O, Menschikowski M, Siegert G: Novel parameters of extended complete blood cell count under fluorescence flow cytometry in patients with sepsis, *J Clin Lab Anal* 2014; 28(2):130-5. Doi: 10.1002/jcla.21656
25. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A: Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis, *Shock* 2015; 43(3):212-21. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000305
26. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 1993; 341(8844):515-8. Doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n
27. Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP: Immature granulocytes index as early marker of sepsis, *Int J Lab Hametol* 2019; 41(3):392-6. Doi: 10.1111/ijlh.12990
28. Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit, *Crit Care* 2003; 7(1):85-90. Doi: 10.1186/cc1843
29. Balla G, Vercellotti GM, Muller-Eberhard U, Eaton J, Jacob HS: Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species, *Lab Invest* 1991; 64(5):648-55
30. Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM: Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage, *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20):9285-9. Doi: 10.1073/pnas.90.20.9285
31. Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ: Red blood cell deformability in sepsis, *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2):421-7. Doi: 10.1164/ajrccm.157.2.9611103
32. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ: Red blood cell aggregation in experimental sepsis, *J Lab Clin Med* 1997; 130(2):183-90. Doi: 10.1016/s0022-2143(97)90094-9
33. Bateman RM, Jagger JE, Sharpe MD, Ellsworth ML, Mehta S, Ellis CG: Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(6):H2848-56. Doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2848
34. Batge B, Filejski W, Kurowski V, Kluter H, Djonlagic H: Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment, *Intensive Care Med* 1992; 18(8):488-90. Doi: 10.1007/BF01708587
35. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ: Thrombocytopenia in the intensive care unit, *Chest* 1993; 104(4):1243-7. Doi: 10.1378/chest.104.4.1243
36. Baumgarten R, Pequeriaux N, Van Puyenbroek MJE, Speelberg B: Diagnosis of sepsis by procalcitonin, *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27(1):32-5
37. Baykut D, Schulte-Herbruggen J, Krian A: The value of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery, *Eur J Med Res* 2000; 5(12):530-6
38. Becker K, Miller R, Nylen E, Cohen R, Siliva O, Snider R: Calcitonin gene family of peptides: In: Becker K, editor: Principles and Practice of of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia: Lippincott, 2001; p.520-34
39. Becker KL, Snider R, Nylen E: Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations, *Crit Care Med* 2008; 36(3):941-52. Doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB
40. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, Borggrefe M, Hoffmann U: Diagnostic and prognostic utility of soluble CD14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment, *Crit Care* 2014; 18(5):507. Doi: 10.1186/s13054-014-0507-z
41. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A: Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients, *Clin Chem* 1998; 44(8 Pt 1):1778-9
42. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M: Catecholamine-induced leukocytosis: early observation, current research, and future directions, *Brain Behav Immun* 1996; 10(2):77-91. Doi: 10.1006/brbi.1996.0009
43. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr, Recomniant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group:

-
- Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis, *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709. Doi: 10.1056/NEJM200103083441001
44. Bernstein LH, Rucinski J: Measurement of granulocyte maturation may improve the early diagnosis of the septic state, *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(12):2089-95. Doi: 10.1515/CCLM.2011.688
 45. Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, van der Poll T, Buller HR, Hack CE, Ten Cate JW: Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades, *Clin Sci (Lond)* 1995; 88(5):587-94. Doi: 10.1042/cs0880587
 46. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3):89-95. Doi: 10.1067/mcp.2001.113989
 47. Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E: Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX), *Cardiovasc Surg* 2000; 8(7):550-4. Doi: 10.1016/s0967-2109(00)00070-3
 48. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, *Chest* 1992; 101(6):1644-55. Doi: 10.1378/chest.101.6.1644
 49. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 1987; 317(11):653-8. Doi: 10.1056/NEJM198709103171101
 50. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure, *Chest* 1992; 101(6):1481-3. Doi: 10.1378/chest.101.6.1481
 51. Bonilla FA, Oettgen HC: Adaptive immunity, *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S33-40. Doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017
 52. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD 2nd, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS: Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure, *JAMA* 2011; 306(23):2594-605. Doi: 10.1001/jama.2011.1829
 53. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin, *Nature* 2000; 405(6785):458-62. Doi: 10.1038/35013070
 54. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG: Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables, *Clin Infect Dis* 1999; 29(2):398-407. Doi: 10.1086/520222
 55. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA: Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality, *Crit Care Med* 2011; 39(2):259-65. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15
 56. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-8. Doi: 10.1056/NEJM200005043421801
 57. Broz P, Newton K, Lamkanfi M, Mariathasan S, Dixit VM, Monack DM: Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against Salmonella, *J Exp Med* 2010; 207(8):1745-55. Doi: 10.1084/jem.20100257
 58. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis, *JAMA* 1995; 274(12):968-74
 59. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSI Study Group: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units, *Intensive Care Med* 2004; 30(4):580-8. Doi: 10.1007/s00134-003-2121-4
 60. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R: Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock, *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2):S148-52. Doi: 10.1007/BF02900728
 61. Buoro S, Mecca T, Azzara G, Esposito SA, Seghezzi M, Vavassori M, Crippa A, Marchesi G, Castellucci E, Ottomano C, Lippi G: Extended leukocyte differential count and C-reactive protein in septic patients with liver impairment: diagnostic approach to evaluate sepsis in intensive care unit, *Ann Transl Med* 2015; 3(17):244. Doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.41
 62. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F 2nd, Case LD: Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases, *Am J Med* 1994; 96(3):247-53. Doi: 10.1016/0002-9343(94)90150-3
 63. Buttrum SM, Drost EM, MacNee W, Goffin E, Lockwood CM, Hatton R, Nash GB: Rheological response of neutrophils to different types of stimulation, *J Appl Physiol* 1994; 77(4):1801-10. Doi: 10.1152/jappl.1994.77.4.1801

64. Campillo B, Zittoun J, de Gialluly E: Prophylaxis of folate deficiency in acutely ill patients: results of a randomized clinical trial, *Intensive Care Med* 1988; 14(6):640-5. Doi: 10.1007/BF00256769
65. Carchman EH, Whelan S, Loughran P, Mollen K, Stratamirovic S, Shiva S, Rosengart MR, Zuckerbraun BS: Experimental sepsis-induced mitochondrial biogenesis is dependent on autophagy, TLR4, and TLR9 signaling in liver, *FASEB J* 2013; 27(12):4703-11. Doi: 10.1096/fj.13-229476
66. Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Nieto M, Asensio J, Fernandez C: Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children, *Eur J Pediatr* 2006; 165(1):26-9. Doi: 10.1007/s00431-005-1761-5
67. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R: Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis, *Minerva Anestesiol* 2006; 72(1-2):69-80
68. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction, *Crit Care* 2004; 8(4):R234-R242. Doi: 10.1186/cc2877
69. Cavallazzi R, Bennin CL, Hirani A, Gilbert C, Marik PE: Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients, *J Intensive Care Med* 2010; 25(6):353-7. Doi: 10.1177/0885066610377980
70. Cavayas YA, Yusuff H, Porter R: Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support, *Crit Care* 2018; 22(1):98. Doi: 10.1186/s13054-018-2023-z
71. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A: Sepsis and septic shock, *Lancet* 2018; 392(10141):75-87. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2
72. Centers for Disease Control: Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia – United States, 1979-1987, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(2):31-4
73. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood TJ: The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population, *Br J Haematol* 1996; 93(2):460-3. Doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.5101050.x
74. Chang YC, Huang KT, Chen YM, Wang CC, Wang YH, Tseng CC, Lin MC, Fang WF: Ventilator dependence risk score for the prediction of prolonged mechanical ventilation in patients who survive sepsis/septic shock with respiratory failure, *Sci Rep* 2018; 8(1):5650. Doi: 10.1038/s41598-018-24028-4
75. Chao WC, Tseng CH, Chien YC, Sheu CC, Tsai MJ, Fang WF, Chen YM, Kao KC, Hu HC, Perng WC, Yang KY, Chen WC, Liang SJ, Wu CL, Wang HC, Chan MC, TSIRC (Taiwan Severe Influenza Research Consortium): Association of day 4 cumulative fluid balance with mortality in critically ill patients with influenza: A multicenter retrospective cohort study in Taiwan, *PLoS One* 2018; 13(1):e0190952. Doi: 10.1371/journal.pone.0190952
76. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, Olssen NO, Blettery B, Quenot JP: Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome, *Crit Care* 2009; 13(2):R38. Doi: 10.1186/cc7751
77. Cheng SC, Scicluna BP, Arts RWJ, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kox M, Manjeri GR, Wagenaars JAL, Cremer OL, Leentjens J, van der Meer AJ, van de Veerdonk FL, Bonten MJ, Schultz MJ, Willems PHGM, Pickkers P, Joosten LAB, van der Pool T, Netea MG: Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis, *Nat Immunol* 2016; 17(4):406-13. Doi: 10.1038/ni.3398
78. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Missot B, Bohuon C, Carlet J: Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients, *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2):S153-8. Doi: 10.1007/BF02900729
79. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B: Low serum procalcitonin level accuracy predicts the absence of bacteraemia in adult patients with acute fever, *Clin Infect Dis* 2002; 35(2):156-61. Doi: 10.1086/341023
80. Chiu C, Legrand M: Epidemiology of sepsis and septic shock, *Curr Opin Anesthesiol* 2021; 34(2):71-6. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000958
81. Cho SY, Choi JH: Biomarkers of sepsis, *Infect Chemother* 2014; 46(1):1-12. Doi: 10.3947/ic.2014.46.1.1
82. Christensen S, Johansen MB, Christiansen CF, Jensen R, Lemeshow S: Comparison of Charlson comorbidity index with SAPS and APACHE scores for prediction of mortality following intensive care, *Clin Epidemiol* 2011; 3:203-11. Doi: 10.2147/CLEP.S20247
83. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP: Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit, *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(7):906-11. Doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC
84. Cinel I, Dellinger RP: Advances in pathogenesis and management of sepsis, *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(4):345-52. Doi: 10.1097/QCO.0b013e32818be70a
85. Cioni G, Canini J, Pieralli F: Procalcitonin in clinical practice: from diagnosis of sepsis to antibiotic therapy, *ITJM* 2021; 15(1):7-16. Doi:10.4081/itjm.2021.1438

-
86. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK: Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates, *Crit Care Med* 2002; 30(4):757-62. Doi: 10.1097/00003246-200204000-00006
 87. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock, *Crit Care Med* 2004; 32(5):1166-9. Doi: 10.1097/01.ccm.0000126263.00551.06
 88. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y: Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock, *Crit Care Med* 2006; 34(1):102-7. Doi: 10.1097/01.ccm.0000195012.54682.f3
 89. Coeckelenbergh S, Van Huffelen M, Melot C: Sepsis is frequent in initially non-critical hypotensive emergency department patients and is associated with increased mortality, *Am J Emerg Med* 2019; 37(12):2242-5. Doi: 10.1016/j.ajem.2019.158360
 90. Cohen J, Carlet J, International Sepsis Trial Study Group: INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis, *Crit Care Med* 1996; 24(9):1431-40. Doi: 10.1097/00003246-199609000-00002
 91. Colak A, Yilmaz C, Toprak B, Aktogu S: Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD, *J Med Biochem* 2017; 36(2):122-6. Doi: 10.1515/jomb-2017-0011
 92. Cornbleet PJ: Clinical utility of the band count, *Clin Lab Med* 2002; 22(1):101-36. Doi: 10.1016/s0272-2712(03)00069-6
 93. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ: Hemostasis in massively transfused trauma patients, *Ann Surg* 1979; 190(1):91-9. Doi: 10.1097/00000658-197907000-00020
 94. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejdor L, Magari R, Careaga D, Williams JA, Closser DR, Samoszuk M, Herren L, Robart E, Chaves F: Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker, *Chest* 2017; 152(3):518-26. Doi: 10.1016/j.chest.2017.05.039
 95. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, Angus DC, Bicking K, Esguerra VG, Peck-Palmer OM, Magari RT, Julian MW, Kleven JM, Raj PJ, Procopio G, Careaga D, Tejdor L: Monocyte distribution width: a novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients, *Crit Care Med* 2019; 47(8):1018-25. Doi: 10.1097/CCM.00000000000003799
 96. Czura CJ: "Merinoff symposium 2010: sepsis" - speaking with one voice, *Mol Med* 2011; 17(1-2):2-3. Doi: 10.2119/molmed.2010.00001.commentary
 97. D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, Lukaszewski RA, Clark GC: Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit, *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(3):319-27. Doi: 10.1128/CVI.00636-12
 98. D'Onofrio V, Meersman A, Vijgen S, Cartuyvels R, Messiaen P, Gyssens IC: Risk factors for mortality, intensive care unit admission, and bacteremia in patients suspected of sepsis at the emergency department: a prospective cohort study, *Open Forum Infect Dis* 2020; 8(1):ofaa594. Doi: 10.1093/ofid/ofaa594.
 99. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H: Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis, *Br J Anaesth* 2006; 97(4):503-8. Doi: 10.1093/bja/ael181
 100. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1605-8. Doi: 10.1210/jcem.79.6.7989463
 101. Daniels R, Nutbeam T (Eds.): *The Sepsis Manual*, 4th ed.; United Kingdom Sepsis Trust: Birmingham, UK, 2017. Доступно online: [Sepsis_Manual_2017_final_v7-red.pdf](#) (пристапено на 29 Април 2021)
 102. Daniels R, Nutbeam T (Eds.): *The Sepsis Manual*, 5th ed.; United Kingdom Sepsis Trust: Birmingham, UK, 2020. Доступно online: [5th-Edition-manual-080120.pdf](#) (пристапено на 29 Април 2021)
 103. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C: The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study, *Emerg Med J* 2011; 28(6):507-12. Doi: 10.1136/emj.2010.095067
 104. Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, Frere C, Bonier R, Mackman N, Renne T, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L: Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation, *Blood* 2012; 120(10):2133-43. Doi: 10.1182/blood-2012-06-437772
 105. Das S, Khader S: Yin and Yang of interleukin-17 in host immunity to infection, *F1000Res* 2017; 6:741. Doi: 10.12688/f1000research.10862.1
 106. Davis JS, Cheng AC, McMillan M, Humphrey AB, Stephens DP, Anstey NM: Sepsis in the tropical top end of Australia's Northern Territory: disease burden and impact on Indigenous Australians, *Med J Aust* 2011; 194(10):519-24. Doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03088.x
 107. Davis S, Shesser R, Authelet K, Pourmand A: "Bandemia" without leukocytosis: A potential Emergency Department diagnostic pitfall, *Am J Emerg Med* 2019; 37(10):1970-1. Doi: 10.1016/j.ajem.2019.03.050
 108. De Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC: Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit, *Crit Care* 2010; 14(5):R192. Doi: 10.1186/cc930

