МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

На правах рукопису

Ячник Ігор Миколайович

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

РАННЯ ДІАГНОСТИКА ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ   
З СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Біляєв Андрій Вікторович,

доктор медичних наук, професор

Київ – 2015

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стор. |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК ТА СКОРОЧЕНЬ | 5 |
| ВСТУП | 8 |
| РОЗДІЛ 1 | 14 |
| СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ |  |
| 1.1. Сепсис у світі та Україні | 14 |
| 1.2. Основні патогенетичні ланки при сепсисі | 16 |
| 1.3. Гемодинамічні розлади | 17 |
| 1.4. Периферичні розлади | 17 |
| 1.5. Лабораторно-інструментальне прогнозування септичних станів у дітей | 18 |
| РОЗДІЛ 2  КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ | 34 |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих  2.2. Етіологічний фактор | 34  40 |
| 2.3. Інтенсивна терапія | 43 |
| 2.4. Методи дослідження | 44 |
| 2.5. Методи статистичного аналізу | 45 |
| РОЗДІЛ 3 |  |
| КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ СЕПСИСУ | 46 |
| 3.1. Діагностична цінність клінічних ознак для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей | 46 |
| 3.2. Дослідження критеріїв запалення у дітей з синдромом системної запальної відповіді та сепсисом | 49 |
| РОЗДІЛ 4  ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ  4.1. Діагностична цінність біохімічного маркеру С-реактивного протеїну для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей | 53  53 |
| 4.1.1. Діагностична цінність для диференціальної діагностики сепсису та синдрому системної запальної відповіді | 53 |
| 4.1.2.Діагностична цінність для визначення перебігу сепсису із дисфункцією органів | 55 |
| 4.1.3. Діагностична цінність для прогнозування перебігу сепсису із дисфункцією органів | 56 |
| 4.2. Діагностична цінність біохімічного маркеру прокальцитонін для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей | 59 |
| 4.2.1. Діагностична цінність для диференціальної діагностики сепсису та синдрому системної запальної відповіді | 59 |
| 4.2.2. Діагностична цінність для визначення перебігу сепсису із дисфункцією органів | 62 |
| 4.2.3. Діагностична цінність для прогнозування перебігу сепсису із дисфункцією органів | 63 |
| 4.2.4. Ефективність прокальцитонін – орієнтованої антибактеріальної терапії | 64 |
| 4.3. Діагностична цінність протеїну S 100 для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей | 68 |
| 4.3.1. Діагностична цінність для диференціальної діагностики сепсису та синдрому системної запальної відповіді | 68 |
| 4.3.2. Діагностична цінність для визначення перебігу сепсису із дисфункцією органів | 71 |
| 4.3.3. Діагностична цінність для прогнозування перебігу сепсису із дисфункцією органів | 73 |
| РОЗДІЛ 5  ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІТИННОЇ ІМУНОГРАМИ  5.1. Діагностична цінність імунограми для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей | 75  75 |
| 5.1.1. Стан клітинного імунітету у дітей з синдромом системної запальної відповіді, сепсисом, синдромом поліорганної недостатності. Результати кластерного та факторного аналізу  5.1.2. Вплив внутрішньовенного імуноглобуліну на показники клітинного імунітету та клінічні наслідки у дітей із сепсисом | 75  87 |
| РОЗДІЛ 6  ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ  6.1. Діагностична цінність IL-2, IL-6, IL-8, TNFα для діагностики сепсису та його ускладнень у дітей | 92  92 |
| 6.1.1. Діагностична цінність для диференціальної діагностики сепсису та синдрому системної запальної відповіді | 92 |
| 6.1.2. Діагностична цінність для визначення перебігу сепсису із дисфункцією органів | 100 |
| 6.1.3. Багатопараметричний аналіз концентрації медіаторів запалення | 105 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ | 109 |
| ВИСНОВКИ | 128 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 131 |
| 1. СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 132 |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК ТА СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АТд – артеріальний тиск діастолічний

АТс – артеріальний тиск систолічний

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ЕТ – ендотоксикоз

ЗБ – загальний білок

ЗБн – загальний білірубін

ІЗПСО – індекс загального периферичного судинного опору

ІТ – інтенсивна терапія

КОС – кислотно-основний стан

КФК-МВ – МВ-ізоформа креатинфосфокінази

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

НПб – непрямий білірубін

ОЦК – об’єм циркулюючої крові

ПБн – прямий білірубін

ПТІ – протромбіновий індекс

ПТЧ – протромбіновий час

РФМК – розчинні фібринмономерні комплекси

С – сепсис

САТ – середній артеріальний тиск

СПОН – синдром поліорганної недостатності

СРП – С-реактивний протеїн

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді

СШ – септичний шок

ТБД – трахео-бронхіальне дерево

ТС – тяжкий сепсис

ТЧ – тромбіновий час

ФВ – фракція викиду

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЦНС – центральна нервова система

ЧД – частота дихання

ЧЗК – час згортання крові

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легень

АCCP - Американський коледж клінічної фармації

ATS – Американське торокальне суспільство

BB – буферні основи

BE – дефіцит (надлишок) основ

CaO2 – вміст кисню в артеріальній крові

Cl- – хлориди

CO2 – вуглекислий газ

Cub – Rea Database – реанімаційна база даних

ESICM – Європейське товариство інтенсивної медицини та догляду

Нb – гемоглобін

HCO3- - гідрокарбонат

Ht – гематокрит

iCa++ – іонізований кальцій

FiO2 – фракція кисню, що вдихається

IL – 2 – інтерлейлін – 2

IL – 6 – інтерлейкін – 6

IL – 8 – інтерлейкін - 8

K+ – калій

Na+ – натрій

NaCl – хлорид натрію

NO – оксид азоту

РаCO2 – парціальний тиск вуглекислого газу

pаО2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові

PaO2/FiO2 – коефіцієнт оксигенації

pCO2 – парціальний тиск вуглекислого газу

pO2 – парціальний тиск кисню

PvO2 – парціальний тиск кисню в центральній венозній крові

PEEP – тиск на видиху

Pin – тиск на вдиху

PIP – позитивний тиск вдиху

pH – зворотний десятинний логарифм концентрації іонів водню

PvO2 – парціальний тиск кисню у змішаній венозній крові

S - 100 – протеїн S - 100

SaO2 – насичення киснем крові

ScvO2 – насичення киснем центральної венозної крові

SOFA – шкала поліорганної недостатності

SpO2 – насичення крові киснем (пульсоксиметрічне)

SIRS – синдром системної запальної відповіді

SCCM – суспільство реаніматологів

TNFα - тумор некротичний фактор альфа

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Проблема лікування хворих, де основним причинним фактором розвитку і прогресуванням захворювання є сепсис (С) та синдром поліорганної недостатності (СПОН), і на сьогодні залишається однією з самих важких як в аспекті правильного розуміння питання патогенезу, так і пріоритетного вибору раціональної програми діагностики і лікування. Сепсис входить до переліку 10 головних причин летального кінця у дітей у віці від 0 до 14 років [179]. При цьому частота тяжкого сепсису збільшилася за останні 10 років і це призвело до зростання ймовірності різних його ускладнень, не зважаючи на загальне зменшення летальності при сепсисі [181]. Саме тому пошук ранніх діагностичних критеріїв сепсису та оцінки ступеню його важкості є актуальним.

