

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Головня Е.Г., Харитиди Т.Ю., Сотников А.В., Соимова О.В., Кушлинский Н.Е.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ УРОВНИ БИОМАРКЕРОВ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия

Представлены данные о диагностических уровнях маркеров сепсиса в плазме крови у 117 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 18 лет. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от исхода клинического течения воспалительного процесса или инфекционных осложнений: 1-я группа – больные с отсутствием осложнений противоопухолевого лечения ( $n=13/11,1\%$ ), 2-я группа – наличие у больных системного воспалительного ответа ( $n=64/54,7\%$ ), 3-я группа – пациенты с сепсисом ( $n=27/23,1\%$ ), 4-я группа – пациенты с септическим шоком ( $n=13/11,1\%$ ). Пороговый уровень пресепсина между группами 1 и 2 составил 202 пг/мл, 371 пг/мл между группами 1 и 3, 604 пг/мл между группами 2 и 3 и 1500 пг/мл между группами 3 и 4. Для прокальцитонина пороговый уровень между группами 1 и 2 составил 0,23 нг/мл, 0,48 нг/мл между группами 1 и 3, 0,51 нг/мл между группами 2 и 3 и 3,9 нг/мл между группами 3 и 4. Пороговое значение С-реактивного белка у пациентов с солидными опухолями составило 12,6 г/л между группами 1 и 2. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями пороговый уровень С-реактивного белка составил 43,4 г/л между группами 2 и 3 и 77,1 г/л между группами 2 и 4. По результатам ROC-анализа выявлено преимущество пресепсина перед прокальцитонином и С-реактивным белком при определении степени тяжести септических осложнений у детей с онкопатологией.

Ключевые слова: сепсис; дети; онкология; пресепсин; прокальцитонин; С-реактивный белок.

**Для цитирования:** Головня Е.Г., Харитиди Т.Ю., Сотников А.В., Соимова О.В., Кушлинский Н.Е. Диагностические уровни биомаркеров сепсиса у детей с онкологическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (1): 13-18. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-13-18>

**Для корреспонденции:** Головня Евгений Геннадьевич, мл. науч. сотр. лаб. клинической биохимии; e-mail: [golovnya\\_e@mail.ru](mailto:golovnya_e@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 28.10.2021

Принята к печати 03.11.2021

Опубликовано 28.01.2022

*Golovnya E.G., Kharitidi T.Yu., Sotnikov A.V., Somonova O.V., Kushlinskii N.E.*

DIAGNOSTIC LEVELS OF SEPSIS BIOMARKERS IN CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Russia;

*The data on the diagnostic levels of sepsis markers in blood plasma in 117 patients with oncological diseases at the age from 1 to 18 years are presented. The patients were divided into 4 groups depending on the outcome of the clinical course of the inflammatory process or infectious complications: group 1 - patients with no complications of anticancer treatment ( $n = 13/11.1\%$ ), group 2 - the presence of a systemic inflammatory response in patients ( $n = 64/54.7\%$ ), group 3 - patients with sepsis ( $n = 27/23.1\%$ ), group 4 - patients with septic shock ( $n = 13/11.1\%$ ). The threshold level of presepsin between groups 1 and 2 was 202 pg/ml, 371 pg/ml between groups 1 and 3, 604 pg/ml between groups 2 and 3 and 1500 pg/ml between groups 3 and 4. For procalcitonin, the threshold level between groups 1 and 2 was 0.23 ng/ml, 0.48 ng/ml between groups 1 and 3, 0.51 ng/ml between groups 2 and 3 and 3.9 ng/ml between groups 3 and 4. The threshold value of C-reactive protein in patients with solid tumors was 12.6 g/l between groups 1 and 2. In patients with oncohematological diseases, the threshold level of C-reactive protein was 43.4 g / L between groups 2 and 3, 77.1 g / L between groups 2 and 4. According to the ROC analysis, presepsin was superior to procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of septic complications.*

Key words: sepsis; children; oncology; presepsin; procalcitonin; C-reactive protein.