-
109. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Bokelman Otten M, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial, *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):819-27. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
 110. De Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DPM, ten Cate H, Bossuyt PM, Reitsma PH, van Gorp EC: Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department, *Crit Care Med* 2010; 38(2):457-63. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9ec33
 111. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioloro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia, *Crit Care Med* 1997; 25(4):607-13. Doi: 10.1097/00003246-199704000-00009
 112. Del Sorbo L, Slutsky AS: Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure, *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(1):1-6. Doi: 10.1097/MCC.0b013e3283427295
 113. Delano MJ, Ward PA: The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome, *Immunol Rev* 2016; 274(1):330-53. Doi: 10.1111/imr.12499
 114. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Crit Care Med* 2004; 32(3):858-73. Doi: 10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4
 115. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012, *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
 116. Deng M, Tang Y, Li W, Wang X, Zhang R, Zhang X, Zhao X, Liu J, Tang C, Liu Z, Huang Y, Peng H, Xiao L, Tng D, Scott MJ, Wang Q, Liu J, Xiao X, Watkins S, Li J, Yang H, Wang H, Chen F, Tracey KJ, Billiar TR, Lu B: The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis, *Immunity* 2018; 49(4):740-53.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.016
 117. Deutschman CS, Tracey KJ: Sepsis: Current dogma and new perspectives, *Immunity* 2014; 40(4):463-75. Doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001
 118. Dhainaut JF, Tenailon A, Hemmer M, Damas P, Le Tulzo Y, Radermacher P, Schaller MD, Sollet JP, Wolff M, Holzapfel L, Zeni F, Vedrinne JM, de Vathaire F, Gourlay ML, Guinot P, Mira JP, BN 52021 Sepsis Investigator Group: Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *Crit Care Med* 1998; 26(12):1963-71. Doi: 10.1097/00003246-199812000-00021
 119. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W: Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment, *Nat Med* 1997; 3(6):678-81. Doi: 10.1038/nm0697-678
 120. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK: Characterization of pathogenic sepsis etiologies and patient profiles: a novel approach to triage and treatment, *Microbiol Insights* 2019; 12:1178636118825081. Doi: 10.1177/1178636118825081
 121. Dorge H, Schondube FA, Dorge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ: Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection, *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51(6):322-6. Doi: 10.1055/s-2003-45425
 122. Eash KJ, Greenbaum AM, Gopalan PK, Link DC: CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow, *J Clin Invest* 2010; 120(7):2423-31. Doi: 10.1172/JCI41649
 123. Ebert BL, Bunn HF: Regulation of the erythropoietin gene, *Blood* 1999; 94(6):1864-77. Doi: 10.1182/blood.V94.6.1864
 124. Efron PA, Martins A, Minnich D, Tinsley K, Ungaro R, Bahjat FR, Hotchkiss R, Clare-Salzler M, Moldawer LL: Characterization of the systemic loss of dendritic cells in murine lymph nodes during polymicrobial sepsis, *J Immunol* 2004; 173(5):3035-43. Doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3035
 125. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delvos U: Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis, *Intensive Care Med* 1998; 24(7):663-72. Doi: 10.1007/s001340050642
 126. Ekstrom BF, Kuenzig M, Schwartz SI: Pulmonary platelet trapping in *Escherichia coli* endotoxin-injected dogs treated with methylprednisolone, ibuprofen and naloxone, *Acta Chir Scand* 1986; 152:181-5
 127. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L: Predicting bacteraemia in validated models – a systematic review, *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(4):295-301. Doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.023

-
128. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye S, Bernard GR, Dittus RS: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit, *JAMA* 2004; 291(14):1753-62. Doi: 10.1001/jama.291.14.1753
 129. Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Yamada H, Harada K, Satomura S: Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study, *J Infect Chemother* 2008; 14(3):244-9. Doi: 10.1007/s10156-008-0608-1
 130. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, Zinellu A: Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis, *Eur J Clin Invest* 2019; 49(1):e13037. Doi: 10.1111/eci.13037
 131. Esper AM, Martin GS: The impact of comorbid (corrected) conditions on critical illness, *Crit Care Med* 2011; 39(12):2728-35. Doi: 10.1097/CCM.0b013e318236f27e
 132. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS: The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis, *Crit Care Med* 2006; 34(10):2576-82. Doi: 10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E
 133. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, Lemeshow S, Levy MM, Parker MM, Terry KM, Watson RS, Weiss SL, Zimmerman J, Seymour CW: Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis, *JAMA* 2018; 320(4):358-67. Doi: 10.1001/jama.2018.9071
 134. Evans T: Diagnosis and management of sepsis, *Clin Med* 2018; 18(2):146-9. Doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-146
 135. Fang WF, Chen YM, Lin CY, Huang HL, Yeh H, Chang YT, Huang KT, Lin MC: Histone deacetylase 2 (HDAC2) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation by regulating PAI-1 expression, *J Inflamm (Lond)* 2018; 15:3. Doi: 10.1186/s12950-018-0179-6
 136. Fang WF, Chen YM, Wang YH, Huang CH, Hung KY, Fang YT, Chang YC, Lin CY, Chang YT, Chen HC, Huang KT, Chen YC, Wang CC, Lin MC: Incorporation of dynamic segmented neutrophil-to-monocyte ratio with leukocyte count for sepsis risk stratification, *Sci Rep* 2019; 9:19756. Doi: 10.1038/s41598-019-56368-0
 137. Fang WF, Cho JH, He Q, Lin MC, Wu CC, Voelkel NF, Douglas IS: Lipid A fraction of LPS induces a discrete MAPK activation in acute lung injury, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293(2):L336-44. Doi: 10.1152/ajplung.00011.2007
 138. Fang WF, Douglas IS, Chen YM, Lin CY, Kao HC, Fang YT, Huang CH, Chang YT, Huang KT, Wang YH, Wang CC, Lin MC: Development and validation of immune dysfunction score to predict 28-day mortality of sepsis patients, *PLoS One* 2017; 12(10):e187088. Doi: 10.1371/journal.pone.0187088
 139. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production, *Blood* 1992; 79(8):1987-94. Doi: 10.1182/blood.V79.8.1987.bloodjournal7981987
 140. Farkas JD: The complete blood count to diagnose septic shock, *J Thorac Dis* 2020; 12(Suppl 1):S16-21. Doi: 10.21037/jtd.2019.12.63
 141. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis, *N Engl J Med* 2001; 345(6):408-16. Doi: 10.1056/NEJM200108093450603
 142. Feng L, Zhou X, Su LX, Feng D, Jia YH, Xie LX: Clinical significance of soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study, *PLoS One* 2012; 7(7):e38400. Doi: 10.1371/journal.pone.0038400
 143. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J: Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units, *Intensive Care Med* 2004; 30(4):589-96. Doi: 10.1007/s00134-004-2157-0
 144. Fishbane S: Review of issues relating to iron and infection, *Am J Kidney Dis* 1999; 34(4 suppl 2):S47-52. Doi: 10.1053/AJKD034s00047
 145. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E, Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group: Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, *N Engl J Med* 1996; 334(26):1697-1702. Doi: 10.1056/NEJM199606273342603
 146. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K, International Forum of Acute care Trialists: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations, *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3):259-72. Doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
 147. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, Allegranzi B, Reinhart K: Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis, *Intensive Care Med* 2020; 46(8):1552-62. Doi: 10.1007/s00134-020-06151-x
 148. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies, *Chest* 1992; 101(3):816-23. Doi: 10.1378/chest.101.3.816
 149. Francois B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H: Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor, *Am J Med* 1997; 103(2):114-20. Doi: 10.1016/s0002-9343(97)00136-8

150. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, Occelli C, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Ortega M, Carniero B, Pernet J, Claret PG, Dami F, Bloom B, Riou B, Beaune S, French Society of Emergency Medicine Collaborators Group: Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department, *JAMA* 2017; 317(3):301-8. Doi: 10.1001/jama.2016.20329
151. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M, Samore MH, Dumyati G, Dodds-Ashley E, Meek J, Yousey-Hindes K, Jernigan J, Shehab N, Herrera R, McDonald C, Schneider A, Srinivasan A, : Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients, *Mob Mort Wkly Rep* 2014; 63(9):194-200. <http://www.cdc.gov/mmwr>
152. From the Centers for Disease Control: Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia – United States, 1979-1987, *JAMA* 1990; 263(7):937-8. Doi: 10.1001/jama.1990.03440070023007
153. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, Kawashima K: Expression and function of the cholinergic system in immune cells, *Front Immunol* 2017; 8:1085. Doi: 10.3389/fimmu.2017.01085
154. Funke A, Berner R, Traichel B, Schmeisser D, Leititis JU, Niemeyer CM: Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia, *Pediatrics* 2000; 106(1 pt 1):45-51. Doi: 10.1542/peds.106.1.45
155. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 1999; 340(6):448-54. Doi: 10.1056/NEJM199902113400607
156. Gameiro J, Fonseca JA, Jorge S, Gouveia J, Lopes JA: Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of mortality in septic-acute kidney injury patients, *Nefrologia (Engl Ed)* 2020; 40(4):461-8. Doi: 10.1016/j.nefro.2019.11.006
157. Gao XP, Standiford TJ, Rahman A, Newstead M, Holland SM, Dinauer MC, Liu QH, Malik AB: Role of NADPH oxidase in the mechanism of lung neutrophil sequestration and microvessel injury induced by Gram-negative sepsis: studies in p47phox^{-/-} and gp91phox^{-/-} mice, *J Immunol* 2002; 168(8):3974-82. Doi: 10.4049/jimmunol.168.8.3974
158. Garcia de Gadiana-Romualdo LM, Rebollo-Acebes S, Esteban-Torrella P, Jimenez-Sanchez R, Hernando-Holgado A, Ortin-Freire A, Viqueira-Gonzalez M, Trujillo-Santos J, Santos EJ, Diaz JP, Albaladejo-Oton MD, Allegue-Gallego JM: Prognostic value of lipopolysaccharide binding protein and procalcitonin in patients with severe sepsis and septic shock admitted to intensive care, *Med Intensiva* 2015; 39(4):207-12. Doi: 10.1016/j.medin.2014.04.005
159. Garcia de la Cadena S, Massieu L: Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. *Focus on caspase-12, Apoptosis* 2016; 21(7):763-77. Doi: 10.1007/s10495-016-1247-0
160. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ: Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome, *Intensive Care Med* 1997; 23(4):379-85. Doi: 10.1007/s001340050344
161. Geerlings SE, Rommes JH, van Toorn DW, Bakker J: Acute folate deficiency in a critically ill patient, *Neth J Med* 1997; 51(1):36-8. Doi: 10.1016/s0300-2977(97)00026-0
162. Georges H, Leroy O, Vandenbussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, Beaucare G: Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia, *Intensive Care Med* 1999; 25(2):198-206. Doi: 10.1007/s001340050816
163. Geroulanos S, Douka ET: Historical perspective of the word “sepsis”, *Intensive Care Med* 2006; 32(12):2077. Doi: 10.1007/s00134-006-0392-2
164. Gharebaghi N, Hasanloei MAV, Khalifani AM, Pakzad S, Lahooti D: Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with gram-negative sepsis admitted to intensive care unit, *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019; 51(1):11-6. Doi: 10.5603/AIT.a2019.0009
165. Ghorbani G: Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation, *Pak J Biol Sci* 2009; 12(4):393-6. Doi: 10.3923/pjbs.2009.393.396
166. Giamarellou-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, Giamarellou H: Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient?, *Intensive Care Med* 2002; 28(9):1351-6. Doi: 10.1007/s00134-002-1398-z
167. Giamarellou-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, Atmatzidis S, Chrisofos M, Evangelopoulou V, Frantzeskaki F, Giannopoulos P, Giannikopoulos G, Gialvalis D, Gourgoulis GM, Kotzampassi K, Katsifa K, Kofinas G, Kontopidou F, Koratzanis G, Koulouras V, Koutsikou A, Koupetori M, Kritselis I, Leonidou L, Mega A, Mylona V, Nikolaou H, Orfanos S, Panagopoulos P, Paramythiotou E, Papadopoulos A, Papanikolaou X, Pavlaki M, Polychronopoulos V, Skoutelis A, Theodotou A, Vassiliaghou M, Douzinas EE, Gogos C, Armaganidis A, HellenicHellenicStudy Group: Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study, *J Hosp Infect* 2011; 77(1):58-63. Doi: 10.1016/j.jhin.2010.07.026
168. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE: Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis, *Ann Intern Med* 2004; 141(1):9-15. Doi: 10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00009
169. Gohil SK, Cao C, Phelan M, Tjoa T, Rhee C, Platt R, Huang SS: Impact of policies on the rise in sepsis incidence, *Clin Infect Dis* 2016; 62(6):695-703. Doi: 10.1093/cid/civ1019
170. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS: Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis, *Am Surg* 1995; 61(3):257-9