У більшості випадків сепсис є ускладненням різних захворювань і не має специфічних патогномонічних клінічних симптомів. За сучасними уявленнями, сепсис є результатом неконтрольованої системної запальної відповіді, викликаної будь-яким інфекційним збудником. Системна відповідь на інфекцію, за даними досліджень В. І. Снісаря (2015) – це результат дисбалансу у взаємодії про- і протизапальної реакції організму, ініційований ендо- і екзотоксинами мікроорганізмів і медіаторами, які утворюються в області пошкодження тканини. В світі проводиться маштабна розробка і вдосконалення методів хірургічної корекції пацієнтів, які в подальшому отримують лікування і перебування у відділеннях інтенсивної терапії і частіше за інших пацієнтів стикаються з інфекцією різної етіології, основний контингент таких хворих гине внаслідок прогресуючого ендотоксикозу і розвитку системних полі­органних порушень [180]. Перевага симптомів недостатності однієї з систем може створювати ілюзію мононедостатності з нібито наступним залученням у патологічний процес інших систем організму. В дійсності всі системи пошкод­жуються при критичному стані практично одночасно. І розуміння та прогно­зування розвитку СПОН має бути підґрунттям для побудови моделей виперед­жувальної інтенсивної терапії, яка спрямована не лише на корекцію тих розладів, що вже розвинулись, але й на запобігання органної дисфункції.

Важливі в патогенезі СПОН медіатори агресії. У клінічній практиці основним маркером залучення імунореактивної системи є непрямі і прямі ознаки. До непрямих ознак відносяться: визначення кількості і якості лейкоцитів, оцінка стану гемодинаміки та тканинної оксигенації.Загальновідомі методи діагностики не завжди дозволяють своєчасно констатувати неефективність інтен­сивної терапії та подальше прогресування тяжкості стану пацієнта. Тому використання прямих ознак із визначення біомаркерів пошкодження в якості ранніх ознак прогресування тяжкості стану хворого дозволяють ефективно проводити зміни в терапії пацієнтів.

Таким чином, подальше лікування повинно базуватися на організації ефективного моніторингу замісної терапії органної недостатності, забезпечення пластичних і енергетичних потреб, профілактиці та лікуванню внутрішньо­лікарняних інфекцій, використання сучасних алгоритмів респіраторної під­тримки та ранньої реабілітації пацієнтів в умовах відділення інтенсивної терапії, що співпадає з рекомендаціями М. А. Георгіянц та співавторів (2010).

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисерта­ційна робота є частиною комплексної наукової теми Національної медичної академії після­дипломної освіти імені П. Л. Шупика «Анестезія та інтенсивна терапія при критичних станах у дітей у віковому аспекті» (номер держреєст­рації № РК 01113U002845), «Профілактика та лікування ускладнень анесте­зії та інтенсивної терапії у дітей» (номер держреєстрації № РК 0116U002037).

**Мета дослідження:** покращити результати лікування дітей з сепсисом шляхом підвищення ефективності ранньої діагностики органної недостатності.

**Задачі** дослідження.

1. Визначити ефективність традиційних діагностичних ознак сепсису рекомендованих Міжнародною погоджувальною конференцією для прогнозу­вання перебігу та розвитку ускладнень, для дітей і новонароджених.
2. Вивчити діагностичну цінність кількісного показника С-реактивного протеїну (С-РП) під час інтенсивної терапії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), сепсису, тяжкого сепсису (ТС) та септичного шоку (СШ).
3. Охарактеризувати роль прокальцитоніну при наданні допомоги дітям із ССЗВ, сепсисом та тяжким варіантом його перебігу.
4. З’ясувати можливість визначення прозапальних медіаторів – інтер­лейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), фактору некрозу пухлини (TNF-α) – для оптимізації інтенсивної терапії дітям із сепсисом.
5. Визначити необхідність оцінки стану клітинного імунітету та зареєст­рувати параметри, що підлягають оцінки під час забезпечення інтенсивної терапії дітям із сепсисом. З’ясувати вплив на ці параметри і клінічний стан дитини препаратів імуноглобулінів для внутрішньовенного введення.
6. Проаналізувати ефективність використання, для оцінки стану дитини із сепсисом та його ускладненнями, протеїну S-100.
7. Запропонувати алгоритм використання біомаркерів під час інтенсивної терапії сепсису у дітей.

**Об’єкт дослідження:** септичні стани у дітей.

**Предмет дослідження:** виявлення серед дітей з ознаками ССЗВ пацієнтів з сепсисом та ранньою симптоматикою органної недостатності як головного чинника несприятливого прогнозу.

**Методи дослідження:** клінічні, інструментальні, біохімічні, імунофер­ментні, бак­теріологічні, вірусологічні, статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Деталізована діагностична цінність ознак ССЗВ, сепсису, ТС та СШ рекомендованих Міжнародною погоджувальною конференцію для дітей і новонароджених.

Вперше отримали подальший розвиток уяви про ефективність для діаг­ностики сепсису та його ускладнень кількісного визначення С-РП. При цьому визначили чутливість та специфічність тесту для диференційної діагностики ССЗВ, сепсису, тяжкого сепсису, запропонований варіант «відносної норми» для верифікації сепсису із охарактеризо­ваною чутливістю та специфічністю.

Запропонована діагностична цінність прокальцитоніну при ССЗВ, сеп­сису та тяжкому сепсисі у дітей. Визначений показник «відносної норми» для диференці­альної діагностики ССЗВ, сепсису та тяжкого сепсису, проаналізо­вана чутливість та специфічність. Зафіксовано ефективне використання алго­ритму прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії та дана оцінка його застосуванню.

Отримали подальший розвиток уявлення про роль прозапальних медіа­торів при сепсисі у дітей. Обґрунтовано концентрації певних медіаторів запалення, які характерні для розвитку тяжкого сепсису і високої ймовірності прогресування поліорганної недостатності.

Уточнена роль клітинного імунітету в прогресуванні септичних усклад­нень у дітей. Конкретизовані показники, які підлягають моніторингу, а також обґрунтовані критичні значення певних імунологічних параметрів. Уточнений вплив препаратів імуноглобулінів для внутрішньовенного введення на показ­ники клітинного імунітету та клінічні наслідки захворювання.

Вперше досліджена цінність протеїну S-100 для діагностики ССЗВ, сепсису, тяжкого сепсису.

Охарактеризований алгоритм використання досліджених біомаркерів для детального аналізу стану дитини із ССЗВ і сепсисом. Довели клінічну ефектив­ність на прикладі використання прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Доведено, що діагнос­тична цінність певних біомаркерів для виявлення ускладнень при сепсисі у дітей залежно від важкості перебігу вища за клінічні та лабораторні ознаки, запропо­новані Міжна­родною узгоджувальною комісією. Для С-РП, прокальці­тоніну визначені певні реперні рівні, які підвищують їх значимість для діагнос­тики сепсису та його ускладнень; охарактеризована їх чутли­вість та специфічність.