**For citation:** Golovnya E.G., Kharitidi T.Yu., Sotnikov A.V., Somonova O.V., Kushlinskii N.E. Diagnostic levels of sepsis biomarkers in children with oncological diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (1): 13-18 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-13-18>

**For correspondence:** *Golovnya E.G.*, Senior Researcher, clinical biochemistry laboratory; e-mail: [golovnya\\_e@mail.ru](mailto:golovnya_e@mail.ru)

### Information about authors:

Golovnya E.G., <https://orcid.org/0000-0003-3446-9176>;

Kharitidi T.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4680-1909>;

Sotnikov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7240-8273>;

Somonova O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>;

Kushlinskii N.E., <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 28.10.2021

Accepted 03.11.2021

Published 28.01.2022

**Введение.** Успехи современной детской онкологии в значительной степени связаны с применением высокодозной и высокоинтенсивной химиотерапии, проведение которой сопряжено с высоким риском развития инфекционных осложнений. Сепсис остается одним из ведущих и грозных осложнений, развивающихся в процессе противоопухолевого лечения детей со злокачественными новообразованиями. При этом, септический шок (СШ) остается ведущей причиной гибели пациентов, а уровень смертности среди этой группы больных достигает 30-50% [1]. Для правильной оценки состояния пациентов необходимо использовать надежные биомаркеры. К сожалению, «идеального биомаркера» для ранней диагностики сепсиса в настоящее время не существует. Микробиологические пробы зачастую дают ложноотрицательные результаты, к тому же их проведение – это длительный процесс.

В 2016 г. Общество критической медицины (SCCM) и Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) разработали новые критерии определения сепсиса. Основным отличием был уход от понятия синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) с акцентом на клинические проявления сепсиса (органная недостаточность, гипотензия, зависимость от вазопрессоров). Таким образом, сепсис – это системное жизнеугрожающее состояние, которое развивается в том случае, если ответ организма на инфекцию приводит к повреждению собственных тканей и органов. Септический шок можно определить как стойкую септико-индуцированную гипотензию, не разрешающуюся, несмотря на проведение инфузионной терапии [2, 3].

Патофизиология сепсиса является единым целым таких процессов, как ответ организма на проникновение патогена, иммунный ответ, активация системы комплемента и коагуляции, продукция белков острой фазы. Сепсис является синдромом системного воспалительного ответа на эндотоксическую агрессию [4]. Полагают, что инфекция запускает более сложный ответ в организме, в котором участвуют как провоспалительные, так и противовоспалительные механизмы, направленные на устранение инфекции и восстановление тканей с одной стороны, и повреждение органов и появление вторичного очага инфекции, с другой [5, 6].

Патогенные микроорганизмы активируют иммунокомпетентные клетки посредством взаимодействия с образ-раз-распознающими рецепторами, а также улавливают эндогенные сигнальные молекулы, высвобождающиеся из поврежденных клеток, так называемые «молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением» (белки В1, S100, внеклеточные РНК, ДНК и гистоны). Эти молекулы так же высвобождаются при повреждениях, не связанных с участием патогенных микроорганизмов. В связи с этим можно предположить, что полиорганная недостаточность при сепсисе фундаментально не отличается от таковой при неинфекционных критических состояниях [7, 8].

Биомаркеры сепсиса могут представлять собой, не только метаболиты, присутствующие в жидкостях организма, но и белки в циркулирующих клетках крови. Вследствие того, что на патофизиологию и клиническое течение сепсиса также влияет возраст пациента, чувствительность и специфичность определенных биомаркеров могут различаться у новорожденных, детей, взрослых и пожилых людей [9, 10].

Основными маркерами сепсиса в настоящее время считают прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок

(СРБ), пресепсин (ПСП). В связи с этим представлял интерес определения пограничных значений этих показателей для оценки степени тяжести инфекционных осложнений, в данном случае, у детей с онкологическими заболеваниями.

*С-реактивный белок* - представляет собой высококонсервативный белок плазмы, который участвует в острой фазе системного воспалительного ответа. СРБ – это молекула распознавания образов, связывающаяся с определенными молекулярными конфигурациями, которые выделяются вследствие гибели клеток или обнаруживаются на поверхности патогенов. Быстрое увеличение синтеза СРБ в течение нескольких часов после повреждения тканей инфекционным агентом предполагает, что он способствует защите организма и является частью врожденного иммунного ответа [11].