171. Gotts JE, Matthay MA: Sepsis: pathophysiology and clinical management, *BMJ* 2016; 353:i1585. Doi: 10.1136/bmj.i1585
172. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, Martina R, Nsutebu E: QSOFA, SIRS and NEWS for predicting in-hospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis, *Emerg Med J* 2018; 35(6):345-9. Doi: 10.1136/emered-2017-207120
173. Grailer JJ, Fattahi F, Dick RS, Zetoune FS, Ward PA: Cutting edge: critical role for C5aRs in the development of septic lymphopenia in mice, *J Immunol* 2015; 194(3):868-72. Doi: 10.4049/jimmunol.1401193
174. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H: Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count, *J Intern Med* 1999; 245(3):295-300. Doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00452.x
175. Gross PA: Hypotension and mortality in septic shock: The "golden hour", *Crit Care Med* 2006; 34(6):1819-20. Doi: 10.1097/01.CCM.0000220054.95214.7D
176. Gross PL, Aird WC: The endothelium and thrombosis, *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(5):463-78. Doi: 10.1055/s-2000-13202
177. Grundler K, Angstwurm M, Hilge R, Baumann P, Annecke T, Crispin A, Sohn HY, Massberg S, Kraemer BF: Platelet mitochondrial membrane depolarization reflects disease severity in patients with sepsis and correlates with clinical outcome, *Crit Care* 2014; 18(1):R31. Doi: 10.1186/cc13724
178. Guan J, Lin Z, Lue H: Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/ml, *Shock* 2011; 36(6):570-4. Doi: 10.1097/SHK.0b013e31823533f9
179. Guerin C, Reigner J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 2013; 368(23):2159-68. Doi: 10.1056/NEJMoa1214103
180. Guo Y, Patil NK, Luan L, Bohannon JK, Sherwood ER: The biology of natural killer cells during sepsis, *Immunology* 2018; 153(2):190-202. Doi: 10.1111/imm.12854
181. Gupta N, Richter R, Robert S, Kong M: Viral sepsis in children, *Front Pediatr* 2018; 6:252. Doi: 10.3389/fped.2018.00252
182. Gurol G, Ciftci IH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Koroglu M: Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis?, *J Microbiol Biotechnol* 2015; 25(4):521-5. Doi: 10.4014/jmb.1408.08060
183. Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, Ernst RK, Miao EA: Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock, *Science* 2013; 341(6151):1250-3. Doi: 10.1126/science.1240988
184. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A: Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals, *NCHS Data Brief* 2011; 62:1-8
185. Ham SY, Yoon HJ, Nam SB, Yun BH, Eum D, Shin CS: Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume/platelet ratio for 1-year mortality in critically ill patients, *Sci Rep* 2020; 10(1):21513. Doi: 10.1038/s41598-020-78476-y
186. Hambleton J, Leung LL, Levi M: Coagulation: consultative hemostasis, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002; 335-52. Doi: 10.1182/asheducation-2002.1.335
187. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D: Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis, *Am J Med* 2003; 115(7):529-35. Doi: 10.1016/j.amjmed.2003.07.005
188. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, Geneva Sepsis Network: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis, *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):396-402. Doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052
189. He C, Wang B, Li D, Xu H, Shen Y: Performance of procalcitonin in diagnosing parapneumonic pleural effusions: A clinical study and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(33):e7829. Doi: 10.1097/MD.00000000000007829
190. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM: Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review, *Infect Dis (Lond)* 2015; 47(3):117-24. Doi: 10.3109/00365548.2014.971053
191. Heller AR, Groth G, Heller SC, Breikreutz R, Nebe T, Quintel M, Koch T: N-acetylcysteine reduces respiratory bursts but augments neutrophil phagocytosis in intensive care unit patients, *Crit Care Med* 2001; 29(2):272-6. Doi: 10.1097/00003246-200102000-00009
192. Heredia-Rodriguez M, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Gomez-Sanchez E, Alvarez FJ, Fierro I, Conejo E, Tamayo E: Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients, *J Surg Res* 2017; 212:187-94. Doi: 10.1016/j.jss.2017.01.021
193. Herve J, Haurogne K, Bacou E, Pogu S, Allard M, Mignot G, Bach JM, Lieubeau B: β 2-adrenergic stimulation of dendritic cells favors IL-10 secretion by CD4⁺ T cells, *Immunol Res* 2017; 65(6):1156-63. Doi: 10.1007/s12026-017-8966-3

-
194. Hex N, Retzler J, Bartlett C, Arber M: Whitewater Charitable Trust: The cost of sepsis care in the UK, Final Report. 2017. Достапно online: YHEC-Sepsis-Report-17.02.17-FINAL.pdf (пристапено на 29 Април 2021)
 195. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation, *Crit Care Med* 2011; 39(7):1792-9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201a5
 196. Ho CH: The hemostatic effect of packed red cell transfusion in patients with anemia, *Transfusion* 1998; 38(11-12):1011-4. Doi: 10.1046/j.1537-2995.1998.38111299056308.x
 197. Hogue CW Jr, Stearns JD, Colantuoni, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, Pronovost PJ, Needham DM: The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis, *Intensive Care Med* 2009; 35(7):1152-70. Doi: 10.1007/s00134-009-1424-5
 198. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM, Tao Y, Dursun B, Voelkel NF, Edelstein CL, Faubel S: Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury, *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1):155-64. Doi: 10.1681/ASN.2006050494
 199. Holub M, Beran O, Kasprikova N, Chalupa P: Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections, *Cent Eur J Med* 2012; 7(2):258-61. Doi: 10.2478/s11536-012-0002-3
 200. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M: Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection, *Clin Chim Acta* 2016; 457:46-53. Doi: 10.1016/j.cca.2016.03.017
 201. Honma K, Udono H, Kohno T, Yamamoto K, Ogawa A, Takemori T, Kumatori A, Suzuki S, Matsuyama T, Yui K: Interferon regulatory factor 4 negatively regulates the production of proinflammatory cytokines by macrophages in response to LPS, *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(44):16001-6. Doi: 10.1073/pnas.0504226102
 202. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis, *N Engl J Med* 2003; 348(2):138-50. Doi: 10.1056/NEJMra021333
 203. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D: Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach, *Lancet Infect Dis* 2013; 13(3):260-8. Doi: 10.1016/s1473-3099(13)70001-X
 204. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D: Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy, *Nat Rev Immunol* 2013; 13(12):862-74. Doi: 10.1038/nri3552
 205. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, Buchman TG, Karl IE: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction, *Crit Care Med* 1999; 27(7):1230-51. Doi: 10.1097/00003246-199907000-00002
 206. Hou J, Chen Q, Zhang K, Cheng B, Xie G, Wu X, Luo C, Chen L, Liu H, Zhao B, Dai K, Fang X: Sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling suppresses macrophage phagocytosis and impairs host defense against sepsis, *Anesthesiology* 2015; 123(2):409-22. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000725
 207. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y: Accuracy of serum interleukin (II)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis, *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9):15238-45
 208. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C: Diagnostic value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis, *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25(8):e61-e69. Doi: 10.1097/PAI.0000000000000552
 209. Hu P, Chen Y, Pang J, Chen X: Association between IL- polymorphisms and sepsis, *Innate Immun* 2019; 25(8):465-72. Doi: 10.1177/1753425919872818
 210. Huang M, Cai S, Su J: The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets, *Int J Mol Sci* 2019; 20:5376. Doi: 10.3390/ijms20215376.
 211. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K: Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis, *Am J Emerg Med* 2020; 38(3):641-7. Doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.023
 212. Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, Padgaonkar VA, Curnutte JT, Erickson R, Ward PA: Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis, *J Immunol* 2002; 169(6):3223-31. Doi: 10.4049/jimmunol.169.6.3223
 213. Hung KY, Chen YM, Wang CC, Wang YH, Lin CY, Chang YT, Huang KT, Lin MC, Fang WF: Insufficient nutrition and mortality risk in septic patients admitted to ICU with a focus on immune dysfunction, *Nutrients* 2019; 11(2):367. Doi: 10.3390/nu11020367
 214. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting, *Chest* 2000; 118(1):146-55. Doi: 10.1378/chest.118.1.146
 215. Innocenti F, Bianchi S, Guerrini E, Vicidomini S, Conti A, Zanobetti M, Pini R: Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to emergency department-high dependency unit, *Eur J Emerg Med* 2014; 21(4):254-9. Doi: 10.1097/00000000000000075

-
216. Iskandar A, Prihastuti YA, Anshory M: The sensitivity and specificity of neutrophil lymphocyte count ratio in diagnosing sepsis patients at Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia, *Intisari Sains Medis* 2019; 10(1):181-3. Doi: 10.15562/ism.v10i1.338
 217. Jacobs L, Wong HR: Emerging infection and sepsis biomarkers: will they change current therapies?, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14(10):929-41. Doi: 10.1080/14787210.2016.1222272
 218. Jaeschke H, Ho YS, Fisher MA, Lawson JA, Farhood A: Glutathione peroxidase-deficient mice are more susceptible to neutrophil-mediated hepatic parenchymal cell injury during endotoxemia: importance of an intracellular oxidant stress, *Hepatology* 1999; 29(2):443-50. Doi: 10.1002/hep.510290222
 219. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, Biswas A, Sood S, Goel M, das M, Vishnubhatla S, Khan N: Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study, *BMC Res Notes* 2014; 7:458. Doi: 10.1186/1756-0500-7-458
 220. Jekarl DW, Kim JY, Lee S, Kim M, Kim Y, Han K, Woo SH, Lee WJ: Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis, *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(4):575-81. Doi: 10.1515/cclm-2014-0607
 221. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J: Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys, *Life Sci* 1992; 50(4):301-8. Doi: 10.1016/0024-3205(92)90338-P
 222. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M: Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality, *Crit Care Med* 2006; 34(10):2596-602. Doi: 10.1097/01.CCM.0000239116.01855.61
 223. Jiao G, Hao L, Wang M, Zhong B, Yu M, Zhao S, Wang P, Feng R, Tan S, Chen L: Upregulation of endoplasmic reticulum stress is associated with diaphragm contractile dysfunction in a rat model of sepsis, *Mol Med Rep* 2017; 15(1):366-74. Doi: 10.3892/mmr.2016.6014
 224. Johnston JA, Wagner DP, Timmons S, Welsh D, Tsevat J, Render ML: Impact of different measures of comorbid disease on predicted mortality of intensive care unit patients, *Med Care* 2002; 40(10):929-40. Doi: 10.1097/00005650-200210000-00010
 225. Jonathan J, Pradian E, Zulfariansyah A: Correlation between neutrophil-lymphocyte count ratio and procalcitonin in sepsis and septic shock, *MKB* 2019; 51(3):165-71. Doi: 10.15395/mkb.v51n3.1642
 226. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA: Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis, *Ann Emerg Med* 2007; 50(1):34-41. Doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.10.020
 227. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, Emergency Medicine Shock Research Network (EMSockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial, *JAMA* 2010; 303(8):739-46. Doi: 10.1001/jama.2010.158
 228. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA: The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation, *Crit Care Med* 2009; 37(5):1649-54. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31819def97
 229. Jurado RL: Iron, infections, and anemia of inflammation, *Clin Infect Dis* 1997; 25(4):888-95. Doi: 10.1086/515549
 230. Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, Reincke M, Bornstein SR: The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis, *Mol Cell Endocrinol* 2015; 408:241-8. Doi: 10.1016/j.mce.2014.12.019
 231. Karakonstantis S, Kalemaki D, Tzagkarakis E, Lydakis C: Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio, *Infect Dis (Lond)* 2018; 50(3):163-74. Doi: 10.1080/23744235.2017.1388537
 232. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, Alila S, Vaisanen S, Pulkki K, Kolho E, Ruokonen E, Finnsepsis Study Group: Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study, *Crit Care* 2010; 14(6):R205. Doi: 10.1186/cc9327
 233. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, Clements CM: Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients, *Clin Biochem* 2017; 50(16-17):956-8. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014
 234. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, Clements CM: Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients, *Clin Biochem* 2017; 50(16-17):956-8. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014
 235. Katayama T, Ikeda Y, Handa M, Tamatani T, Sakamoto S, Ito M, Ishimura Y, Suematsu M: Immunoneutralization of glycoprotein Ibalph attenuates endotoxin-induced interactions of platelets and leukocytes with rat venular endothelium in vivo, *Circ Res* 2000; 86(10):1031-7. Doi: 10.1161/01.res.86.10.1031
 236. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, Chaudhry A, Chaudhry D: Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis, *Indian J Crit Care Med* 2018; 22(9):660-3. Doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_59_18

