



УДК 616-02 : 616-092

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2026.1.\(71\).72-78](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2026.1.(71).72-78)

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСУ ЯК СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Жованик Н. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6689-800X>)

Дербак М. А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>),

Храмцова І. О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5603-5515>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра факультетської терапії, медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Виникнення сепсису зумовлене проникненням патогенних мікроорганізмів у кровотік, що призводить до розвитку системного запалення, а саме – синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ).

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел із питань вивчення етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні сепсису.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні септичного процесу в таких базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Результати досліджень. Згідно з проведеним аналізом літературних джерел, встановлено, що синдром системної запальної відповіді – це універсальна, неспецифічна реакція організму на сильні пошкоджуючі чинники, які можуть бути як інфекційного (бактерії, віруси, грибки, найпростіші), так і неінфекційного походження (травма, опік, панкреатит тощо), що може призвести до дисфункції органів, тобто розвитку сепсису. Незважаючи на об'ємні терапевтичні заходи, рівень смертності, пов'язаний із сепсисом, залишається високим та складає близько 10–16%, або 11 мільйонів смертей щороку та залежить від своєчасності діагностики та призначення етіологічного лікування.

Висновки. Для проведення швидкої диференційної діагностики між бактеріальними та іншими причинами розвитку сепсису перспективним є визначення біомаркера запалення прокальцитоніна. Враховуючи недостатність літературних даних про патогенетичне обґрунтування вірусно-індукованого сепсису, подальші дослідження є важливими та актуальними як для кращого розуміння патогенезу, так і визначення послідовних діагностичних та лікувальних протоколів.

Ключові слова: сепсис, прокальцитонін, антибактеріальна терапія, імунна система, цитокіни, віруси, бактерії, поліорганна недостатність.

Abstract Modern ideas about the etiopathogenesis of sepsis, as a systemic inflammatory response syndrome (A Literature Review)

Zhovanyk N.V., Derbak M.A., Khramtsova I.O.

Abstract. Introduction. The occurrence of sepsis is caused by the penetration of pathogenic microorganisms into the bloodstream, which in turn leads to the development of systemic inflammation, namely systemic inflammatory response syndrome.

Aim of the study. To analyze literary sources on the study of the etiopathogenetic role of viruses in the occurrence of sepsis.

Materials and methods. An analysis of literary sources devoted to the study of the etiopathogenetic role of viruses in the occurrence of the septic process was conducted in the following databases: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Results. As a result of the analysis of literature sources, it was found that systemic inflammatory response syndrome is a universal, nonspecific reaction of the body to strong damaging factors, which can be of both infectious (bacteria, viruses, fungi, protozoa) and non-infectious origin (trauma, burn, pancreatitis, etc.), which can lead to organ dysfunction, i.e. the development of sepsis. Despite extensive therapeutic measures, the mortality rate associated with sepsis remains high and is about 10–16%, or 11 million deaths each year, and depends on the timeliness of diagnosis and the appointment of etiological treatment.



Conclusion. For rapid differential diagnosis between bacterial and other causes of sepsis, the determination of the inflammatory biomarker procalcitonin is promising. Given the lack of literature data on the pathogenetic basis of viral-induced sepsis, further studies are important and relevant, both for a better understanding of pathogenesis and for the definition of consistent diagnostic and treatment protocols.

Key words: sepsis, procalcitonin, antibiotic therapy, immune system, cytokines, viruses, bacteria, multiple organ failure.

Вступ

Однією з актуальних проблем охорони здоров'я в Україні на сучасному етапі є вивчення питань етіопатогенезу септичних станів. Сепсис – це вкрай небезпечний стан, що розвивається внаслідок неконтрольованої системної відповіді організму на будь-який інфекційний агент. Клінічно це проявляється як різке наростання недостатності органів та систем, яке визначається за шкалою органної недостатності, асоційованої з сепсисом (SOFA) ≥ 2 [1,2]. У нормі імунна система бореться з патогенами локально, а при сепсисі запальна реакція виходить за межі обмеженого інфекційного вогнища та стає системною, розповсюдженою, тобто поширюється на весь організм, що може призвести до дисфункції органів, систем, а інколи і до смерті пацієнта. Швидкий розвиток патологічного стану вимагає ранньої діагностики та комплексного лікування. Незважаючи на об'ємні терапевтичні заходи, рівень смертності, пов'язаний із сепсисом, залишається високим та складає близько 10–16%, або 11 мільйонів випадків смертей щороку [2].