Запропонований алгоритм прокальцітонін-орієнтованої антибактеріальної терапії. Доведено, що його впровадження в клінічну структуру приводить до зменшення летальності у дітей із сепсисом в критичному стані на 3,8 %.

Визначені певні медіатори запалення та їх рівні в крові, що характерні для ускладненого перебігу сепсису у дітей.

Науковообґрунтовані показники клітинного імунітету, що дозволяють діагносту­вати імунопараліч при сепсисі у дітей, запропоновані їх конкретні цифрові параметри, які необхідно враховувати під час інтенсивної терапії.

Зафіксовані діагностичні значення протеїну S-100 для прогнозування розвитку ускладнень сепсису у дітей.

**Впровадження.** Результати дисертаційного дослідження впроваджено до прак­тичної роботи у відділеннях анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, токсико­логії, реанімації та інтенсивної терапії новонароджених Націо­нальної дитячої спеціа­лізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Акт впровадження № 11 від 23 березеня 2013 р. «Моніторинг прокальцитонінового тесту для визначення ефективності антибактері­альної терапії». Київська міська клінічна лікарня № 6. Акт впровадження № 3 від 8 квітня 2016 р. «Використання прокальцитоніну в післяопераційному періоді». Отримані нами дані свідчать про ефективне застосування ранніх методів діагностики у пацієнтів цих від­ділень.

**Особистий внесок здобувача.** У співпраці з працівниками Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та кафедри дитячої анестезіо­логії та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика з 2011 по 2015 роки автор брав активну участь у клінічному обстеженні та лікуванні 264 хворих, що знаходились у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Особисто вивчав дані вітчизняної та іноземної літератури, провів патентно-ліцензійний пошук, сумісно із науковим керівником, д.мед.н., професором А. В. Біляєвим, визначив мету і задачі дослідження, приймав участь у проведенні досліджень маркерів запалення та клітинної імунограми; було впроваджено у практику алгоритм використання досліджених біомаркерів та ви­користано прокальцитонін-орієн­товану антибакте­ріальну терапію. Автор самостійно опрацював отримані дані, провів статистичні розрахунки, вивчив та проаналізував результати лікування.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені на засіданнях ІV Британсько-Українського симпозіуму (Київ, 2012), ХІХ наукової кон­ференції студентів та молодих вчених (Київ, 2012), Міжнарод­ної наукової конференції студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та прак­тичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012), Восьмой ежегодной Московской конференции «Гнойно-септические заболевания у детей» (Москва, 2012), науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини невідкладних станів» (Київ, 2013), VI Національному конгресі анестезіологів України (Львів, 2013), Міжнародної наукової конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (Київ, 2015).

Апробація дисертації відбулась на спільному засіданні кафедр НМАПО імені П. Л. Шупика – дитячої анестезіології та інтенсивної терапії; анестезіо­логії та інтен­сивної терапії; гінекології, акушерства та репродуктології; педіатрії № 2; дитячої хірургії; лікарів Київської дитячої клінічної лікарні № 1; НДСЛ «ОХМАТДИТ» 10.11.2015 р.

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано   
14 нау­кових робіт, у тому числі 8 одноосібних – у профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 6 – у збірках наукових праць, матеріалах конференцій, симпозіумів, з’їздів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації на підставі комплексних досліджень зроблено теоретичне узагаль­нення та наведено практичне вирішення актуальної задачі в галузі медицини – вдосконалення інтенсивної терапії та підвищення її ефективності під час надання допомоги дітям із сепсисом. Вони базуються на розширенні традиційної практики до­слідження пацієнтів із сепсисом за рахунок втілення кількісного визначення С-ре­актив­ного протеїну (С-РП), прокальцитоніну, прозапальних медіаторів, показників клітин­ного імунітету, протеїну S-100 та використання науково обґрунтованих реперних позицій прийняття рішення, що дозволяє раніше виявити тяжкий сепсис і прийняти відповідне терапевтичне рішення.

1. У дітей із сепсисом максимальні значення показників оцінки клінічної ситуації, рекомендованих Міжнародним узгоджувальним документом, статистично недосто­вірно (р>0,05) більші порівняно із хворими на синдром системної запальної відповіді (ССЗВ). У дітей із тяжким сепсисом збільшена частота виявлення дисфункції органів і систем. Проте дисфункція органів і систем можлива при ССЗВ. Це, а також потреба у більш динамічних відповідно до перебігу сепсису показників, вимагає пошуку та адаптації для інтенсивної терапії в педіатрії інших маркерів септичного процесу.

2. Концентрація С-РП у дітей із сепсисом в середньому складає 46,89±1,5 мг/л, ССЗВ – 31,08±2,1 мг/л (р<0,05). Чутливість та специфічність збільшення рівня С-РП для встановлення діагнозу сепсису у дітей складає відповідно 78,7 % и 57,4 %. Визнання «діагностичної норми» С-РП 45 мг/л дозволяє підвищити специфічність визначення сепсису до 66,4 % за рахунок зменшення чутливості. Діагностична цінність С-РП, для визначення тяжкого сепсису з формуванням дисфункції органів і систем, незадовільна: для таких хворих характерний показник 58 мг/л із чутливістю 42,3 %, специфічністю 57,6 %, що статистично не відрізнялись від значень ССЗВ та сепсису.

3. Для дітей із сепсисом характерна концентрація прокальцитоніну в крові 13,49±1,5 нг/мл, тоді як ССЗВ – 6,89±2,1 нг/мл (р<0,05). Діагностична цінність підви­щення рівня прокальцитоніну для встановлення діагнозу сепсису не суттєво відріз­няється від С-РП: чутливість становить 79,4 %, специфічність – 55,5 %. Збільшення «відносної норми» прокальционіну до 13 нг/мл дозволяє підвищити специфічність діагностики сепсису до 82,8 % за рахунок зменшення чутливості до 17,1 %. Визна­чення абсолютного значення прокальцитоніну неефективне для діагностики тяжкого перебігу сепсису: для таких пацієнтів характерним є рівень 12,8 нг/мл із чутливістю 23,9 % і специфічністю 76 %. Для визначення ускладненого перебігу сепсису і, нав­паки, позитивної динаміки захворювання необхідно використання запропонованого алгоритму прокальцитонін-орієнтованої антибакте­ріальної терапії, який базується на визначенні рівня прокальцитоніну у часі.

4. Діагностична цінність визначення прозапальних медіаторів – інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), фактору некрозу пухлини (TNFα) для диференціальної діагностики сепсису і ССЗВ недостатня. Збільшення IL-2 понад 105 і IL-8 – 180 пг/мл характерне для пацієнтів із тяжким сепсисом, а одночасне перевищення рівня 200 і 500 пг/мл відповідно передбачає ви­никнення СПОН з подальшим летальним наслідком. Бурхливе зростання медіаторів запалення, ймовірно, призводить до виникнення імунопараліча.