-
237. Kawai T, Akira S: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors, *Nat Immunol* 2010; 11(5):373-84. Doi: 10.1038/ni.1863
238. Kempker JA, Martin GS: The changing epidemiology and definitions of sepsis, *Clin Chest Med* 2016; 37(2):165-79. Doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.002
239. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H, Kitao A, Kajii E, Hashimoto M: Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis, *Int J Gen Med* 2012; 5:483-8. Doi: 10.2147/IJGM.S32758
240. Khan MM, Yang WL, Wang P: Endoplasmic reticulum stress in sepsis, *Shock* 2015; 44(4):294-304. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000425
241. Kiguchi T, Nakamori Y, Yamakawa K, Kitayama J, Wada D, Ogawa Y, Ogura H, Kuwagata Y, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S: Maximal chemiluminescent intensity in response to lipopolysaccharide assessed by endotoxin activity assay on admission day predicts mortality in patients with sepsis, *Crit Care Med* 2013; 41(6):1443-9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827ca960
242. Kip MMA, Kusters R, Ijzerman MJ, Steuten LMG: A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis, *J Med Econ* 2015; 18(11):944-53. Doi: 10.3111/13696998.2015.1064934
243. Klein CL, Hoke TS, Fang WF, Altmann CJ, Douglas IS, Faubel S: Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy, *Kidney Int* 2008; 74(7):901-9. Doi: 10.1038/ki.2008.314
244. Kohoutova M, Horak J, Jarkovska D, Martinkova V, Tegl V, Nalos L, Vistejnova L, Benes J, Svirglerova J, Kuncova J, Matejovic M, Stengl M: Vagus nerve stimulation attenuates multiple organ dysfunction in resuscitated porcine progressive sepsis, *Crit Care Med* 2019; 47(6):e461-9. Doi: 10.1097/CCM.00000000000003714
245. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999; 115(2):462-74. Doi: 10.1378/chest.115.2.462
246. Kollef MH: Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front, *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 1):S3-13. Doi: 10.1086/590061
247. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A: Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Crit Care Med* 2010; 38(11):2229-41. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f17bf9
248. Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttimann UE, Pollack MM: Erythropoietin response to critical illness, *Crit Care Med* 1994; 22(5):821-6. Doi: 10.1097/00003246-199405000-00018
249. Krafte-Jacobs B: Anemia of critical illness and erythropoietin deficiency, *Intensive Care Med* 1997; 23(2):137-8. Doi: 10.1007/s001340050305
250. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group: Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients - a prospective multicenter study, *Crit Care Med* 2007; 35(4):1099-104. Doi: 10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0
251. Krantz SB: Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease, *Am J Med Sci* 1994; 307(5):353-9. Doi: 10.1097/00000441-199405000-00009
252. Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Saifert H, Rieg S, Kern WV, Kim HB, Kim ES, Liao CH, Tilley R, Lopez-Cortes LE, Liewelyn MJ, Fowler VG, Thwaites G, Cisneros JM, Scarborough M, Nsutebu E, Ferrer MG, Perez JL, Barlow G, Hopkins S, Ternavasio de la Vega HG, Torok ME, Wilson P, Kaasch AJ, Soriano A, on behalf of the International Staphylococcus aureus collaboration study group and the ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis: Defining persistent Staphylococcus aureus bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study, *Lancet Infect Dis* 2020; 20(12):1409-17. Doi: 10.106/S1473-3099(20)30447-3
253. Kuhns DB, Alvord WG, Gallin JI: Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans, *J Infect Dis* 1995; 171(1):145-52. Doi: 10.1093/infdis/171.1.145
254. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, *Crit Care Med* 2006; 34(6):1589-96. Doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
255. Kustan P, Horvath-Szalai Z, Muhl D: Nonconventional markers of sepsis, *EJIFCC* 2017; 28(2):122-33
256. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, Hampton N, Kollef M: The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment, *Crit Care Med* 2012; 40(7):2016-21. Doi: 10.1097/CCM.0b013e318250aa72
257. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK: Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007, *Crit Care Med* 2012; 40(3):754-61. Doi: 10.1097/CCM.0b013e318232db65
258. Lamkanfi M: Emerging inflammasome effector mechanisms, *Nat Rev Immunol* 2011; 11(3):213-20. Doi: 10.1038/nri2936

-
259. Langenfeld JE, Livingston DH, Machiedo GW: Red cell deformability is an early indicator of infection, *Surgery* 1991; 110(2):398-403
260. Larson E: Community factors in the development of antibiotic resistance, *Annu Rev Public Health* 2007; 28:435-7. Doi: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144020
261. Lavrentieva A, Kontou P, Soulountsi V, Kioumis J, Chrysou O, Bitzani M: Implementation of a procalcitonin-guided algorithm for antibiotic therapy in the burn intensive care unit, *Ann Burns Fire Disasters* 2015; 28(3):163-70
262. Layios N, Delierneux C, Hego A, Huart J, Gosset C, Lecut C, Maes N, Geurts P, Joly A, Lancellotti P, Albert A, Damas P, Gothot A, Oury C: Sepsis prediction in critically ill patients by platelet activation markers on ICU admission: a prospective pilot study, *Intensive Care Med Exp* 2017; 5(1):32. Doi: 10.1186/s40635-017-0145-2
263. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc FX, Benjoar M, Ficko C, Ray P, Choquet C, Duval X, Claessens YE, ESCAPED study group: Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan, *Crit Care* 2015; 19:366. Doi: 10.1186/s13054-015-1083-6
264. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS: The complete sequence of human procalcitonin, *FEBS Lett* 1984; 167(1):93-7. Doi: 10.1016/0014-5793(84)80839-x
265. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen SC, Chen WJ, Hsueh PR: Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department, *Shock* 2008; 29(3):322-7. Doi: 10.1097/shk.0b013e31815077ca
266. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS: Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea, *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(26):e11138. Doi: 10.1097/MD.00000000000011138
267. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P: Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for paradigm change?, *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(12):1287-93. Doi: 10.1164/rccm.201301-0036CP
268. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, Seguin A, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E: Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock, *Crit Care Med* 2012; 40(1):43-9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31822b50c2
269. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H: Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation, *Crit Care Med* 2000; 28(9 suppl):S20-4. Doi: 10.1097/00003246-200009001-00005
270. Levi M, ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation, *N Engl J Med* 1999; 341(8):586-92. Doi: 10.1056/NEJM199908193410807
271. Levi M, van der Poll T: Coagulation in patients with severe sepsis, *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(1):9-15. Doi: 10.1055/s-0034-1398376
272. Levi M, van der Poll T: Inflammation and coagulation, *Crit Care Med* 2010; 38(2 Suppl):S26-34. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21
273. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC, Surviving Sepsis Campaign: The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis, *Crit Care Med* 2010; 38(2):367-74. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc
274. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update, *Crit Care Med* 2018; 46(6):997-1000. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003119
275. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update, *Intensive Care Med* 2018; 44(6):925-8. Doi: 10.1007/s00134-018-5085-0
276. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update, *Crit Care Med* 2018; 46(6):997-1000. Doi: 10.1097/ccm.0000000000003119
277. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, For the International Sepsis Definitions Conference: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Crit Care Med* 2003; 31(4):1250-6. Doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
278. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, For the International Sepsis Definitions Conference: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8. Doi: 10.1007/s00134-003-1662-x
279. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD: Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis, *Crit Care Med* 2005; 33(10):2194-201. Doi: 10.1097/01.ccm.0000182798.39709.84
280. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD: Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis, *Crit Care Med* 2005; 33(10):2194-201. Doi: 10.1097/01.ccm.0000182798.39709.84

-
281. Li DJ, Fu H, Tong J, Li YH, Qu LF, Wang P, Shen FM: Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibits neointimal hyperplasia by suppressing inflammation and oxidative stress, *Redox Biol* 2018; 15:22-33. Doi: 10.1016/j.redox.2017.11.013
282. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S: High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients, *Mediators Inflamm* 2017; 2017:9327136. Doi: 10.1155/2017/9327136
283. Li W, Li Y, Qin K, Du B, Li T, Yuan H, Han C, Luo Y: Siglec-G deficiency ameliorates hyper-inflammation and immune collapse in sepsis via regulating Src activation, *Front Immunol* 2019; 10:2575. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02575
284. Li Y, Guo Y, Tang J, Jiang J, Chen Z: New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress, *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015; 46(8):629-40. Doi: 10.1093/abbs/gmu048
285. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G: Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study, *Mediators Inflamm* 2014; 2014:641039. Doi: 10.1155/2014/641039
286. Lieberman JM: Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance, *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(12):1143-51. Doi: 10.1097/01.inf.0000101851.57263.63
287. Liew YX, Chlebicki MP, Lee W, Hsu LY, Kwa AL: Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP), *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(7):853-5. Doi: 10.1007/s10096-011-1165-6
288. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ: Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis, *Front Immunol* 2018; 9:2147. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02147
289. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B: Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes, *Crit Care Med* 2004; 32(8):1715-21. Doi: 10.1097/01.CCM.0000134404.63292.71
290. Lipowsky HH, Cram LE, Justice W, Eppihimer MJ: Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability, *Microvasc Res* 1993; 46(1):43-64. Doi: 10.1006/mvre.1993.1034
291. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L: Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE* 2015; 10(6):e129450. Doi: 10.1371/journal.pone.0129450
292. Liu S, Li Y, She F, Zhao X, Yao Y: Predictive value of immune cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio for 28-day mortality in patients with sepsis caused by intra-abdominal infection, *Burns Trauma* 2021; 9:tkaa040. Doi: 10.1093/burnst/tkaa040
293. Liu S, Wang X, She F, Zhang W, Liu H, Zhao X: Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio combined with interleukin-6 in predicting 28-day mortality in patients with sepsis, *Front Immunol* 2021; 12:639735. Doi: 10.3389/fimmu.2021.639735
294. Liu S, Wang X, She F, Zhang W, Liu H, Zhao X: Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio combined with interleukin-6 in predicting 28-day mortality in patients with sepsis, *Front Immunol* 2021; 12:639735. Doi: 10.3389/fimmu.2021.639735
295. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study, *Mediators Inflamm* 2016; 2016:8191254. Doi: 10.1155/2016/8191254
296. Liu Y, Hou J, Li Q, Chen K, Wang SN, Wang J: Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Springerplus* 2016; 5(1):2091. Doi: 10.1186/s40064-016-3591-5
297. Liu Y, Hou JH, Li Q, Chen KJ, Wang SN, Wang JM: Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Springerplus* 2016; 5(1):2091. Doi: 10.1186/s40064-016-3591-5
298. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L: Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis, *J Clin Lab Anal* 2019; 33(7):e22942. Doi: 10.1002/jcla.22942
299. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D: Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis, *PLoS One* 2017; 12(7):e0181704. Doi: 10.1371/journal.pone.0181704
300. Lopez-Mestanza C, Andaluz-Ojeda D, Gomez-Lopez JR, Bermejo-Martin JF: Clinical factors influencing mortality risk in hospital-acquired sepsis, *J Hosp Infect* 2018; 98(2):194-201. Doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.022
301. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A: Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome, *Chest* 1993; 103(5):1536-42. Doi: 10.1378/chest.103.5.1536
302. Luan YY, Yao YM, Xiao XZ, Sheng ZY: Insights into the apoptotic death of immune cells in sepsis, *J Interferon Cytokine Res* 2015; 35(1):17-22. Doi: 10.1089/jir.2014.0069
303. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis, *Crit Care Med* 2003; 31(6):1737-41. Doi: 10.1097/01.CCM.000063440.19188.ED
304. Ma Y, Zhou Y, Wu F, Li W, Zhang J, Wang X: The bidirectional interactions between inflammation and coagulation in fracture hematoma, *Tissue Eng Part B Rev* 2019; 25(1):46-54. Doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0157