Виникнення сепсису зумовлене проникненням патогенних мікроорганізмів у кровотік, що призводить до розвитку системного запалення, а саме – синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Ризик септичного процесу значно зростає за наявності певних факторів, що сприяють інфікуванню та порушенню балансу між імунним захистом і патогенним навантаженням. До цих факторів ризику відносяться: гнійні інфекції; операційні втручання та травми; вторинні бактеріальні інфекції при вірусних захворюваннях; інфекції сечовидільної системи; імунодефіцитні стани та цукровий діабет. Слід зазначити, при поєднанні декількох факторів вираженість запального процесу є виразніша, а прогноз гірший.

Бактеріальні, грибові, найпростіші та вірусні патогени можуть викликати сепсис [3]. Слід зазначити, що саме сепсис, який викликаний бактеріями є найбільш поширеним та вивченим. Бактерії, як правило, ідентифікуються за допомогою культури та передових

молекулярних методів, тоді як гриби виявляються за допомогою серологічних аналізів та методів культивування. І навпаки, сепсис, викликаний вірусами, часто недостатньо діагностується через стандартні оцінки, які зазвичай не включають вірусні панелі. Цей діагностичний розрив став особливо очевидним під час пандемії гострих вірусних інфекцій, таких як коронавірусна хвороба (COVID-19), близькосхідний респіраторний синдром (MERS) та грип. У великій кількості пацієнтів із важким перебігом вищевказаних захворювань було діагностовано класичні симптоми сепсису, подібні до тих, що спостерігаються при бактеріальних інфекціях, незважаючи на відсутність бактеріальних або грибових коінфекцій [4,5]. Відсутність достатньої інформації у вільному доступі про роль вірусів як етіопатогенетичних чинників сепсису і зумовила актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел із питань вивчення етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні сепсису.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні септичного процесу. Пошук інформації відбувався в таких базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Результати досліджень

Відповідно до проведеного аналізу встановлено, що смертність, пов'язана з сепсисом вірусної етіології, значно вища за число смертей від інших патогенів. Наприклад, смертність від сепсису, пов'язаного з COVID-19, коливається від 22 до 40%, що підкреслює важливу роль вірусів у виникненні сепсису [5,6,7,8].

Кучинська І.А. та співавт. 2022[6] доводять, що патогенез сепсису представлений дисбалансом між про- та протизапальною реакцією, а висока інтенсивність продукції про-



запальних медіаторів може спричинити «цитокіновий шторм», який ініціює спотворення імунної відповіді та активізує патологічні запальні розлади [6].

Імуносупресивні стани сприяють інвазії умовно-патогенної інфекції, зокрема при нозокоміальній інфекції.

Віруси демонструють різні механізми для виклику імунних реакцій порівняно з бактеріями та грибами. У той час як бактерії та гриби використовують ендотоксини, суперантигени та різні токсини, віруси в основному використовують свої геноми нуклеїнових кислот або білкові структури [3]. Віруси можуть інфікувати неімунні клітини хазяїна, що призводить до пошкодження цих клітин, що, зі свого боку, посилює як імунні реакції, так і пошкодження тканин. Крім того, віруси часто націлені на імунні клітини (наприклад, Т- і В-клітини) для стимулювання гуморальної імунної відповіді, що призводить до збільшення вироблення антитіл та ще вираженішого пошкодження тканин. Крім того, віруси можуть модулювати природні клітини-вбивці (NK), важливі компоненти імунного захисту, які можуть завдати шкоди неінфікованим тканинам. При потраплянні у середину клітини хазяїна віруси залучають сигнальні шляхи традиційних рецепторів розпізнавання образів (PRR) або індукованих ретиноєвою кислотою генів I (RIG-I)-подібних рецепторів (RLR). Вони також посилюють противірусні засоби першої лінії, такі як циклічний гуанозин монофосфат аденозин монофосфат (GMP-AMP) синтаза (сGAS)-стимулятор генів інтерферону (STING) та сигналізація інтерферону, які призводять до клітинного стресу, метаболічних збоїв та загибелі клітин, що призводить до різноманітних клінічних проявів [4]. Ці складні патофізіологічні процеси сприяють додатковій складності вірусно-індукованому сепсису.