*Прокальцитонин* (ПКТ) - пептид, состоящий из 116 аминокислотных остатков, являющийся предшественником гормона кальцитонина. В норме ПКТ секретируется только нейроэндокринными клетками щитовидной железы. Однако, во время инфекции, уровень ПКТ возрастает в тысячи раз практически во всех тканях и типах клеток в ответ на выброс цитокинов и бактериальных токсинов [12, 13].

*Пресепсин* (ПСП) - молекула CD14 является рецептором к комплексу липополисахарид-липополисахарид связывающий белок. Карбоксильный конец этой молекулы погружен в мембрану клетки и проводит сигнал, вызванный эндотоксином при помощи Toll-подобных рецепторов 4 типа [14, 15]. CD14 представлен двумя формами: мембранной – mCD14 и растворимой – sCD14. Последняя имеет высокое сродство к ЛПС, и в основном экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, в меньшей степени – на поверхности нейтрофилов. В плазме крови при участии катепсина D происходит гидролиз sCD14, N-терминальный фрагмент которого и является ПСП [16, 17].

**Материал и методы.** В исследование включили 117 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 1 до 18 лет. Больных разделили на 4 группы в зависимости от исхода клинического течения воспалительного процесса или инфекционных осложнений: 1-я группа – отсутствие осложнений лечения ( $n=13/11,1\%$ ), 2-я группа – наличие системного воспалительного ответа ( $n=64/54,7\%$ ), 3-я группа – сепсис ( $n=27/23,1\%$ ), 4-я группа – септический шок ( $n=13/11,1\%$ ). У большинства пациентов проводили исследование маркеров в ходе серийных наблюдений.

Содержание ПСП определяли в плазме крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation), используя стандартный набор реагентов (PATHFAST Presepsin, PF1201-K). Определение содержания прокальцитонина проводили в плазме крови иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентией (Cobas e601, Roche Diagnostics, Швейцария) согласно прилагаемой инструкции. Концентрацию СРБ определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

**Статистический анализ.** Полученные данные анализировали с использованием программ SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) и Statistica 12 (Statsoft, США). Исследуемые показатели обладали распределением, отличавшимся от нормального, и были представлены в виде медианы, минимального и максимального

значений. Данные проанализированы непараметрическим методом с использованием критерия Краскела–Уоллиса для сравнения статистической значимости различий медиан в исследуемых группах. Определение пороговых значений проводили с помощью ROC-анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Из 117 обследованных онкологических больных у 40 развился сепсис, у 13 из которых течение осложнилось септическим шоком (СШ). От сепсиса и СШ умерли 17 детей (42,5%). Смертность у детей от сепсиса составила 36,8% у девочек и 47,4% у мальчиков ( $p=0,51$ ), возраст детей с сепсисом не отличался от такового у пациентов без сепсиса ( $p=0,9$ ) и, в среднем, составил 8 лет. При солидных опухолях сепсис развивался значительно реже (24,1%), чем при онкогематологических новообразованиях (70,8%;  $p=0,00011$ ). Показатели смертности статистически не отличались ( $p=0,22$ ) и составили 52,9% при гематологических новообразованиях против 33,3% при солидных опухолях.

В ходе анализа получены значения медиан, минимальные и максимальные значения исследуемых биохимических маркеров в каждой группе пациентов (табл. 1).

Далее нами проведен расчет пороговых уровней и анализ возможности использования биохимических маркеров при оценке степени тяжести септических осложнений.

**Пресепсин.** При изучении концентрации ПСП в плазме крови в группах больных проведен ROC-анализ (рис. 1). При выделении группы пациентов без осложнений (1-я группа) от группы с ССВО (2-я группа) определили пороговое значение ПСП равное 202 пг/мл (чувствительность теста 75,6% и специфичность 89,5%), а пороговое

значение ПСП равное 371 пг/мл (чувствительность теста 92,6% и специфичность 94,7%) выделяло группу пациентов без осложнений от группы с сепсисом. Пороговое значение ПСП равное 604 пг/мл (чувствительность 84% и специфичность 89,1%) позволяло разделить пациентов с ССВО (2-я группа) и сепсисом (3-я группа). Пороговый уровень ПСП 1500 пг/мл (чувствительность 85,4% и специфичность 81,9%) разделило больных с сепсисом (3-я группа) и СШ (4-я группа).