-
305. Magrini L, Travaglini F, Marino R, Ferri E, De Berardinis B, Cardelli P, Salerno G, Di Somma S: Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(Suppl 1):133-42
 306. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD: Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial, *Eur J Heart Fail* 2012; 14(3):278-86. Doi: 10.1093/eurjhf/hfr177
 307. Mandal RK, Valenzuela PB: Neutrophil-lymphocyte count ratio on admission as a predictor of bacteremia and in hospital mortality among sepsis and septic shock in patients at Rizal Medical Center, *Asian J Med Sci* 2018; 9(3):36-40. Doi: 10.3126/ajms.v9i3.19030
 308. Marik PE: Don't miss the diagnosis of sepsis!, *Crit Care* 2014; 18(5):529. Doi: 10.1186/s13054-014-0529-6
 309. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome, *Crit Care Med* 1995; 23(10):1638-52. Doi: 10.1097/00003246-199510000-00007
 310. Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis Forum: Biomarkers of sepsis, *Crit Care Med* 2009; 37(7):2290-8. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc
 311. Marshall JC: Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome, *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl):S99-S106. Doi: 10.1097/00003246-200107001-00032
 312. Marshall JC: SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care?, *Shock* 2000; 14(6):586-9. Doi: 10.1097/00024382-200014060-00002
 313. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-54. Doi: 10.1056/NEJMoa022139
 314. Martin GS, Mannino DM, Moss M: The effect of age on the development and outcome of adult sepsis, *Crit Care Med* 2006; 34(1):15-21. Doi: 10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba
 315. Martinez MA, Pena JM, Fernandez A, Jimenez M, Juarez S, Madero R, Vazquez JJ: Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha, *Crit Care Med* 1999; 27(7):1303-8. Doi: 10.1097/00003246-199907000-00017
 316. Martin-Loeches I, Guia MC, Valleccoccia MS, Suarez D, Ibarz M, Irazabal M, Ferrer R, Artigas A: Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study, *Ann Intensive Care* 2019; 9(1):26. Doi: 10.1186/s13613-019-0495-x
 317. Martins EC, Silveira LDF, Viegas K, Beck AD, Fioravanti Junior G, Cremonese RV, Lora PS: Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study, *Rev Bras Ter Intensiva* 2019; 31(1):64-70. Doi: 10.5935/0103-507X.20190010
 318. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R: Physiology and genetics of procalcitonin, *Physiol Res* 2000; 49(Suppl 1):S57-61
 319. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, mauri T, Isgro S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, latina R, Gattinoni L, ALBIOS Study Investigators: Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial, *Crit Care* 2014; 18(1):R6. Doi: 10.1186/cc13183
 320. Mat Nor MB, Md Ralib A: Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis, *Crit Care Res Pract* 2014; 2014:819034. Doi: 10.1155/2014/819034
 321. Maurer K, Reyes-Robles T, Alonzo F 3rd, Durbin J, Torres VJ, Cadwell K: Autophagy mediates tolerance to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin, *Cell Host Microbe* 2015; 17(4):429-40. Doi: 10.1016/j.chom.2015.03.001
 322. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos S: Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis, *Crit Care Med* 2000; 28(2):451-7. Doi: 10.1097/00003246-200002000-00027
 323. McEvoy C, Kollef MH: Determinants of hospital mortality among patients with sepsis or septic shock receiving appropriate antibiotic treatment, *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15(5):400-6. Doi: 10.1007/s11908-013-0361-1
 324. Means RT Jr, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease, *Blood* 1992; 80(7):1639-47. Doi: 10.1182/BLOOD.V80.7.1639.BLOODJOURNAL8071639
 325. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K: Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin, *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(10):989-95. Doi: 10.1515/CCLM.2000.147
 326. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS, *Crit Care* 1999; 3(1):45-50. Doi: 10.1186/cc306

-
327. Melamed A, Sorvillo FJ: The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data, *Crit Care* 2009; 13(1):R28. Doi: 10.1186/cc7733
328. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF: Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality, *Clin Biochem* 2009; 42(10-11):1025-31. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.03.012
329. Meshaal MS, Nagi A, Eldamaty A, Elnaggar W, Gaber M, Rizk H: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as independent predictors of outcome in infective endocarditis, *Egypt Heart J* 2019; 71(1):13. Doi: 10.1186/s43044-019-0014-2
330. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P: In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, II-6, or LBP, *Crit Care Res Pract* 2011; 2011(2090-1305):594645. Doi: 10.1155/2011/594645
331. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment, *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1306-11. Doi: 10.1128/AAC.49.4.1306-1311.2005
332. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Wwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration, *N Engl J Med* 1988; 318(23):1481-6. Doi: 10.1056/NEJM198806093182301
333. Mierzchala-Pasierb M, Krzystek-Korpaczka M, Lesnik P, Adamik B, Placzkowska S, Serek P, Gamian A, Lipinska-Gediga M: Interleukin-18 serum levels in sepsis: Correlation with disease severity and inflammatory markers, *Cytokine* 2019; 120:22-7. Doi: 10.1016/j.cyto.2019.04.003
334. Mikkelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD: Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock, *Crit Care Med* 2009; 37(5):1670-7. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fc68
335. Morgan P, Majeed A: Sepsis: getting the balance right, *BMJ* 2019; 367:l6700. Doi: 10.1136/bmj.l6700
336. Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T: Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis, *Intensive Care Med* 2000; 26(2):218-20. Doi: 10.1007/s001340050050
337. Moser J, Heeringa P, Jongman RM, Zwiers PJ, Niemarkt AE, Yan R, de Graaf IA, Li R, Ravasz Regan E, Kumpers P, Aird WC, van Nieuw Amerongen GP, Zijlstra JG, Molema G, van Meurs M: Intracellular RIG-I signaling regulates TLR4-independent endothelial inflammatory responses to endotoxin, *J Immunol* 2016; 196(11):4681-91. Doi: 10.4049/jimmunol.1501819
338. Moss M: Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse, *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 7):S490-7. Doi: 10.1086/432003
339. Mosser DM, Edwards JP: Exploring the full spectrum of macrophage activation, *Nat Rev Immunol* 2008; 8(12):958-69. Doi: 10.1038/nri2448
340. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMiSe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock, *N Engl J Med* 2015; 372(14):1301-11. Doi: 10.1056/NEJMoa1500896
341. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Richenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R: Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit, *Crit Care Med* 2000; 28(4):977-83. Doi: 10.1097/00003246-200004000-00011
342. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M: Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia, *BMC Infect Dis* 2007; 7:10. Doi: 10.1186/1471-2334-7-10
343. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):396-404. Doi: 10.1210/jcem.86.1.7089
344. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, Jarcho MR, Breen EC, Bower JE, Irwin MR, Eisenberger NI: Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress, *Brain Behav Immun* 2015; 43:46-53. Doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.201
345. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursten H: Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever, *Infection* 2017; 45(3):299-307. Doi: 10.1007/s15010-016-0972-1
346. Nakahura K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, Englert JA, Rabinovitch M, Cernades M, Kim HP, Fitzgerald KA, Ryter SW, Choi AMK: Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome, *Nat Immunol* 2011; 12(3):222-30. Doi: 10.1038/ni.1980
347. Nargis W, Ibrahim MD, Ahamed BU: Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient, *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014; 4(3):195-9. Doi: 10.4103/2229-5151.141356
348. National Institute for Health and Care Excellence: Sepsis: Recognition, diagnosis and early management (NICE Guideline NG51), 2016. Доступно online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51> (пристапено на 29 Април 2021)

-
349. National Institute for Health and Care Excellence: Procalcitonin testing for diagnosis and monitoring sepsis (NICE Diagnostics Guidance DG18), 2015. Достапно online: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg18> (пристапено на 12 Maj 2021)
350. Negishi H, Ohba Y, Yanai H, Takaoka A, Honma K, Yui K, Matsuyama T, Taniguchi T, Honda K: Negative regulation of Toll-like-receptor signaling by IRF-4, *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(44):15989-94. Doi: 10.1073/pnas.0508327102
351. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study, *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(46):e18029. Doi: 10.1097/MD.00000000000018029
352. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, Boing AN, Romijn FP, Westendorp RG, Hack CE, Sturk A: Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis, *Blood* 2000; 95(3):930-5. Doi: 10.1182/blood.V95.3.930.003k46_930_935
353. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial, *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177(5):498-505. Doi: 10.1164/rccm.200708-1238OC
354. Nurdani A, Hadi U, Arfijanto MV, Rusli M, Bramantono & Miftahussurur M: Neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin levels in sepsis patients, *New Armenian Medical Journal* 2019; 13(1):48-54
355. Oberhoffer M, Russwurm S, Bredle D, Chatzinicolaou K, Reinhart K: Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points, *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2):S170-4. Doi: 10.1007/BF02900732
356. Ogura H, Kawasaki T, Tanaka H, Koh T, Tanaka R, Ozeki Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H: Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis, *J Trauma* 2001; 50(5):801-9. Doi: 10.1097/00005373-200105000-00005
357. Olivares M, Walter T, Osorio M, Chaudad P, Schlesinger L: Anemia of a mild viral infection: the measles vaccine as a model, *Pediatrics* 1989; 84(5):851-5
358. Onsrud M, Thorsby E: Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity, *Scand J Immunol* 1981; 13(6):573-9. Doi: 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00171.x
359. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA, Shelly MP, Pribble JP, LaBrecque JF, Lookabaugh J, Donovan H, Dubin H, Baughman R, Norman J, DeMaria E, Matzel K, Abraham E, Seneff M, Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group: Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *Crit Care Med* 1997; 25(7):1115-24. Doi: 10.1097/00003246-199707000-00010
360. Opal SM: Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response, *Crit Care Med* 2000; 28(9 Suppl):S77-S80. Doi: 10.1097/00003246-200009001-00017
361. Orfanu A, Arama V, Popescu C, Tiliscan C, Streinu-Cercel A, Arama SS: The dynamical assessment of inflammatory biomarkers in predicting the outcome of septic patients and the response to antimicrobial therapy, *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2020; 6(1):25-31. Doi: 10.2478/jccm-2020-0004
362. Orfanu AE, Popescu C, Leustean A, Negru AR, Tiliscan C, Arama V, Arama SS: The importance of haemogram parameters in the diagnosis and prognosis of septic patients, *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2017; 3(3):105-10. Doi: 10.1515/jccm-2017-0019
363. Ozdemir SA, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S: Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants?, *J Clin Lab Anal* 2018; 32(4):e22338. Doi: 10.1002/jcla.22338
364. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland, *Crit Care Med* 2003; 31(9):2332-8. Doi: 10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B
365. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW, MENDS Investigators: Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial, *Crit Care* 2010; 14(2):R38. Doi: 10.1186/cc8916
366. Pantzaris ND, Platanaki C, Pierrakos C, Karamouzou V, Velissaris D: Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with community-acquired pneumonia: a case series, *J Transl Int Med* 2018; 6(1):43-6. Doi: 10.2478/jtim-2018-0009
367. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E: Epidemiology and costs of sepsis in the United States – An analysis based on timing of diagnosis and severity level, *Crit Care Med* 2018; 46(12):1889-97. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003342
368. Pares Wingeyer SD, Cunto ER, Noguera CM, San Juan JA, Gomez N, de Larranga GF: Biomarkers in sepsis at time zero: intensive care unit scores, plasma measurements and polymorphisms in Argentina, *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(7):555-62. Doi: 10.3855/jidc.2108
369. Park JM: Neutrophil-to-lymphocyte ratio in trauma patients, *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82(1):225-6. Doi: 10.1097/TA.0000000000001266