Також низка авторів досліджують екзосоми та стверджують, що вони є ключові медіатори в імунній системі, які відіграють основну роль в імунній відповіді під час сепсису – від початкової активації вродженої імунної системи до пізніх стадій імунної регуляції [1,4]. Механізми екзосомної регуляції імунітету при сепсисі: екзосоми, отримані з імунних клітин, відіграють важливу роль у організації балансу між імунорегуляторними та аутоімунними реакціями в рамках складної мережі імунних взаємодій. Ці везикули багаті біоактивними

молекулами і відіграють ключову роль у запальному процесі, керуючи набором та міграцією PMN, підтримуючи вроджену імунну відповідь та впливаючи на поляризацію макрофагів до прозапальних станів M1 або протизапальних M2, тим самим провокують прогресування запалення. Екзосоми, що похідні з DC, мають вирішальне значення для залучення Т-клітин пам'яті, викликаючи їх диференціацію в клітини Th1, Th2 або Treg і сприяючи проліферативній реакції, необхідній для надійного імунітету. Крім того, ці екзосоми посилюють адаптивний імунітет, допомагаючи в дозріванні В-клітин і покращуючи презентацію антигену. Одночасно вони значно впливають на активацію та проліферацію Т-клітин CD8+, підкреслюючи їх широку участь у модуляції імунних реакцій, особливо під час сепсису. Нейтрофіли PMN, дендритні клітини DC, позаклітинні пастки нейтрофілів NET, Т-клітини-помічники типу 1 Th1, Т-клітини-помічника Th2 типу 2, антитіло Ab [9,10,11].

Якщо діагностика та підбір терапії при сепсисі, який викликаний бактеріальним патогеном, вивчені доволі добре, то сепсис у пацієнтів із вірусним захворюванням залишає багато невирішених питань, навіть сама наявність вірусного сепсису викликає дискусії [12,13,14].

Gong T. та співавт., 2024, Singer M., 2016, Yuki K., Koutsogiannaki S., 2021 [1,2,3] презентують нові наукові дані про вірусну етіологію сепсису, яку можна розглядати тільки при виключенні бактеріальних, грибкових або паразитарних інфекцій, які призводять до гострого дисбалансу імунних реакцій і в подальшому до органних або системних дисфункцій [1,2,3].

Сепсис – це патологічний процес, який характеризується дисфункцією органів, який позначається на реакції організму у вигляді синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [15,16]. Відповідно до цього будь-який інфекційний агент, який призвів до розвитку поліорганної недостатності через неконтрольований ССЗВ, призводить до сепсису. Якщо таке твердження є правильним, то майже 20 різновидів вірусів можуть бути пов'язані з поліорганною недостатністю [17,18,19,20].

Проведення широких діагностичних пошуків наявності збудника, який призвів до ССЗВ, є основою для підтвердження наявності вірусно асоційованого сепсису. У випадках, коли пацієнт має клінічні прояви, які більш



характерні для вірусної інфекції або є підозра на інфекцію, особливо при належному епідемічному статусі, і одночасно має оцінку SOFA ≥ 2 порівняно з базовим рівнем, вкрай важливо виключити бактеріальні, паразитарні та грибкові джерела [7,21]. Якщо аналізи вірусного антигену або нуклеїнових кислот дають позитивні результати, особливо якщо вони підтримуються відповідними епідеміологічними закономірностями, клінічна картина передбачає діагноз вірусного сепсису. Методи молекулярного діагностичного тестування включають вірусно-специфічну ПЛР, високопродуктивне секвенування, секвенування нанопор та FIND-IT на основі CRISPR [22,23,24].