5. Для моніторингу стану дитини із сепсисом необхідні певні показники клітин­ного імунітету: кількість лейкоцитів, кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідно­шення CD4/CD8. Лейкоцитоз із нормальною кількістю В- та Т-лімфоцитів є ознакою більш сприятливого перебігу захворювання, особливо у разі перевищення співвідно­шення CD4/CD8 нормального значення 1,9 одиниць. Відсутність лейко­цитозу на фоні зменшення кількості В-лімфоцитів нижче 0,5∙109/л із супутньою прогресуючим скороченням Т-хелперів орієнтовно менше за 1,0∙109/л і співвідно­шення CD4/CD8 нижче 1,5 є ознакою відсутності адекватної відповіді адаптивного імунітету та ймовірності несприятливого перебігу сепсису.

6. Застосування препаратів імуноглобулінів для внутрішньовенного введення у дітей із сепсисом суттєво не впливає на показники клітинного імунітету і летальний наслідок захворювання. Проте такий терапевтичний крок супроводжується тенден­цією (р>0,05) до зменшення летального наслідку на 9,3 %.

7. Діагностична цінність протеїну S-100 у дітей з сепсисом недостатня. Концент­рація біомаркеру при сепсисі у порівнянні із ССЗВ в середньому підвищується з 0,25±0,01 мкг/л до 0,55±0,01 мкг/л (р>0,05), цьому відповідає чутливість 82,8 %, специфічність 17,1 %. При ТС рівень протеїну збільшується надалі до 0,9±0,01 мкг/л (р>0,05). В той же час зареєстроване збільшення рівня протеїну S-100 при зростанні ступеня тяжкості стану дитини підкреслює паралельне прогресування порушень нерво­вої системи і є біохімічним підтвердженням розвитку у дітей септичної енцефалопатії.

8. Для деталізації варіанту перебігу сепсису та прогнозування ймовірності летального наслідку доцільно визначити рівень IL-2 і IL-8, а з метою виділення пацієнтів із імунопаралічем – показники клітинного імунітету: кількість В-лімфо­цитів, Т-хелперів, співвідношення CD4/CD8, пацієнтів із ризиком виникнення енце­фалопатії – протеїну S-100. При цьому, лише за рахунок застосування прокальци­тонін-оріентованої антибактеріальної терапії на фоні науково обґрунтованої інтен­сивної терапії сепсису можна зменшити летальність на 3,8 %.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Доведено, що при використанні клінічних та лабораторних ознак, запропоно­ваних Міжнародною узгоджувальною комісією у дітей із ССЗВ, сепсисом та ТС, запізнюється в часі, що збільшує прогресування запального процесу і подальшому розвитку дисфункції органів і систем. Це, потребує використання інших маркерів септичного процесу.

2. Для диференційної діагностики слід орієнтуватися на значення С-РП   
у дітей із сепсисом 47 мг/л, а з ССЗВ – 31 мг/л.

3. Концентрація прокальцитоніну у дітей із сепсисом становить 13,49 нг/мл, тоді як ССЗВ – 6,89 нг/мл. Діагностична цінність підвищення рівня прокальцитоніну для встановлення діагнозу сепсис не суттєво відрізняється від С-РП: чутливість і специ­фічність майже ідентична. Але прокальцитонін більш довше знаходиться в крові пацієнта, а ніж С-РП. Проте С-РП більш доступніший і простіший в використанні.

4. При моніторингу стану дитини із сепсисом необхідні певні показники клітин­ного імунітету: кількість лейкоцитів, кількість В-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідно­шення CD4/CD8, це дає вчасно визначити наявність імунної поломки і вчасно змінити курс інтенсивної терапії.

5. Потрібно продовжувати роботу з застосування імуноглобулінів для внут­рішньовенного введення у дітей із сепсисом так як, використання супроводжується тенденцією до зменшення летального наслідку на 9,3 %.

6. Визначена діагностична цінність протеїну S-100 при прогресуванні порушень нервової системи є біохімічним підтвердженням розвитку у дітей септичної енцефа­лопатії.