-
370. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR: Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis, *Br J Surg* 1994; 81(9):1306-8. Doi: 10.1002/bjs.1800810914
371. Patnaik R, Azim A, Mishra P: Should serial monitoring of procalcitonin be done routinely in critically ill patients of ICU: a systematic review and meta-analysis, *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2020; 36(4):458-64. Doi: 10.4103/joacp.JOACP_388_19
372. Pepin D, Godeny M, Russell D, Mehta P, Lie WR: Profiling of soluble immune checkpoint proteins as potential non-invasive biomarkers in colorectal cancer and sepsis, *J Immunol* 2018; 200(1 Supplement), 174.43
373. Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Hollenstein U, Dzirilo L, Eichler HG, Kapiotis S, Jilma B, Speiser W: Endotoxin-induced activation of the coagulation cascade in humans: effect of acetylsalicylic acid and acetaminophen, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(10):2517-23. Doi: 10.1161/01.atv.19.10.2517
374. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M: Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis, *Intensive Care Med* 2002; 28(9):1220-5. Doi: 10.1007/s00134-002-1416-1
375. Philippe J, Offner F, Declerck PJ, Leroux-Roels G, Vogelaers D, Baele G, Collen D: Fibrinolysis and coagulation in patients with infectious disease and sepsis, *Thromb Haemost* 1991; 65(3):291-5
376. Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A, Antonielli E, Luise F, Sammicheli L, Turchi V, Para O, Bacci F, Nozzoli C: Procalcitonin kinetics in the first 72 hours predicts 30-day mortality in severely ill septic patients admitted to an Intermediate Care Unit, *J Clin Med Res* 2015; 7(9):706-13. Doi: 10.14740/jocmr2251w
377. Pierrakos C, Vincent JL: Sepsis biomarkers: a review, *Crit Care* 2010; 14(1):R15. Doi: 10.1186/cc8872
378. Pike DP, Vogel MJ, McHowat J, Mikuzis PA, Schulte KA, Ford DA: 2-Chlorofatty acids are biomarkers of sepsis mortality and mediators of barrier dysfunction in rats, *J Lipid Res* 2020; 61(7):1115-27. Doi: 10.1194/jlr.RA120000829
379. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality, *Chest* 1993; 103(2):565-75. Doi: 10.1378/chest.103.2.565
380. Pinto AK, Ramos HJ, Wu X, Aggarwal S, Shrestha B, Gorman M, Kim KY, Suthar MS, Atkinson JP, Gale M Jr, Diamond MS: Deficient IFN signaling by myeloid cells leads to MAVS-dependent virus-induced sepsis, *PLoS Pathog* 2014; 10(4):e1004086. Doi: 10.1371/journal.ppat.1004086
381. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM: Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients, *Intensive Care Med* 1993; 19(5):265-72. Doi: 10.1007/BF01690546
382. Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Singh R, Azim A, Baronia A: Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock, *Indian J Crit Care Med* 2015; 19(3):140-6. Doi: 10.4103/0972-5229.152755
383. Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M: Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery, *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(6):845-51. Doi: 10.1093/icvts/ivy360
384. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF Jr, Dikdan G: Oxygen free radicals: effect on red cell deformability in sepsis, *Crit Care Med* 1991; 19(5):732-5
385. Protti A, Fortunato F, Artoni A, Lecchi A, Motta G, Mistraretti G, Novembrino C, Comi GP, Gattinoni L: Platelet mitochondrial dysfunction in critically ill patients: comparison between sepsis and cardiogenic shock, *Crit Care* 2015; 19(1):39. Doi: 10.1186/s13054-015-0762-7
386. Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, Hoff A, Steinbach M, Kumar V, Delaney CW, Simon G: Delay within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock, *Crit Care Med* 2018; 46(4):500-5. Doi: 10.1097/ccm.0000000000002949
387. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE: One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study, *Crit Care* 2009; 13(5):R167. Doi: 10.1186/cc8138
388. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Albers AB, Heffner AC, Kline JA, Jones AE: Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock, *Chest* 2013; 143(6):1548-53. Doi: 10.1378/chest.12-0878
389. Qin DJ, Tang ZS, Chen SL, Xu XM, Mao SG, Zhang SF: Value of combined determination of neutrophil CD64 and procalcitonin in early diagnosis of neonatal bacterial infection, *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2017; 19(8):872-6. Doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.08.006
390. Qiu P, Liu Y, Zhang J: Review: The role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis, *Inflammation* 2019; 42(1):6-19. Doi: 10.1007/s10753-018-0890-8
391. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D: Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(47):e13146. Doi: 10.1097/MD.00000000000013146
392. Qiu Z, He Y, Ming H, Lei S, Leng Y, Xia ZY: Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes, *J Diabetes Res* 2019; 2019:8151836. Doi: 10.1155/2019/8151836

393. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelan V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirod A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A: The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study, *Crit Care* 2013; 17(2):R65. Doi: 10.1186/cc12598
394. Quezado Z, Parent C, Karzai W, Depietro M, Natanson C, Hammond W, Danner RL, Cui X, Fitz Y, Banks SM, Gerstenberger E, Eichacker PQ: Acute G-CSF therapy is not protective during lethal E.coli sepsis, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(4):R1177-85. Doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1177
395. Quoilin C, Mouithys-Mickalad A, Lecart S, Fontane-Aupart MP, Hoebeke M: Evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis-induced kidney injury, *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837(10):1790-800. Doi: 10.1016/j.bbabi.2014.07.005
396. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S: Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Respirology* 2009; 14(7):969-74. Doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01597.x
397. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study, *JAMA* 1995; 273(2):117-23. Doi: 10.1001/jama.1995.03520260039030
398. Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG, Schilling MK: Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study, *Arch Surg* 2007; 142(2):134-42. Doi: 10.1001/archsurg.142.2.134
399. Raymond SL, Holden DC, Mira JC, Stortz JA, Loftus TJ, Mohr AM, Moldawer LL, Moore FA, Larson SD, Efron PA: Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863(10 Pt B):2564-73. Doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.013
400. Rehman FU, Khan A, Aziz A, Iqbal M, Mahmood SBZ, Ali N: Neutrophil to lymphocyte ratio: earliest and efficacious markers of sepsis, *Cureus* 2020; 12(10):e10851. Doi: 10.7759/cureus.10851
401. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S: Recognizing sepsis as a global health priority – A WHO Resolution, *N Engl J Med* 2017; 377(5):414-7. Doi: 10.1056/NEJMp1707170
402. Reinhart K, Daniels RD, Schwarzkopf D, Kissoon N: Sepsis hysteria: facts versus fiction, *Intensive Care Med* 2020; 46(11):1477-80. Doi: 10.1007/s00134-020-06001-w
403. Reith HB, Mittelkotter U, Wagner R, Thiede A: Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis, *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2):S165-9. Doi: 10.1007/BF02900731
404. Rello J, van Engelen TSR, Alp E, Calandra T, Cattoir V, Kern WV, Netea MG, Nseir S, Opal SM, van de Veerdonk FL, Wilcox MH, Wiersinga WJ: Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(12):1264-72. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.011
405. Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE, Heil EL, Kadri SS, Kalil AC, Gilbert GN, Masur H, Septimus EJ, Sweeney DA, Strich JR, Winslow DL, Klompas M: Infectious Disease Society of America position paper: recommended revisions to the National Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1) sepsis quality measure, *Clin Infect Dis* 2021; 72(4):541-52. Doi: 10.1093/cid/ciaa059
406. Rhee C, Gohil S, Klompas M: Regulatory mandates for sepsis care – reasons for caution, *N Engl J Med* 2014; 370(18):1673-6. Doi: 10.1056/NEJMp1400276
407. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, Anderson DJ, Warren DK, dantes RB, Epstein L, Klompas M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program: Prevalence, underlying causes, and preventability of sepsis-associated mortality in US acute care hospitals, *JAMA Netw Open* 2019; 2(2):e187571. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571
408. Rhee C, Klompas M: Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator?, *J Thorac Dis* 2020; 12(Suppl 1):S89-S100. Doi: 10.21037/jtd.2019.12.51
409. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, *Intensive Care Med* 2017; 43(3):304-77. Doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
410. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, *Crit Care Med* 2017; 45(3):486-552. Doi: 10.1007/CCM.0000000000002255

-
411. Riche F, Gayat E, Barthelemy R, Le Dorze M, Mateo J, Payen D: Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock, *Crit Care* 2015; 19:439. Doi: 10.1186/s13054-015-1144-x
 412. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368-77. Doi: 10.1056/NEJMoa010307
 413. Rocha M, Herance R, Rovira S, Hernandez-Mijares A, Victor VM: Mitochondrial dysfunction and antioxidant therapy in sepsis, *Infect Disord Drug Targets* 2012; 12(2):161-78. Doi: 10.2174/187152612800100189
 414. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG: Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of anemia of critical illness, *J Crit Care* 2001; 16(1):36-41. Doi: 10.1053/jcrrc.2001.21795
 415. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Melot C, Vincent JL: Erythropoietin response is blunted in critically ill patients, *Intensive Care Med* 1997; 23(2):159-62. Doi: 10.1007/s001340050310
 416. Rosenberg RD, Aird WC: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states, *N Engl J Med* 1999; 340(20):1555-64. Doi: 10.1056/NEJM199905203402007
 417. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C: Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein, *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(3):275-9. Doi: 10.1515/CCLM.1999.048
 418. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study, *Lancet* 2020; 395(10219):200-11. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
 419. Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, Garcia MS, Coca C, Groeneveld TW, Roos A, Daha MR, Arribas I: Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis, *J Intensive Care Med* 2009; 24(1):63-71. Doi: 10.1177/0885066608327095
 420. Ruiz-Rodriguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Perez M, Boveda JL, Rello J: Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study, *Med Intensiva* 2012; 36(7):475-80. Doi: 10.1016/j.medin.2011.11.024
 421. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J: Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients, *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(4):398-404. Doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460412.x
 422. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, Loonen AJM, Merkoulias GI, Baillie JK: The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis, *J Infect* 2019; 78(5):339-48. Doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006
 423. Russo A, Falcone M, Gutierrez-Gutierrez B, Calbo E, Almirante B, Viale PL, Oliver A, Ruiz-Garbajosa P, Gasch O, Gozalo M, Pitout J, Akova M, Pena C, Cisneros JM, Hernandez-Torres A, Farcomeni A, Prim N, Origen J, Bou G, Tacconelli E, Tumbarello M, Hamprecht A, Karaiskos I, de la Calle C, Perez F, Schwaber MJ, Bermejo J, Lowman W, Hsueh PR, Mora-Rillo M, Rodriguez-Gomez J, Souli M, Bonomo RA, Paterson DL, Carmeli Y, Pascual A, Rodriguez-Bano J, Venditti M, REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators: Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52(5):577-85. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.06.018
 424. Ryter SW, Mizumura K, Choi AMK: The impact of autophagy on cell death modalities, *Int J Cell Biol* 2014; 2014:502676. Doi: 10.1155/2014/502676
 425. Sager R, Wirz Y, Amin D, Amin A, Hausfater P, Huber A, Haubitz S, Kutz A, Mueller B, Schuetz P: Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study, *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(12):1873-80. Doi: 10.1515/cclm-2017-0144
 426. Salat A, Bodingbauer G, Boehm D, Murabito M, Tochkow E, Sautner T, Mueller MR, Fuegger R: Changes of platelet surface antigens in patients suffering from abdominal septic shock, *Thromb Res* 1999; 95(6):289-94. Doi: 10.1016/s0049-3848(99)00046-8
 427. Salat A, Murabito M, Boehm D, Bodingbauer G, Pulaki S, Sautner T, Mueller MR, Fuegger R: Endotoxin enhances in vitro platelet aggregability in whole blood, *Thromb Res* 1999; 93(3):145-8. Doi: 10.1016/s0049-3848(98)00179-0
 428. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, Montani C, Magni E: The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock, *Intensive Care Med* 1995; 21(Suppl 2):S244-9. Doi: 10.1007/BF01740762
 429. Samsudin I, Vasikaran SD: Clinical utility and measurement of procalcitonin, *Clin Biochem Rev* 2017; 38(2):59-68
 430. Sandquist M, Wong HR: Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment, *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(10):1349-56. Doi: 10.1586/1744666X.2014.949675