Таким образом, определение уровня ПСП в плазме крови позволяет дифференцировать степень тяжести инфекционных осложнений у детей с онкологическими заболеваниями.

**Прокальцитонин.** В ходе изучения концентрации ПКТ в плазме крови определили медианные значения маркера в исследуемых группах пациентов методом построения ROC-кривых (рис. 2). Также выявлено пересечение значений маркера в группах, что затруднило их разделение. К тому же уровень биомаркера зачастую находился в так называемой «серой зоне» – от 0,5 до 2,0 нг/мл, что также затрудняло однозначную интерпретацию полученных результатов и требовало повторного анализа.

При разделении больных без каких-либо осложнений (1-я группа) от пациентов с ССВО (2-я группа) с учетом уровня ПКТ определили пороговое значение маркера равное 0,23 нг/мл (чувствительность 70,7% и специфичность 76,5%). Для разделения групп пациентов без осложнений (1-я группа) и с сепсисом (3-я группа) пороговое значение ПКТ составило 0,48 нг/мл (чувствительность 81,1% и специфичность 88,2%).

Оптимальное пороговое значение ПКТ – 0,51 нг/мл (чувствительность 75,8% и специфичность 67,9%) по-

Таблица 1

Распределение медиан, минимальных и максимальных значений биомаркеров сепсиса в обследованных группах

Группы	n	Пресепсин, пг/мл	Прокальцитонин, нг/мл	С-реактивный белок, г/л
		Ме (мин.; макс.)	Ме (мин.; макс.)	Ме (мин.; макс.)
1. Без осложнений	13	123 (61,9; 166)	0,09 (0,06; 0,54)	3 (1,3; 35,2)
2. ССВО	64	306 (101; 864)	0,26 (0,05; 27,6)	27,3 (3,3; 356)
3. Сепсис	27	1164 (146; 2330)	2,27 (0,16; 80)	69,7 (13,7; 311)
4. Септический шок	13	2103 (909; 7741)	7,16 (4,16; 200)	146 (20,4; 555)

Примечание. n – число больных.

### Пресепсин

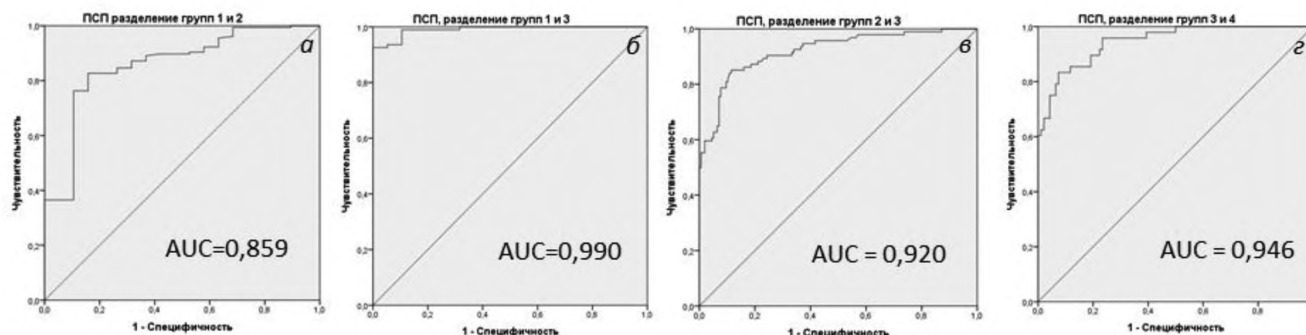


Рис. 1. Результаты ROC-анализа диагностической эффективности пресепсина: а – без осложнений vs ССВО; б – без осложнений vs Сепсис; в – ССВО vs Сепсис; з – Сепсис vs Септический шок.