Проведено багато досліджень у пацієнтів із вірусними інфекціями та виявлено позитивні кореляційні взаємозв'язки між наявністю сепсису та смертністю пацієнтів, зокрема, близько 60% важких випадків, викликаних респіраторними вірусами, ініціювали розвиток сепсису [4,6]. За даними авторів повідомлялося, що найбільш частими розладами у пацієнтів із важкою коронавірусною хворобою були дисфункції респіраторної системи (81,7 %), неврологічної (57,3 %) та сечовидільної (39 %). Слід відзначити, що септичний шок був ідентифікований у 40,2 %, а визначений як основна причина смерті – тільки у 26,8 % пацієнтів [6,12,25]. Вірус грипу може призвести до важких ускладнень, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (АРДС), міокардит, енцефалопатію та сепсис. Пташиний грип А (H1N1) та грип А (H7N9) часто призводять до поліорганної недостатності, що спостерігалася як серед пацієнтів із розвитком так званої вірусної пневмонії, так і без неї. Зазначається, що 38,5% випадків H7N9 можуть прогресувати до септичного шоку, тоді як пандемія H1N1 у 2009 році значно збільшила ризик септичного шоку [4]. Серед пацієнтів, які заражені вірусом Ласса (LASV), часто спостерігається поліорганна недостатність, подібна до септично-шокового синдрому, а смертність коливається між 10 та 20% [26,27].

Особливістю деяких вірусних захворювань є поліорганна недостатність із наростанням балів за шкалою SOFA. Але це відбувається не внаслідок розвитку сепсису, а вказує на кінцеву стадію захворювання, спричинену незворотнім пошкодженням органів. Це характерно для хронічних вірусних інфекцій, таких як вірус гепатиту В (HBV) та вірус гепатиту

С (HCV), або приховані інфекції, зокрема вірус простого герпесу (HSV), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна-Барра (EBV) та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), що можуть залишатися безсимптомними протягом тривалих періодів. Низка авторів пропонує розглядати стан як вірусний сепсис тоді, коли гостра вірусна інфекція, виключаючи випадки хронічних та прихованих інфекцій, викликає небезпечну для життя дисфункцію органів, що не пов'язані з іншими патогенами [4]. Тактика ведення пацієнта з визначенням подальшої специфічної медикаментозної терапії, а в кінцевому результаті і життя пацієнта залежить від своєчасності виявлення та встановлення етіологічного чинника.

Однак у більшості випадків хворим проводяться лише стандартні аналізи з визначенням числа лейкоцитів і СРП, які не дають можливість встановити етіологію збудника [28,29]. Звичайно, використання культури крові для ідентифікації патогенів надає можливість встановити тип мікроорганізму та чутливість до антибіотикотерапії (АБТ), але має певні недоліки. Це такі як часовий бар'єр, бо саме час лежить в основі позитивних результатів, та 40–90% результатів є негативними, тобто ріст патогенів відсутній. У проведенні швидкої диференційної діагностики бактеріальної інфекції багато сподівань покладають на визначення прокальцитоніну (ПКТ), хоча одного консенсусу ще немає [31]. ПКТ є гормоном-попередником кальцитоніну, який не виявляється у здорових людей. Однак продукція ПКТ регулюється відповіддю на бактеріальні інфекції і може швидко зменшитися під час відновлення у зв'язку з коротким часом напіввиведення [24,30]. Синтез ПКТ ініціюється бактеріальними токсинами, такими як ендотоксини та цитокіни (наприклад, інтерлейкін (IL)-1 β , інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини (TNF- α). Через цитокіни, що виділяються під час вірусних інфекцій, які пригнічують вироблення TNF- α , синтез ПКТ не індукується при більшості вірусних інфекцій [30]. Таким чином, ПКТ має добрі дискримінаційні властивості для диференціації між бактеріальним та вірусним запаленням із швидко доступними результатами [29]. Також низкою досліджень виявлено наявність позитивної кореляції між високими показниками ПКТ і важкістю захворювання та між зниженням показників ПКТ і позитивним прогнозом (зниженням показника смертності) [30,28]. Не слід забувати, що



наявність деяких захворювань та станів, таких як ВІЛ, муковісцидоз, травма, вагітність, ниркова недостатність та знижена швидкість клубочкової фільтрації може впливати на рівень ПКТ, і, таким чином, показник може бути вищим або нижчим ніж передбачалося [31,32].