-
431. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E: Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(2):425-8. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.046
432. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, Routsis C, Antonopoulou A, Koutoukas P, Tsaganos T, Kotanidou A, Apostolidou E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis, *J Infect* 2011; 63(5):344-50. Doi: 10.1016/j.jinf.2011.07.016
433. Schafer ST, Franken L, Adamzik M, Schumak B, Scherag A, Engler A, Schonborn N, Walden J, Koch S, Baba HA, Steinmann J, Westendorf AM, Fandrey J, Bieber T, Kurts C, Frede S, Peters J, Limmer A: Mitochondrial DNA: an endogenous trigger for immune paralysis, *Anesthesiology* 2016; 124(4):923-33. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001008
434. Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis, *N Engl J Med* 2004; 351(2):159-69. Doi: 10.1056/NEJMra032401
435. Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes, *Cell* 2010; 140(6):821-32. Doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
436. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, von Spiegel T: Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study, *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394(2):221-6. Doi: 10.1007/s00423-008-0432-1
437. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, Del Castillo JG, Jensen JU, Kanizsai PL, Kwa ALH, Krueger S, Luyt CE, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov S, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K: Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use, *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(9):1308-18. Doi: 10.1515/cclm-2018-1181
438. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, Runyon MS, Self WH, Courtney DM, Nowak RM, Gaieski DF, Ebmeyer S, Johannes S, Wiemer JC, Schwabe A, Shapiro NI: Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter procalcitonin monitoring sepsis (MOSES) study, *Crit Care Med* 2017; 45(5):781-9. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002321
439. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL: Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms, *Arch Intern Med* 2011; 171(15):1322-31. Doi: 10.1001/archinternmed.2011.318
440. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E: Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients, *Crit Care* 2013; 17(3):R115. Doi: 10.1186/cc12787
441. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Annane D, Reinhart K, Falsey AR, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Maravic-Stojkovic V, Verduri A, Beghe B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JUS, Corti C, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Briel M, Mueller B: Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2018; 18(1):95-107. Doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3
442. Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, Shapiro NI, Howell M, Tang A, Donnino MW: Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection, *J Emerg Med* 2012; 42(3):254-9. Doi: 10.1016/j.jemermed.2010.05.038
443. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J: Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6, *Crit Care Med* 2000; 28(8):2793-8. Doi: 10.1097/00003246-200008000-00019
444. Sepsis Frequently Asked Questions. Доступно на: <https://www.england.nhs.uk/ourwork/clinical-policy/sepsis/sepsis-frequently-asked-questions/> (пристапено на 07 Јуни 2021)
445. Seymour CW, Iwashyna TJ, Cooke CR, Hough CL, Martin GS: Marital status and the epidemiology and outcomes of sepsis, *Chest* 2010; 137(6):1289-96. Doi: 10.1378/chest.09-2661
446. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K: Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database, *Br J Anaesth* 2017; 119(4):626-36. Doi: 10.1093/bja/aex234
447. Shankar-Hari M: How could we enhance translation of sepsis immunology to inform immunomodulation trials in sepsis?, *Crit Care* 2017; 21(1):125. Doi: 10.1186/s13054-017-1715-0
448. Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF: Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update, *J Cell Mol Med* 2017; 21(9):1687-97. Doi: 10.1111/jcmm.13112
449. Shetty A, Macdonald SPJ, Keijzers G, Williams JM, Tang B, de Groot B, Thompson K, Fraser JF, Finfer S, Bellomo R, Iredell J: Review article: Sepsis in the emergency department – Part 2: Investigations and monitoring, *Emerg Med Australas* 2018; 30(1):4-12. Doi: 10.1111/1742-6723.12924
450. Shetty AL, Thompson K, Byth K, Macaskill P, Green M, Fullick M, Lander H, Iredell J: Serum lactate cut-offs as a risk stratification tool for in-hospital adverse outcomes in emergency department patients screened for suspected sepsis, *BMJ Open* 2018; 8:e015492. Doi: 10.1136/bmjopen-2016-015492.

-
451. Sheu JR, Hung WC, Wu CH, Ma MC, Kan YC, Lin CH, Lin MS, Luk HN, Yen MH: Reduction in lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia by triflavin in a rat model of septicemia, *Circulation* 1999; 99(23):3056-62. Doi: 10.1161/01.cir.99.23.3056
 452. Shibazaki M, Kawabata Y, Yokochi T, Nishida A, Takada H, Endo Y: Complement-dependent accumulation and degradation of platelets in the lung and liver induced by injection of lipopolysaccharides, *Infect Immun* 1999; 67(10):5186-91. Doi: 10.1128/IAI.67.10.5186-5191.1999
 453. Shibazaki M, Nakamura M, Endo Y: Biphasic, organ-specific, and strain-specific accumulation of platelets induced in mice by a lipopolysaccharide from *Escherichia coli* and its possible involvement in shock, *Infect Immun* 1996; 64(12):5290-4. Doi: 10.1128/iai.64.12.5290-5294.1996
 454. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH: Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay, *Crit Care Med* 2011; 39(1):46-51. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7
 455. Shoup M, Weisenberger JM, Wang JL, Pyle JM, Gamelli RL, Shankar R: Mechanisms of neutropenia involving myeloid maturation arrest in burn sepsis, *Ann Surg* 1998; 228(1):112-22. Doi: 10.1097/0000658-199807000-00017
 456. Simchon S, Jan KM, Chien S: Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow, *Am J Physiol* 1987; 253(4 pt 2):H898-903. Doi: 10.1152/ajpheart.1987.253.4.H898
 457. Simon P, Milbrandt EB, Emler LL: PCT-guided antibiotics in severe sepsis, *Crit Care* 2008; 12(6):309. Doi: 10.1186/cc7124
 458. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3), *JAMA* 2016; 315(8):801-10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287
 459. Singer M, Inada-Kim M, Shankar-Hari M: Sepsis hysteria: excess hype and unrealistic expectations, *Lancet* 2019; 394(10208):1513-4. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32483-3
 460. Singer M: The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure, *Virulence* 2014; 5(1):66-72. Doi: 10.4161/viru.26907
 461. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, Choi WS: 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 definition, *BMC Infect Dis* 2019; 19(1):968. Doi: 10.1186/s12879-019-4618-7
 462. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, Chretien F, Sharshar T: Understanding brain dysfunction in sepsis, *Ann Intensive Care* 2013; 3(1):15. Doi: 10.1186/2110-5820-3-15
 463. Spittler A, Razenberger M, Kupper H, Kaul M, Hackl W, Boltz-Nitulescu G, Fugger R, Roth E: Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production, *Clin Infect Dis* 2000; 31(6):1338-42. Doi: 10.1086/317499
 464. Stephan F, Cheffi MA, Kaplan C, Maillet J, Novara A, Fagon J, Bonnet F: Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia, *Am J Med* 2000; 108(7):554-60. Doi: 10.1016/s0002-9343(00)00332-6
 465. Stephan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A: Thrombocytopenia in a surgical ICU, *Chest* 1999; 115(5):1363-70. Doi: 10.1378/chest.115.5.1363
 466. Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M: Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock, *Clin Infect Dis* 1997; 25(5):1159-64. Doi: 10.1086/516086
 467. Su D, Roth RI, Levin J: Hemoglobin infusion augments the tumor necrosis factor response to bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) in mice, *Crit Care Med* 1999; 27(4):771-8. Doi: 10.1097/00003246-199904000-00034
 468. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibanez M: Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission, *Intensive Care Med* 2013; 39(11):1945-52. Doi: 10.1007/s00134-013-3056-z
 469. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Gonzalez-Castro A, Garcia-Astudillo LA, Fernandez-Miret B: Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock, *Med Intensiva* 2012; 36(3):177-84. Doi: 10.1016/j.medin.2011.09.008
 470. Sudhir U, Venkatachalaiah R, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P: Significance of serum procalcitonin in sepsis, *Indian J Crit Care Med* 2011; 15(1):1-5. Doi: 10.4103/0972-5229.78214
 471. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects, *N Engl J Med* 1989; 320(18):1165-72. Doi: 10.1056/NEJM198905043201802
 472. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R: Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?, *Intensive Care Med* 2000; 26(9):1232-8. Doi: 10.1007/s001340000580
 473. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS: Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis, *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(5):509-17. Doi: 10.1164/rccm.201211-1983OC

-
474. Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation, *Cell* 2010; 140(6):805-20. Doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022
475. Tamelyte E, Vaicekauskiene G, Dagys A, Lapinskas T, Jankauskaite L: Early blood biomarkers to improve sepsis/bacteremia diagnostics in pediatric emergency settings, *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(4):99. Doi: 10.3390/medicina55040099
476. Tan B, Wong JJM, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, Lee JH: Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Pediatr* 2019; 173(4):352-62. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839
477. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2007; 7(3):210-7. Doi: 10.1016/S1473-3099(07)70052-X
478. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation, *Thromb Haemost* 2001; 86(5):1327-30. Doi: 10.1055/S-0037-1616068
479. Teggert A, Datta H, Ali Z: Biomarkers for point-of-care diagnosis of sepsis, *Micromachines (Basel)* 2020; 11(3):286. Doi: 10.3390/mi11030286
480. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, Horcajada JP, Knobel H: Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study, *PLoS One* 2012; 7(8):e42860. Doi: 10.1371/journal.pone.0042860
481. Thao PTN, Tra TT, Son NT, Wada K: Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock: a prospective study, *BMC Emerg Med* 2018; 18(1):39. Doi: 10.1186/s12873-018-0191-4
482. Thorne JL, Jonsson BA, Norgren L, Strand SE: Effect of ticlopidine and prostaglandin E on endotoxin-induced pulmonary platelet sequestration in vivo, *Circ Shock* 1986; 20(1):61-9
483. Tillema MS, Lorenz KL, Weiss MG, Dries DJ: Sublethal endotoxemia promotes pulmonary cytokine-induced neutrophil chemoattractant expression and neutrophil recruitment but not overt lung injury in neonatal rats, *Biol Neonate* 2000; 78(4):308-14. Doi: 10.1159/000014285
484. Todd JC III, Poulos ND, Davidson LW, Mollitt DL: Role of the leukocyte in endotoxin-induced alterations of the red cell membrane: second place winner of the Conrad Jobst Award in the Gold Medal paper competition, *Am Surg* 1993; 59(1):9-12
485. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Lugosi M, Jamali S, Cheval C, Adrie C, Kallel H, Descorps-Declere A, Garrouste-Orgeas M, Bouadma L, Timsit JF: Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile, *Chest* 2014; 146(5):1205-13. Doi: 10.1378/chest.13-2618
486. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, Hariri RJ, Fahey TJ 3rd, Zentella A, Albert JD: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin, *Science* 1986; 234(4775):470-4. Doi: 10.1126/science.3764421
487. Tranca SD, Petrisor CL, Hagau N: Biomarkers in polytrauma induced systemic inflammatory response syndrome and sepsis - a narrative review, *Rom J Anaesth Intensive Care* 2014; 21(2):118-22.
488. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Tsantes A, Kopterides P, Tsaknis G, Dimopoulou I, Orfanos S, Giamarellos-Bourboulis E, Giamarellou H, Armaganidis A: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay, *BMC Infect Dis* 2009; 9(1):213. Doi: 10.1186/1471-2334-9-213
489. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M: Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis, *J Crit Care* 2011; 26(1):54-64. Doi: 10.1016/j.jcrc.2010.04.011
490. Tsujikawa A, Kiryu J, Yamashiro K, Nonaka A, Nishijama K, Honda Y, Ogura Y: Interactions between blood cells and retinal endothelium in endotoxic sepsis, *Hypertension* 2000; 36(2):250-8. Doi: 10.1161/01.hyp.36.2.250
491. Tusgul S, Carron PN, Yersin B, Calandra T, Dami F: Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage, *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017; 25(1):108. Doi: 10.1186/s13049-017-0449-y
492. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, Cairns MJ, Day TA, Walker FR: A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia, *Brain Behav Immun* 2012; 26(3):469-79. Doi: 10.1016/j.bbi.2011.12.011
493. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit, *Crit Care Med* 1999; 27(3):498-504. Doi: 10.1097/00003246-199903000-00024
494. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis, *Crit Care Med* 2006; 34(7):1996-2003. Doi: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36