7. Використання алгоритму прокальцітонін-орієнтованої антибактеріа­льної тера­пії у дітей із сепсисом приводить до зменшення летальності на   
3,8 %.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Завада Н.В. Хирургический сепсис / Н.В. Завада, Ю.М. Гаин,   
   С.А. Алексеев. – Минск: Новое знание, 2003. – 237 с.
2. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция совре­мен­ной иммунотерапии / В.К. Козлов .– С-Пб.: Диалект, 2006. – 304 с.
3. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии / Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. [и др.]. – Петрозаводск: ИнтелТек., 2004. – 291 с.
4. Сепсисология с основами инфекционной патологии / В.Г. Бочо­ришвили, Т.В. Бочоришвили, А.А. Бохуа [и др.]. – Тбилиси: Мицниереба., 1988. – 806 с.
5. Bone R.C. The ACCR-SCCM Consensus Conferens on Sepsis and Organ Failure. / R.C. Bone, W.J. Sibbald, C.L. Sprung // Chest. – 1992. – № 6. – Р. 1481-1483.
6. Мальцева Л.А. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интен­сивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. – Днепро­петровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 160 с.
7. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М.: Издатель Мокеев, 2001. – 369 с.
8. Goldstein B. International pediatric consensus conferece: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. / B.Goldstein, B.Giroir, A.Randolph // Pediatric Crit Care Med. – 2005. – № 6. – P. 2-8.
9. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis / Simon L., Gauvin F., Amre D.K. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 206-217.
10. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000./ [Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M.] // New Engl. Journal of Med. – 2003. – № 16. – P. 1546-1554.
11. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care./ D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicer [et al.]. // Crit. Care. Med. – 2001. – № 7. – P. 1303-1310.
12. Bridges E. Cardiovascular Aspects of Septic Shock. / E. Bridges,   
    M.S. Dukes // Critical Care Nurse. – 2005. – Vol. 25. – P. 14-40.
13. Le Gall J.R. Epidemiology of infection and sepsis in intensive care unit patients. / J.R.Le Gall, C.Alberty, C. Brun Buisson // Bull. Acad. Natl. Med. – 2004. – № 7. – P. 1115-1125.
14. Current Epidemiology of Septic Shock / D. Annane, P. Aegerter, M. Jars-Guincestre [et al.] //American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 168. – P. 165-172.
15. EPISEPSIS: a reappraisal of epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units / C. Brun-Buisson, P. Meshaka, P. Pinton [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – № 4. – P. 580-588.
16. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland / Padkin A., Goldfrad C., Brady A.   
    [et al.]. // Crit. Care. Med. – 2003. – № 9. – P. 1303-1310.
17. Harrison D.A. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of high quality clinical database, the ICNARC case mix programme database / D.A. Harrison, C.A. Welch, J.M. Eddlestone // Crit. Care. – 2006. – №2. – P. 49-58.
18. Epidemiology of sepsis in Germany: results from prospective multicenter study / C.Engel, Brunkhorst F.M., Bone H-G. [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. –№ 4. – P. 606-618.
19. Brasilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)./ Silva E., Pedro Mde A., Sogayar A.C. [et al.] // Crit. Care. – 2004. – №4. – P. 251-260.
20. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units./ A.M. Sogayar, F.R. Machado, A. Rea-Neto [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2008. – № 5. – P. 425-434.
21. The outcome of patients with sepsis and septic shock presenting to emergency departments in Australia and New Zealand / ARISE; ANZICS APD Management Committee // Crit. Care Resusc. – 2007. – № 1. – P. 8-18.
22. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward / A.Esteban, F.Frutos-Vivar, N.Ferguson [et al.] // Crit. Care. Med. – 2007. – № 5. – P. 1284-1289.
23. Záhorec R. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovac Republic / R. Záhorec, J. Firment, J. Straková // Infection. – 2005. – № 3. –   
    P. 122-128.
24. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy / V.Degoricija, M.Sharma, A.Legac [et al.] // Croat. Med J. – 2006. – № 3. – P. 385-397.
25. Incidece, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study / S. Karlsson, M. Varpula, E. Ruokonen [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – № 3. – P. 435-443.
26. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States./ Watson R.S., Carcillo J.A., Linde-Zwirble W.T. [et al.] // Am. J. of Resp. and Critical Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 695-701.
27. Schexnayder S.M. Pediatric Septic Shock / S.M. Schexnayder // Pediatrics in Review. – 1999. – Vol. 20. – P. 303-308.
28. Крамарєв С.О. Оцінка емпіричної антибіотикотерапії гнійних менін­гітів у дітей / С.О. Крамарєв, В.В. Євтушенко, О.О. Волошина // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації Інфекціоністів України "Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби". – Харьков. 2001 – С. 87-89.
29. Saez-Llorens X. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management / X. Saez-Llorens //   
    J. Pediatr. – 1993. – № 123. – P. 497-508.
30. Prolux F. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfanction syndrome in children / F.Prolux // Chest. – 1996. – № 109. – P.1033-1037.
31. Leclerc F. Cumulative influence of organ dysfunction and septic state on mortality of critically ill children / F. Leclerc, S. Leteurtre, A. Duhamel // Am. J. of Resp. and Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 348-353.
32. Carcillo J.A. Task Forse Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock / J.A. Carcillo, A.I. Filelds // Crit. Care. Med. – 2002/ – Vol. 30 – P. 1356-1378.
33. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure / Kutko M.C., Calarco M.P., Flaherty M.B. [et al.] // Pediatric Crit. Care Med. – 2003. – № 4. – P.333-337.
34. Folafoluwa O. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis / O. Folafoluwa // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – P. 487-494.
35. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom – the results of Paediatric Intensive Care Society sepsis audit / Inwald D.P., Tasker R., Peters M.J. [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2009. – № 1. – P. 168-176.
36. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey./ Wolfler A., Silvani P., Musicco M. [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – № 9. – P. 1690-1697.
37. Menif K. Mortality rates in pediatric septic shock subordinate to community infection: About 70 cases / Menif K., Khaldi A., Bouziri A. [et al.] // Med. Mal. Infect. – 2008 – № 2. – P. 169-172.
38. Избранные вопросы терапии инфекционных болезней / Под. ред.   
    Ю.В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2005. – 890 с.
39. Watson R.S. Scope and epidemiology of pediatric sepsis / S. Watson,   
    J. Carcillo // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005 – № 6 (Suppl). – Р. 3-6.
40. Brilli R.J. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future / Richard Brilli, Brahm Goldstein // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005 – № 6 (Suppl). – Р. 6-8.
41. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock / Van Amersfoort E., Van Berkel J.C., Kuiper J. // Clin. Microbiol. Reviews. – 2003. – № 3. – Р. 379-414.
42. Белобородов В.Б. Актуальные вопросы патогенеза и лечения сепсиса / В.Б.Белобородов // Клин. антибиотикотерапия. – 2000. – № 5/6(7). – С. 16-22.
43. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. – М.: Бином, 2008. – 240 с.
44. Киров М.Ю. Острое повреждение легких при сепсисе: патогенез и интенсивная терапия / Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2004. – 96 с.
45. Russell J.A. Management of sepsis / J.A. Russell // The New England J. of Med. – 2006. – №16. – P.1699-1714.
46. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лече­ние / Под. ред. Б.Р. Гельфанда, В.С. Савельева. – М.: Медицинское информа­ционное агентство, 2010. – 352 с/
47. Textbook of Pediatric Intensive Care / ed. M.C. Rogers. – Baltimore.: Williams and Wilkins. 2008. – 188 p.
48. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности діагностики / В.И. Черний, А.Н. Несторенко // Лікарю-практику. – 2007. – № 3. – С. 3-20.
49. Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. Hotchkiss, I. Karl // The New England J. of Med. – 2003. – № 2. – P.138-150.
50. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock / J.A. Carcillo, A. Davis, A. Zaritsky [et al.] // JAMA. – 1991. – Vol. 266 – P.1242-1245.
51. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei [et al.] // Pediatrics. – 1998. – Vol. 102. – Р. 102-119.
52. Современная неотложная помощь при критических состояниях у детей. Руководство. Пер. с англ. / Под ред. К. Макуэйя-Джонса, Э. Молинеукс, Б. Филлипс, С. Витески/ – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 464 с.
53. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur [et al.] // Crit. Care. Med. – 2004. –№ 8. – P. 858-873.
54. Khilnani P. Recent advances in sepsis and septic shock / P. Khilnani,   
    S. Deopujari, J. Carcillo // Indian J. of Ped. – 2008. – № 8. – P. 821-830.
55. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications / S. Price, P.B. Anning, J.A. Mitchell [et al.] // European Heart Journal. – 1999. – Vol. 20. – P. 715-724.
56. Zhang Z. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review // Anesth. Intensive Care. – 2011. – V. 39. – P. 854-861.
57. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children pre­senting with fever without source: a systematic review and meta-analysis / Yo C.-H., Hsieh P.-S., Lee S.-H. [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 20. – P. 591-600.
58. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis / Simon L., Gauvin F., Amre D.K. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 206-217.
59. Favory R. Bench-to-bedside review: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients / R. Favory, R. Neviere // Crit. Care. 2006. – № 4. – P. 224-230.
60. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock / N.J. Mehta, I.A. Khan, V. Gupta [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2004. – № 1. – P. 13-17.
61. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / [Tang B.M., Eslick G.D., Craig A.S.,   
    McLean A.S.] // Lancet Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7. – P. 210-217.
62. Serum level of cardiac troponin I in pediatric patients with sepsis or septic shock / N.S. Oliveira, V.R. Silva, J.S. Castello [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2008. – № 9. – P. 414-417.
63. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / [Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schattmann P.] // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. – P. 426-435.
64. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care / Thompson M., Van den Bruel A., Verbakel J. [et al.] // Health Technol. Assess. – 2012. – Vol. 16. – P. 3-100.
65. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis /   
    Yo C.H., Hsieh P.S., Lee S.H. [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 60. – P. 591-600.
66. Agarwal R. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review / Agarwal R., Schwartz D.N. // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53. – P. 379-387.
67. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin- guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients / Matthaiou D.K., Ntani G., Kontogiorgi M. [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38. – P. 940-949.
68. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation / [Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C, Muscedere J.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 1792-1799.
69. Procalcitonin- guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Kopterides P., Siempos I.I., Tsangaris I. [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. 2229-2241.
70. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis / Soni N.J., Samson D.J., Galaydick J.L. [et al.] // J. Hosp. Med. – 2013. – Vol. 8. – P. 530-540.
71. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis? / Kojic D., Siegler B.H., Uhle F. [et al.] // World. J. Exp. Med. – 2015. – Vol. 20. – P. 50-63.
72. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry / Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M. [et al.] // J. Neurol. Sci. – 1999. – Vol. 170. – P. 32-35.
73. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants / Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R. [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. –P. 131-136.
74. Elevated serum S100B level indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke / Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F. [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 2491-2495.
75. Гесс Д.Р. Искусственная вентиляция легких / Д.Р.Гесс, Р.М.Кочмарек – М.: СПб.: БИНОМ, «Диалект», 2009. – 432 с.
76. Minor head trauma in soccer and serum levels of S100B / Straume-Naesheim T.M., Andersen T.E., Jochum M. [et al.] // Neurosurgery. – 2008. – Vol. 62. – P. 1297-1305.
77. Chelazzi C. Sepsis associated encephalopathy / Chelazzi C., Gonsales G., De Gaudio A.R. // Current Anaesth. Crit Care. – 2008. – Vol. 18. – P. 15-21.
78. TLR4 influences the humoral and cellular immune response during polimicrobial sepsis / Gosemann J.H., van Griensven M., Barkhausen T. [et al.] // Injury. – 2010. – Vol. 41. – P. 1060-1067.
79. Sepsis–induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans / Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E.   
    [et al.] // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 6952-6963.
80. Change in stroke volume in response to fluid challenge: assessment using esophageal Doppler / M. Roeck, S.M. Jakob, T. Boehlen [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 1729-1735.
81. Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? / Antoine Vieillard-Baron, C. Charrone, K. Chergui [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 1106-1107.
82. Marshall J.C. The immune system in criticall illness / Marshall J.C., Charbonney E., Gonzalez P.D. // Clin. Chest. Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 605-616.
83. Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – №2. – С.77-80.
84. Дмитренко Н.П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н.П. Дмитренко, Т.О. Кишко, С.Г. Шандречко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – №1-2. – С.137-140.
85. Symeonides S. Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis / R.A. Balk, S. Symeonides // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1999. – № 13. – P. 449-460.
86. Landry D.W. The pathogenesis of vasodilatatory shock / Donald W. Landry, Juan A. Oliver // The New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 354. – P. 588-595.
87. Doughty L.A. / Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure / L.Doughty, S.Kaplan, J.Carcillo // Critical Care Medicine. – 1996. – №7. – P.1137-1143.
88. Carcillo J.A. Nitric oxide production in neonatal and pediatric sepsis. Editorials / J.A. Carcillo // Critical Care Medicine. – 1999 – №6 – P.1063-1065.
89. Plasma nitrite/nitrate and endothelin-1 concentrations in neonatal sepsis / J. Figueras-Aloy[, L. Gómez, J.M. Rodríguez-Miguélez [et al.] //](http://www3.interscience.wiley.com/journal/119924475/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0#c1) Acta Paediatrica. – 2007. – №5. – Р.582 – 587.
90. In vivo arginin production and intravascular nitric oxide synthesis in hypotensive sepsis / Salvador Villaplando, Jayashree Gopal, Ashok Balasubramanyan [et al.] // The Am. J. of Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84. – P. 197-203.
91. Sepsis: An arginin deficiency state? / Yvette C. Luiking, Martijn Poeze, Cornelis H. Dejong [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 166. – P. 98-104.
92. Stechmiller J.K. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma / Joyce K. Stechmiller, Beverly Childress, Tricia Porter // Am. J. of Crit. Care. – 2004. – Vol. 13. – P. 17-23.
93. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosupression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // Lancet Infect. Dis. – 2013. – V. 13. – P. 260-268.
94. Bateman R.M. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide / Ryon M. Bateman, Michael D. Sharpe, Christopher G. Ellis // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7. – P. 359-373.
95. Frazier W.J., Hall M.W. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness // Pediatr. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 55. – P. 647-668.
96. Elberts P. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness – classifyng microcirculatory flow abnormalities in distributive shock / Paul Elbers, Can Ince // Crit. Care. – 2006 – Vol. 10. – P. 221-227.
97. Balestro G.M. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath / G.M. Balestro, M. Legrand, C. Ince // Current Opinion in Anest. – 2009. – Vol. 22. – P. 184-190.
98. Microcirculation impairment and blood pressure in sepsis. Review / S.Kvolik, I.Drenjančević-Perić, I. Takač [et al.] // Med. Glas. – 2009. – № 1. – P. 32-41.
99. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G.R. Bernard, J.L. Vincent, P.F. Laterre [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. Vol. 344. – P. 699-709.
100. Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis: effects of activated protein C and thrombin inhibition / J.N. Hoffman, B. Vollmar, M.W. Laschke Takač [et al.] // Critical Care – 2005. – № 9 (Suppl 4). – P. 33-37.
101. C-reactive protein as an indicatior of sepsis. P. Povoa, E. Almeida, L. Moreira [et al.] // Intensive Care Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 1052-1056.
102. Carrigan S.D. Toward resolving the challengers of sepsis diagnosis /   
     S.D. Carrigan, G. Scott, M. Tabrizian // Clin. Chemistry. – 2004. – Vol. 50. – P. 1301-1314.
103. Score-based immunoglobulin G therapy of patoents with sepsis. The SBITS study / Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. [et al.] // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 2693-2701.
104. The INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1201-1211.
105. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer / Philips R.S., Wade R., Lehrnbecher T. [et al.] // BMC Medicine. – 2012. – Vol. 10. – P. 6.
106. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? / Barbic J., Ivic D., Alkgamis T. [et al.] // Coll. Antropol. – 2013. – Vol. 37. – P. 195-201.
107. Interleukin-6 – a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells / Schlüter B., König B., Bergmann U. [et al.] // J. Trauma. – 1991. – Vol. 31. – P. 1663-1670.
108. Todres J. Critical Care of Infants and Children / J.Todres, J.Fugate – Little, Brown and Company, 1996. – 1034 p.
109. Tibby S.M. Monitoring cardiac function in intensive care / S.M. Tibby, I.A. Murdoch // Arch. Dis. Child. – 2003. – Vol. 88. – P. 46-52.
110. Invasive haemodynamic monitoring / Soni N., Welch J., Colardyn F.   
     [et al.]. – Oxford: Becton Dickinson, 2001. – 53 p.
111. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? / [Lichtenstern C., Brenner T., Bardenheuer H.J., Weigand M.A.] // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 25. – P. 328-336.
112. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab’)2 fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / Panacek E.A., Marshall J.C., Alberston T.E. [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 2173-2182.
113. Leverve X. Lactate: A key metabolite in the intercellular metabolic interplay / X. Leverve, I. Mustafa // Crit. Care. – 2002. – Vol. 6. – P. 284-285.
114. Корячкин В.А. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии / В.А. Корячкин, В.И. Страшнов, В.Н. Чуфаров. – С-ПБ. Медицинское издательство, 2001. – 144 с.
115. Марино П.Л. Интенсивная терапия. Пер. с англ. / П.Л. Марино. – М.: «ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 768 с.
116. Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии / С.С. Костюченко. – Минск, 2008. – 175 с.
117. Дементьева И.И. Клинические аспекты состояния и регуляции кислотно-основного гомеостаза / И.И.Дементьева. – М.: "ЮНИМЕД-пресс", 2002. – 80 с.
118. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficitis in tissue oxygen availability. / D.C. Gore, F.Jahoor, J.M.Hibbert [et al.] // Ann Surg. – 1996. – Vol. 224. – P. 225-229.
119. Marik P.E. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. /P.E. Marik, M. Raghavan // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 748-756.
120. Maric P.E. Monitoring theraputic interventions in critically ill septic patients / P.E. Maric // Nutrition in Clinical Practice. – 2004. – Vol. 19. – P. 423-432.
121. Early lactate clearence is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock / H.D. Nguyen, E.P. Rivers, B.P. Knoblich [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1785-1786.
122. Морган-мл Дж. E. Клиническая анестезиология. Книга 2-я. – Пер. с англ. / Дж.E. Морган-мл., М.С. Михайл. – М.-СПб.: Издательство БИНОМ Невский Диалект. – 2010. – 366 с.
123. Інтенсивна терапія в педіатрії / Басманов С.М., Белебезьєв Г.І.,   
     Бєляєв А.В. [та ін.]. – К.: Медицина, 2008. – 520 с.
124. Педиатрия. Руководство. В 8 книгах. Книга 2. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ. Пер. с англ. / Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. – М.: Медицина, 1991. – 526 с.
125. Александрович Ю.С. Интенсивная терапия инфекционных заболе­ваний у детей / Ю.С. Александрович, В.И.Гордеев, К.В. Пшениснов. – С-Пб.: Элби-СПб, 2010. – 320 с.
126. Курек В.В. Руководство по неотложным состояниям у детей / В.В. Курек, А.Е. Кулагин. – М.: Мед. лит. – 2008. – 464 с.
127. Селбст С.М. Секреты неотложной педиатрии: Пер. с англ. /   
     С.М. Селбст, К. Кронэн. – М.: "МЕДпресс-информ", 2006. – 479 с.
128. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock.   
     A prospective controlled study / C.L. Sprung, P.V. Caralis, E.H. Marcial [et al.] //   
     N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 311. – P. 1137-1143.
129. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in treatment of severe sepsis and septic sock / R.G. Bone, C.J. Fisher, T.P. Clemmer [et al.] //   
     N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 653-658.
130. Bellissant E. Effect of hydrocortisone on phenylephrine-mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock / Е. Bellissant, D.Annane // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000 – № 3. – Р. 293-303.
131. Cooper M.S. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients / M.S.Cooper, P.M. Stewart // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 727-734.
132. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock / D.Annane, E/ Bellissant, P. Bollaert [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – Vol. 1.: CD 002243.
133. Adrenal response in children with septic shock / C.H. Casartelli, P.C. Garsia, R.G. Branco [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 1609-1613.
134. Shapiro N.I.A Вlueprint for a sepsis protocol / N.I. Shapiro, M. Howell, D. Talmor // Acad. Emerg. Med. – 2005. – Vol. 12. – P. 352-359.
135. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and metaanalysis / D.Annane, E/ Bellissant, P. Bollaert [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 480-490.
136. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock / C.L. Sprung, D.Annane, D. Keh [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 111-124.
137. Valoor H.T. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting / H.T. Valoor, S. Singhi, M. Jayashree // Pediatr. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 10. – P. 121-125.
138. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M. Levy, J. Carlet [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 296-327.
139. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines / U. Theilen, L.Wilson, G. Wilson [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P.1367-1370.
140. Cathie K. Drug use in acute meningococcal disease / K.Cathie, M. Levin, S.N. Faust // Archives of Disease in Chilhood. – 2008. – Vol. 93. – P.151-158.
141. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care / G. Van den Berghe // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 1187-1195.
142. Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hot­chkiss, I.E. Karl // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 138-150.
143. Intensive insulin therapy for patientes in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study / D. Vlasselaers, I. Milants, L. Desmet   
     [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 547-556.
144. Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children / K.P. Ulate, G.C.L. Flacao, M.R. Bielefeld [et al.] // Paediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P. 898-904.
145. Brunkhorst F.M. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis / F.M. Brunkhorst // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P.125-139.
146. Wiener R.S. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adaults: a meta-analysis / R.S.Wiener, D.C.Wiener, R.J. Larson // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 933-944.
147. The NICE-SUGAR study investigators / Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1283-1297.
148. Hyperglycemia and insulin therapy in the critically il child / N. Prabhakar, L. Hans, P. Roger [et al.] // Pediatric Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 10. – P. 303-305.
149. Блус Ф. Лечение сепсиса. Освежающий курс лекций (вып. 9) / Ф.Блус, К. Рейнхарт. – Архангельск, 2004. – 195 c.
150. Инфекционные болезни у детей. Пер. с англ. / Под. Ред. Д. Марри. – М.: Практика, 2006. – 928 с.
151. Opal S.M. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis / S.M. Opal // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 55-60.
152. Russell J.A. The current managament of septic shock / J.A.Russell // Minerva Med. – 2008. – Vol. 99. – P. 431-458.
153. Wesley Ely E. Advances in understending of clinical manifestation and therapy of severe sepsis: An update for critical care nurses / E. Wesley Ely,   
     R.M. Kleinpell, R.E. Goyette // Am. J. of Crit. Care. – 2003. – Vol. 12. – P. 120-133.
154. Looney M. Bench-to-bedside review: The role of activated protein C in maintaining endothelial tight junction function and its relationship to organ injury / M. Looney, M. Matthay // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10(6). – P. 239-246.
155. Hospital mortality and resource use in subgroups of the recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) trial / P-F. Laterre, H. Levy, G. Clermont // Crit. Care. – 2004. – Vol. 32. – P. 2207-2218.
156. Интенсивная терапия сепсиса / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко,   
     Е.Б. Гельфанд [и др.]. // СONSILIUM-MEDICUM ПРИЛОЖЕНИЕ. – 2003. – Том 05/№8. – С. 3-10.
157. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department / H.B. Nguyen, S.W. Corbett, K. Menes // Acad. Emerg. Med. – 2005. – Vol. 13. – P. 109-113.
158. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы тера­пии / В.А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2006. – № 1. – С. 2-7.
159. Sennoun N. Hemodynamic effects of activated protein C in septic shock / M Sennoun, O. Desebbe, B. Levy // 2007 Yearbook of intensive care and emergency medicine / ed. J.-L. Vincent. – P. 75-81.
160. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial / S. Nadel, B. Goldstein, M.D. Williams // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 836-843.