Лікування сепсису об'єднує як етіологічний, так і симптоматичні (підтримуючі) підходи. На відміну від бактеріального сепсису, для якого АБТ клінічно довела свою ефективність, сепсис, спричинений вірусами, часто не має високоефективних противірусних засобів, що призводить до недостатніх результатів та поганого прогнозу. Потрібно додати, що неправильне та невчасне призначення антибіотиків широкого спектру дії може негативно вплинути на функцію органів та тривалість перебування в реанімації і навіть призвести до летального наслідку [30,33], проте відтермінування призначення АБТ збільшує смертність. Однак при тривалій і непотрібній (у пацієнтів із вірусною інфекцією) АБТ простежуються побічні реакції на препарати без будь-якої додаткової терапевтичної користі. Крім того, надмірне використання АБТ все ще є важливим фактором ризику розвитку антибіотикорезистентності бактерій [30]. Для призначення та тривалості використання АБТ Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) було схвалено саме визначення ПКТ, що було засновано на декількох рандомізованих дослідженнях [31,33].

Противірусні стратегії: більшість противірусних препаратів непридатні для клінічного застосування через відсутність клінічно доведеної ефективності проти багатьох по-

ширених вірусів. Наразі проводиться велика кількість досліджень у всьому світі, де вивчається дія противірусних препаратів [34,35,36]. Стратегії з догляду за пацієнтами передусім зосереджені на симптоматичній терапії для стабілізації життєво важливих функцій та контролю над розвитком можливих ускладнень. Підтримуюча медикаментозна допомога може зменшити ризик поліорганної недостатності та смертності при лікуванні сепсису, незалежно від його етіології. Основа цієї терапії передбачає відновлення мікроциркуляції та усунення гіперперфузії тканин, особливо у важких випадках вірусно-індукованого сепсису. Крім того, замісна терапія нирок при гострій нирковій недостатності допомагає пацієнтам, оптимізуючи баланс рідини [4,18].

Висновки

Враховуючи суперечливий характер літературних даних про вірусно-індукований сепсис і недостатнє патогенетичне обґрунтування, необхідні подальші дослідження у цьому напрямку. Для проведення швидкої диференційної діагностики між бактеріальними та іншими причинами розвитку сепсису перспективним є визначення біомаркера запалення прокальцитоніна. Подальші дослідження ССЗВ та сепсису є важливими та актуальними як для кращого розуміння патогенезу, так і визначення послідовних діагностичних та лікувальних протоколів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

REFERENCES

1. Gong T, Liu YT, Fan J. Exosomal mediators in sepsis and inflammatory organ injury: unraveling the role of exosomes in intercellular crosstalk and organ dysfunction. *Mil Med Res.* 2024;11(1):24. DOI: 10.1186/s40779-024-00527-6
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
3. Yuki K, Koutsogiannaki S. Pattern recognition receptors as therapeutic targets for bacterial, viral and fungal sepsis. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107909. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107909
4. Xu JQ, Zhang WY, Fu JJ. *et al.* Viral sepsis: diagnosis, clinical features, pathogenesis, and clinical considerations. *Military Med Res* 11, 78 (2024). DOI: 10.1186/s40779-024-00581-078
5. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-COV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(11):685–700. DOI: 10.1038/s41579-021-00630-8
6. Kuchynska IA, Bohomaz VM, Halushko OA. *et al.* COVID-19 i sepsys: klinichni paraleli osoblyvostei perebihu ta napriamky likuvannia. *Medytsyna nevidkladnykh staniv.* 20 Tom 18, № 2, 2022. ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online) S.20-24. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1468>