-
495. Van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R, van der Hoven B, Steyerberg EW, Groeneveld ABJ: Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit, *J Crit Care* 2014; 29(4):523-7. Doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.033
 496. Van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG: The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets, *Nat Rev Immunol* 2017; 17(7):407-20. Doi: 10.1038/nri.2017.36
 497. Van der Poll T, van Deventer SJ: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis, *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(2):413-26. Doi: 10.1016/s0891-5520(05)70083-0
 498. Van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, Brandjes DP: Review: infectious diseases and coagulation disorders, *J Infect Dis* 1999; 180(1):176-86. Doi: 10.1086/314829
 499. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A: Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients, *Crit Care Med* 2000; 28(8):2773-8. Doi: 10.1097/00003246-200008000-00015
 500. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care, *Crit Care Med* 2000; 28(6):1871-6. Doi: 10.1097/00003246-200006000-00031
 501. Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, Jahaj E, Maniatis NA, Koutsoukou A, Armaganidis A, Kotanidou A: Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development, *Cytokine* 2014; 69(2):240-7. Doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.010
 502. Venet F, Monneret G: Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression, *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(2):121-37. Doi: 10.1038/nrneph.2017.165
 503. Verboom DM, Frencken JF, Ong DSY, Horn J, van der Poll T, Bonten MJM, Cremer OL, Klein Klouwenberg PMC: Robustness of sepsis-3 criteria in critically ill patients, *J Intensive Care* 2019; 7:46. Doi: 10.1186/s40560-019-0400-6
 504. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D, ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators: Anemia and blood transfusion in critically ill patients, *JAMA* 2002; 288(12):1499-1507. Doi: 10.1101/jama.288.12.1499
 505. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecker S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine, *Crit Care Med* 1998; 26(11):1793-800. Doi: 10.1097/00003246-199811000-00016
 506. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related problems of the European Society of Intensive Care Medicine, *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707-10. Doi: 10.1007/BF01709751
 507. Vincent JL, Teixeira L: Sepsis biomarkers: Value and limitations, *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(10):1081-2. Doi: 10.1164/rccm.201410-1895ED
 508. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you, *Crit Care Med* 1997; 25(2):372-4. Doi: 10.1097/00003246-199702000-00029
 509. Vincent JL: The clinical challenge of sepsis identification and monitoring, *PLoS Med* 2016; 13(5):e1002022. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002022
 510. Visveswari G, Tan QMB, Lateef F: Diagnostic value of biomarkers for sepsis in adult patients in the emergency department: Don't forget the neutrophil-lymphocyte count ratio, *J Acute Dis* 2019; 8(2):45-52. Doi: 10.4103/2221-6189.254411
 511. Vizi ES: Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems, *Ann N Y Acad Sci* 1998; 851:388-96. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09012.x
 512. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Muller JM, Docke WD, Kox WJ: Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis, *Intensive Care Med* 1996; 22(Suppl 4):S474-81. Doi: 10.1007/BF01743727
 513. Von Ahnen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU: Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients, *Crit Care Med* 1999; 27(12):2630-9. Doi: 10.1097/00003246-199912000-00005
 514. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2013; 13(5):426-35. Doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
 515. Walsh TL, DiSilvio BE, Hammer C, Beg M, Vishwanathan S, Sperdelozzi D, Moffa MA, Hu K, Abdulmassih R, Makadia JT, Sandhu R, Naddour M, Chan-Tompkins NH, Trienski TL, Watson C, Obringer TJ, Kuzyck J, Bremner DN: Impact of procalcitonin guidance with an educational program on management of adults hospitalized with pneumonia, *Am J Med* 2018; 131(2):201.e1-201.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.08.039
 516. Wang X, Buechler NL, Woodruff AG, Long DL, Zabalawi M, Yoza BK, McCall CE, Vachharajani V: Sirtuins and immune-metabolism of sepsis, *Int J Mol Sci* 2018; 19(9):2738. Doi: 10.3390/ijms19092738

-
517. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W: Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients, *Crit Care Med* 2000; 28(4):950-7. Doi: 10.1097/00003246-200004000-00007
518. Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome, *Thromb Haemost* 1999; 82(2):439-47. Doi: 10.1055/s-0037-1615864
519. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM, KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial (published correction appears in *JAMA*. 2002; 287:192), *JAMA* 2001; 286(15):1869-78. Doi: 10.1001/jama.286.15.1869
520. Weigert AL, Schafer AI: Uremic bleeding: pathogenesis and therapy, *Am J Med Sci* 1998; 316(2):94-104. Doi: 10.1097/0000441-199808000-00005
521. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever bPC, Pickkers P, de Jager CPC: The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study, *PLoS One* 2019; 14(2):e0212861. Doi: 10.1371/journal.pone.0212861
522. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3296-301. Doi: 10.1210/jcem.83.9.5129
523. White B, Perry D: Acquired antithrombin deficiency in sepsis, *Br J Haematol* 2001; 112(1):26-31. Doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02396.x
524. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T: Host innate immune responses to sepsis. The Mystery of Sepsis, *Virulence* 2014; 5(1):36-44. Doi: 10.4161/viru.25436
525. Wilke MH, Grube RF, Bodmann KF: The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients – a DRG-based simulation model, *Eur J Med Res* 2011; 16(12):543-8. Doi: 10.1186/2047-783x-16-12-54
526. Williams B: The National Early Warning Score 2 (NEWS2) in patients with hypercapnic respiratory failure, *Clin Med (Lond)* 2019; 19(1):94-5. Doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-94
527. Williams MD, Braun LA, Copper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W: Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care, *Crit Care* 2004; 8(5):R291-8. Doi: 10.1186/cc2893
528. Won E, Kim YK: Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression, *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(7):665-73. Doi: 10.2174/1570159x14666151208113006
529. World Health Organization: Global report on the epidemiology and burden of sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions, 2020. Достапно online: 9789240010789-eng.pdf (пристапено на 29 Април 2021)
530. World Health Organization: Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis, WHA70.7_R7, 2017. Достапно online: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf (пристапено на 29 Април 2021)
531. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, Li CH, Blaney 3rd GN, Liu ZY, Chen KF: Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis, *Ann Intensive Care* 2017; 7(1):91. Doi: 10.1186/s13613-017-0316-z
532. Wu L, Feng Q, Ai ML, Deng SY, Liu ZY, Huang L, Ai Yh, Zhang L: The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy, *Sci Rep* 2020; 10:7718. Doi: 10.1038/s41598-020-64200-3
533. Wu Y, Yao YM, Li ZQ: Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure, *J Mol Med (Berl)* 2019; 97(4):451-62. Doi: 10.1007/s0019-019-01756-2
534. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N: Are II-6, II-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II, *Inflamm Res* 2004; 53(4):158-63. Doi: 10.1007/s00011-003-1239-3
535. Xing K, Murthy S, Liles WC, Singh JM: Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis - systematic review, *Crit Care* 2012; 16(1):R7. Doi: 10.1186/cc11145
536. Yalavatti GS, DeBacker D, Vincent JL: Assessment of cardiac index in anemic patients, *Chest* 2000; 118(3):782-7. Doi: 10.1378/chest.118.3.782
537. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takashima T, Fukuma S, Yamamoto Y, Tochitani K, Tsuchido Y, Shinohara K, Fukuhara S: Body temperature at the emergency department as a predictor of mortality in patients with bacterial infection, *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(21):e3628. Doi: 10.1097/MD.0000000000003628
538. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR: Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis, *Chest* 2001; 120(3):915-22. Doi: 10.1378/chest.120.3.915

-
539. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova D, Abramyan M, Popok Z, Krotenko N: Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery, *J Inflamm (Lond)* 2013; 10(1):8. Doi: 10.1186/1476-9255-10-8
 540. Ye W, Chen X, Huang Y, Li Y, Xu Y, Liang Z, Wu D, Liu X, Li Y: The association between neutrophil-to-lymphocyte count ratio and mortality in septic patients: a retrospective analysis of the MIMIC-III database, *J Thorac Dis* 2020; 12(5):1843-55. Doi: 10.21037/jtd-20-1169
 541. Yildiz H: The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and 28-day mortality in intensive care patients, *Progress in Nutrition* 2019; 21(3):566-9. Doi: 10.23751/pn.v21i3.8720
 542. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A: Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis?, *Ren Fail* 2015; 37(2):225-9. Doi: 10.3109/0886022X.2014.982477
 543. Yin Q, Liu B, Chen Y, Zhao Y, Li C: The role of soluble thrombomodulin in the risk stratification and prognosis evaluation of septic patients in the emergency department, *Thromb Res* 2013; 132(4):471-6. Doi: 10.1016/j.thromres.2013.08.011
 544. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N: Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure, *Ann Acad Med Singap* 2001; 30(5):528-31
 545. Zahorec R: Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill, *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(1):5-14
 546. Zhang H, Feng YW, Yao YM: Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis, *Mil Med Res* 2018; 5(1):41. Doi: 10.1186/s40779-018-0187-0
 547. Zhang H, Wang X, Zhang Q, Xia Y, Liu D: Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients, *BMC Geriatr* 2017; 17(1):173. Doi: 10.1186/s12877-017-0566-5
 548. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY: Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis, *Exp Ther Med* 2016; 12(4):2215-9. Doi: 10.3892/etm.2016.3583
 549. Zhang J, Zhang X, Cui Y, Cui L, Zhao P: Macrophage migration inhibitory factor knockout attenuates endotoxin-induced cardiac dysfunction in mice, *Kardiol Pol* 2018; 76(5):871-80. Doi: 10.5603/KP.a2018.0032
 550. Zhang Y, Jiang L, Yang P, Zhang Y: Comparison of lymphocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting the severity and the clinical outcomes of acute cerebral infarction patients, *Clin Lab* 2019; 65. Doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190102
 551. Zhang Y, Li J, Lou J, Zhou Y, Bo L, Zhu K, Wan X, Cai Z, Deng X: Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients, *Crit Care* 2011; 15(1):R70. Doi: 10.1186/cc10059
 552. Zhou T, Zheng N, Li X, Zhu D, Han Y: Prognostic value of neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) among adult ICU patients in comparison to APACHE II score and conventional inflammatory markers: a multi center retrospective cohort study, *BMC Emerg Med* 2021; 21(1):24. Doi: 10.1186/s12873-021-00418-2
 553. Zou Q, Wen W, Zhang XC: Presepsin as a novel sepsis biomarker, *World J Emerg Med* 2014; 5(1):16-9. Doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002

Прилог

Два труда испечатени и објавени во часопис со меѓународен уредувачки одбор

Demiri I, Milenkovic Z, Grozdanovski K, Spasovska K, Cana F. Sepsis with disseminated intravascular coagulation, intracerebral hemorrhage and acute respiratory distress – case report. *Physioacta* 2017; 11 (3):69-76

Demiri I, Milenkovic Z, Grozdanovski K, Spasovska K, Cvetanovska M, Petrusevska-Marinkovic S. Procalcitonin values as prognostic marker in patients with sepsis and septic shock. *Мак. мед. преглед*, 2018; 72(1): 22-26

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје
Медицински Факултет - Скопје
Универзитетска клиника за инфективни болести и фебрилни состојби

Формулар за информирана согласност за пациентот за пристапување во студијата „Значење на висината на серумските концентрации на прокалцитонинот во предвидување на текот и исходот кај пациенти со сепса во корелација со индексите на тежина на болест“

Согласен сум да учествувам во студијата „Значење на висината на серумските концентрации на прокалцитонинот во предвидување на текот и исходот кај пациенти со сепса во корелација со индексите на тежина на болест“.

Ја разбрав суштината на студијата „Значење на висината на серумските концентрации на прокалцитонинот во предвидување на текот и исходот кај пациенти со сепса во корелација со индексите на тежина на болест“.

Согласен сум дека болничката документација, овој формулар за согласност и целокупната друга документација, можат во кое било време да бидат анализирани од страна на авторизирани доверливи лица вклучени во студијата „Значење на висината на серумските концентрации на прокалцитонинот во предвидување на текот и исходот кај пациенти со сепса во корелација со индексите на тежина на болест“.

Ги потврдувам горенаведените искази и согласен сум да учествувам во студијата.

Моето учество во целост е волонтерски и со алтруистички намери, а информиран сум и за можноста во секое време доброволно да се повлечам од студијата без никакво објаснување, а притоа тој факт да не влијае на моето понатамошно лекување.

Име на пациентот

датум (ден/месец/година)

потпис

Име на службено лице

датум (ден/месец/година)

потпис

„Значење на висината на серумските концентрации на прокалцитонинот во предвидување на текот и исходот кај пациенти со сепса во корелација со индексите на тежина на болест“

Студијата „Значење на висината на серумските концентрации на прокалцитонинот во предвидување на текот и исходот кај пациенти со сепса во корелација со индексите на тежина на болест“, е проспективна студија која ќе се изведува во ЈЗУ Универзитетска клиника за инфективни болести и фебрилни состојба, Скопје.

Се планира да се одреди значењето на концентрацијата на прокалцитонинот во предвидување на исходот кај болните со сепса, како и да се утврди корелацијата на концентрацијата на прокалцитонинот во циркулацијата на болните со сепса со индексите на тежина на болест.

Истражувањето ќе биде проспективно, групно споредбено, а ќе се изведе на Одделот за интензивна нега при Клиниката за инфективни болести во текот на двегодишен период.

Во студијата ќе се вклучат 60 адулти (возраст над 18 години) со сепса и септичен шок. Истражуваните испитаници понатаму ќе бидат поделени во две подгрупи: група на преживевани и група на починати.

Во студијата ќе се вклучат сите болни со сепса и септичен шок на возраст \geq 18 години.

Ќе се бележи и коморбидноста и типот на коморбидност. Како релевантна коморбидност која може да влијае на исходот на сепсата и септичниот шок ќе се нотира.

Клиничкото следење ќе се изведува според стандардните принципите на единиците за интензивна нега кое вклучува: секојдневен физикален преглед, мерење на виталните знаци, хемодинамски мониторинг, следење на бројот и типот на нарушена функција на орган или органски систем.

Резултатите од секој поединичен пациент нема да се објавуваат поединечно, туку како збирна анализа на сите пациенти во студијата.

Во кој било дел од студијата пациентот може да се откаже без никакви последици по неговото здравје и понатамошно лекување.

Име на пациентот

датум (ден/месец/година)

потпис

Име на службено лице

датум (ден/месец/година)

потпис