161. Cunnington A. New therapies for sepsis / A.Cunnington, S. Nadel // Curr. Top. Med. Chem. – 2008. – Vol. 8. – P. 603-614.
162. Nadel S. RESOLVE-ing sepsis in children – not yet / S. Nadel / [Crit. Care.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Crit%20Care.');) – 2007. – Vol.11. – P. 138.
163. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine/ Darren Thompson, Mark B. Pepys and Steve P. Wood // Stucture.-1999.-Vol. 7 (2).-P.169-177.
164. С-reactive protein: a critical update/ Pepys M.B., Hirschfield G.M.// J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111(12). – P.1805-1812.
165. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus/ Tillett W.S., Francis T. // JEM Home. – 1930. – Vol.52(4). – P.561.
166. Harper’s illustrated biochemistry / [Kennelly P.J., Murray R.F., Rodwell V.W., Botham K.M.] // McGraw-Hill Medical. – 2009. – ISBN 0-07-162591-7.
167. Hanry’s clinical diagnosis and management by laboratory methods/ Pincus M.R., McPherson R.A., Henry J.B. // Saunders Elsevier. – 2007. – ISBN 1-4160-0287-1.
168. Kelley’s Textbook of Rheumatology / Ratey J.J., Noskin G.A., Braun R. [et al.] // Philadelphia: Saunders. – 2008. – Vol. 2. ISBN 1-4160-3285-1.
169. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects / Dandona P.Nix D., Wilson M.F. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 79(6). – P. 1605-1608.
170. Regional localizacion of the interferon-beta 2/B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21/ Ferguson-Smith A.C., Chen Y.F., Newman M.S. [et al.] // Genomics. – 1988. – Vol. 2(3). – P. 203-208.
171. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer’s disease/ Swardfager W., Lanctot K., Rothenburg L. [et al.] // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 68(10). – P. 930-941.
172. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology / Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. // Cell-2001. – Vol. 104(4). – P. 487-501.
173. A meta-analysis of cytokines in major depression / Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. [et al.] // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67(5). – P. 446-457.
174. Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease / Brynskov J., Foegh P., Pedersen G. [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 51(1). – P. 37-43.
175. Cantrell D.A. The interleukin-2 T-cell system: a new cell growth model / D.A. Cantrell, K.A. Smith // Science. – 1984, Jun. – Vol. 22, N 224(4655). – P. 1312-1316.
176. Smith K.A. (May 1988). Interleukin-2: inception, impact and implications / K.A. Smith // Science. – N 240(4856). – P. 1169-1176.
177. Beadling C. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate / early genes / C. Beadling, K.A. Smith // Med. Immunol. – 2002/ – N 1(1). – P. 2.
178. Banks W.A. "Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier / Banks W.A., Kastin A.J., Gutierrez E.G. // Neurosci. Lett. – 1994. – Vol. 179(1-2). – P. 75-78.
179. Deaths: final data for 2010 / Murphy S.L., Xu J., Kochanek K.D. [et al.] // Natl. Vital Stat. Report. – 2013. – Vol. 61. – P. 5-117.
180. Simon R. Finfer Severe Sepsis and Septic Shock / Simon R. Finfer, Jean-Louis Vincent // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 360. – P. 369-840.
181. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database / Ruth A., McCgacken C.E., Fortenberyy J.D.   
     [et al.] // Pediatr. Crit. Care. Med. – 2014. – Vol. 15. – P. 828-838.
182. Samari R.S. Role of biomarkers in sepsis care / Samari R.S., Zingarelli B., Wong H.R. // Shock. – 2013. – Vol. 40. – P. 358-365.
183. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis / Simon L., Gauvin F., Amre D.K. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 206-217.
184. Zhang Z. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review / Zhang Z. // Anesth. Intensive Care. – 2011. – Vol. 39. – P. 854-861.
185. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis /   
     Yo C.-H., Hsieh P.-S., Lee S.-H. [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 20. – P. 591-600.
186. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / [Tang B.M., Eslick G.D., Craig A.S.,   
     McLean A.S.] // Lancet Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7. – P. 210-217.
187. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / [Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schattmann P.] // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. – P. 426-435.
188. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care / Thompson M., Van den Bruel A., Verbakel J. [et al.] // Health Technol. Assess. – 2012. – Vol. 16. – P. 3-100.
189. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis /   
     Yo C.H., Hsieh P.S., Lee S.H. [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 60. – P. 591-600.
190. Agarwal R. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review / Agarwal R., Schwartz D.N. // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53. – P. 379-387.
191. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin- guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients / Matthaiou D.K., Ntani G., Kontogiorgi M. [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38. – P. 940-949.
192. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation / [Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C, Muscedere J.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 1792-1799.
193. Procalcitonin- guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Kopterides P., Siempos I.I., Tsangaris I. [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. 2229-2241.
194. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis / Soni N.J., Samson D.J., Galaydick J.L. [et al.] // J. Hosp. Med. – 2013. – Vol. 8. – P. 530-540.
195. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer / Philips R.S., Wade R., Lehrnbecher T. [et al.] // BMC Medicine. – 2012. – Vol. 10. – P. 6.
196. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? / Barbic J., Ivic D., Alkgamis T. [et al.] // Coll. Antropol. – 2013. – Vol. 37. – P. 195-201.
197. Interleukin-6 – a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells / Schlüter B., König B., Bergmann U. [et al.] // J. Trauma. – 1991. – Vol. 31. – P. 1663-1670.
198. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? / [Lichtenstern C., Brenner T., Bardenheuer H.J., Weigand M.A.] // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 25. – P. 328-336.
199. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab’)2 fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / Panacek E.A., Marshall J.C., Alberston T.E. [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 2173-2182.
200. Sepsis–induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans / Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E.   
     [et al.] // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 6952 – 6963.
201. Marshall J.C. The immune system in criticall illness / Marshall J.C., Charbonney E., Gonzalez P.D. // Clin. Chest. Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 605-616.
202. Hotchkiss R.S. Immunosupression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach / Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. – P. 260-268.
203. Frazier W.J. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness / Frazier W.J., Hall M.W. // Pediatr. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 55. – P. 647-668.
204. Score-based immunoglobulin G therapy of patoents with sepsis.   
     The SBITS study / Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. [et al.] // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 2693-2701.
205. The INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1201-1211.
206. Goldstein B. International pediatric consensus conferece: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / Goldstein B., Giroir B., Randoplh A. // Pediatric Crit Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 2-8.
207. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 / Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39. – P. 165-228.
208. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry / Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M. [et al.] // J. Neurol. Sci. – 1999. – Vol. 170. – P. 32-35.
209. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants / Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R. [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. –P. 131-136.
210. Elevated serum S100B level indicate a higher risk of hemorrhagic trans­formation after thrombolytic therapy in acute stroke / Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F. [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 2491-2495.
211. Minor head trauma in soccer and serum levels of S100B / Straume-Naesheim T.M., Andersen T.E., Jochum M. [et al.] // Neurosurgery. – 2008. – Vol. 62. – P. 1297-1305.
212. Chelazzi C. Sepsis associated encephalopathy / Chelazzi C., Gonsales G., De Gaudio A.R. // Current Anaesth. Crit Care. – 2008. – Vol. 18. – P. 15-21.
213. Клинический случай тяжелого сепсиса вызванного полимикробной ассоциацией / Георгіянц М.А., І.Ю. Одинець [та ін.] // Здоров’я України. – 2010. – № 5. – С. 3.
214. Снісарь В.І. Проблема сепсиса у детей / В.І. Снісарь // Здоров’я України. – 2015. – № 3. – С. 2.