7. Shappell CN, Klompas M, Chan C. et al. Use of electronic clinical data to track incidence and mortality for SARS-CoV-2-associated sepsis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2335728. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35728
8. Shappell C, Rhee C, Klompas M. Update on sepsis epidemiology in the era of COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023;44(1):173–84. DOI: 10.1055/s-0042-1759880
9. Laffleur B, Batista CR, Zhang W. et al. RNA exosome drives early B cell development via noncoding RNA processing mechanisms. *Sci Immunol.* 2022;7(72):eabn2738. DOI: 10.1126/sciimmunol.abn2738
10. Shen D, He Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate the polarization and inflammatory response of macrophages via mir-21-5p to promote repair after myocardial reperfusion injury. *Ann Transl Med.* 2021;9(16):1323. DOI: 10.21037/atm-21-3557
11. Xia L, Zhang C, Lv N. et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages. *Theranostics.* 2022;12(6):2928–47. DOI: 10.7150/thno.69533
12. Herminghaus A, Osuchowski MF. How sepsis parallels and differs from COVID-19. *EBioMedicine.* 2022;86:104355. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355
13. Karakike E, Giamarellou-Bourboulis EJ, Kyprianou M. et al. Coronavirus disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(12):2042–57. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005195
14. Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
15. Carrico J, Hicks KA, Wilson E. et al. The annual economic burden of respiratory syncytial virus in adults in the United States. *J Infect Dis.* 2024;230(2):e342–52. DOI: 10.1093/infdis/jiad559
16. Cui H, Shen S, Chen L. et al. Global epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in human and animals: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg Health West Pac.* 2024;48:101133. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2024.101133
17. Michelin L, Bellei N, da Costa F. et al. Respiratory syncytial virus: challenges in diagnosis and impact on the elderly: Recommendations from a multidisciplinary panel. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2388943. DOI: 10.1080/21645515.2024.2388943
18. Minozzi S, Lytras T, Gianola S. et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;46:101331. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101331
19. The burden of influenza. 30 Mar 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-burden-of-influenza>. Sep 2024
20. Vial PA, Ferrés M, Vial C. et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e371–82. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7
21. Fozouni P, Son S, de León D. et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-CAS13a and mobile phone microscopy. *Cell.* 2021;184(2):323–33.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.001
22. Kaminski MM, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Zhang F, Collins JJ. CRISPR-based diagnostics. *Nat Biomed Eng.* 2021;5(7):643–56. DOI: 10.1038/s41551-021-00760-7
23. Peng JM, Du B, Qin HY, Wang Q, Shi Y. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of suspected pneumonia in immunocompromised patients. *J Infect.* 2021;82(4):22–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.029
24. Rauch JN, Valois E, Ponce-Rojas JC. et al. Comparison of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 screening using reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction or CRISPR-based assays in asymptomatic college students. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037129. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37129
25. Heredia-Rodriguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I. et al. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care* 2016;33:233–9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.01.015
26. Baillet N, Reynard S, Perthame E. et al. Systemic viral spreading and defective host responses are associated with fatal Lassa fever in macaques. *Commun Biol.* 2021;4(1):27. DOI: 10.1038/s42003-020-01543-7
27. Garry RF. Lassa fever – the road ahead. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(2):87–96. DOI: 10.1038/s41579-022-00789-8



28. Sager R, Kutz A, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15:15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7
29. Zaki HA, Bensliman S, Bashir K. *et al.* Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 13, 37 (2024). DOI: 10.1186/s13643-023-02432-w
30. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz F. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020 Feb;12(Suppl 1):S5–S15. DOI: 10.21037/jtd.2019.11.63
31. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1308-18. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181
32. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5
33. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3
34. Harris E. FDA grants full approval to paxlovid, COVID-19 antiviral treatment. *JAMA.* 2023;329(24):2118. DOI: 10.1001/jama.2023.9925
35. Karim M, Lo CW, Einav S. Preparing for the next viral threat with broad-spectrum antivirals. *J Clin Invest.* 2023;133(11):e170236. DOI: 10.1172/JCI170236
36. Zhang Y, Sun Y, Xie Y. et al. A viral RNA-dependent rna polymerase inhibitor VV116 broadly inhibits human coronaviruses and has synergistic potency with 3CLPRO inhibitor nirmatrelvir. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):360. DOI: 10.1038/s41392-023-01587-1

Дата первинного надходження рукопису: 24.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 27.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.