### Прокальцитонин

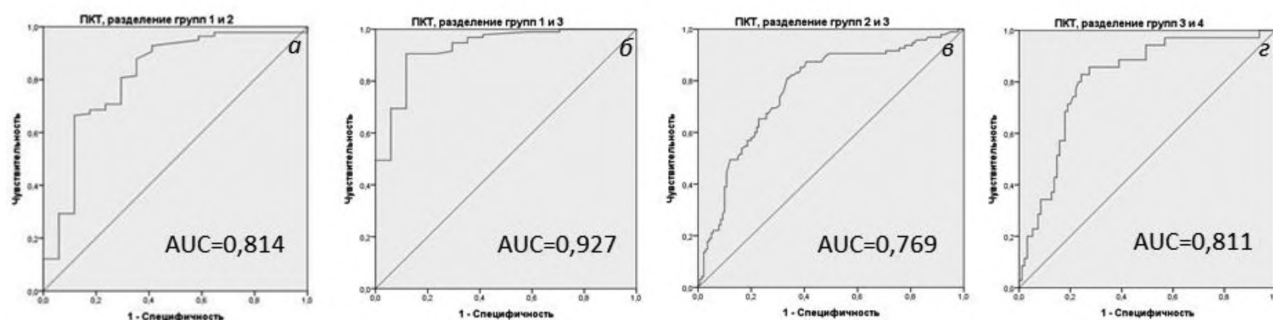


Рис. 2. Результаты ROC-анализа диагностической эффективности прокальцитонина. *а* – без осложнений vs ССВО; *б* – без осложнений vs Сепсис; *в* – ССВО vs Сепсис; *г* – Сепсис vs Септический шок.

### С-реактивный белок

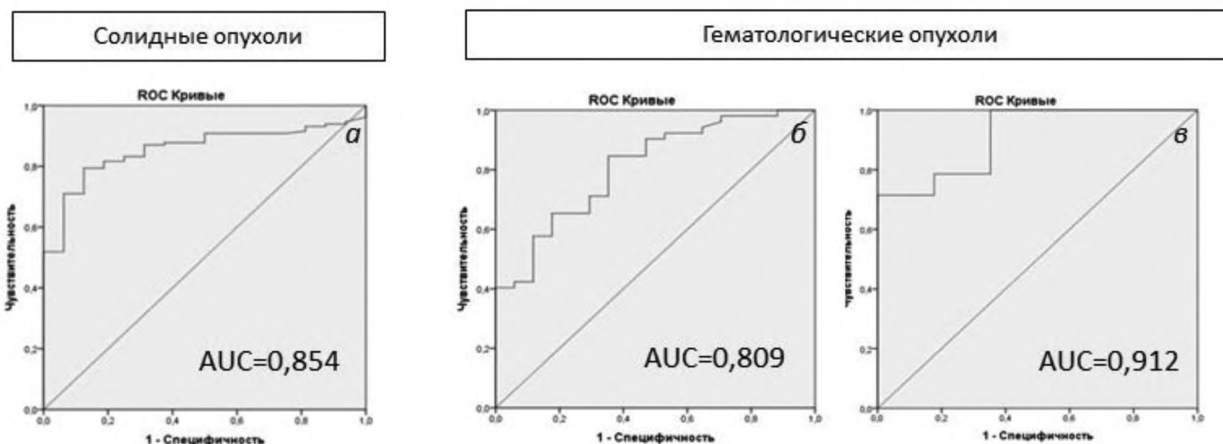


Рис. 3. Результаты ROC-анализа диагностической эффективности СРБ: *а* – без осложнений vs ССВО; *б* – ССВО vs Сепсис; *в* – ССВО vs Септический шок.

зволяло выделить группу пациентов с ССВО (2-я группа) от пациентов с сепсисом (3-я группа), что соответствует общепринятому критерию (менее 0,5 нг/мл при отсутствии сепсиса). При разделении групп больных с сепсисом (3-я группа) и СШ (4-я группа) оптимальное пороговое значение ПКТ составило 3,9 нг/мл, а при значениях маркера выше 4 нг/мл у пациентов возможен СШ (чувствительность 77,1% и специфичность 77,9%), что отличается от ранее установленных норм (более 10 нг/мл для СШ) [18, 19].

Таким образом, ПКТ позволял отделить пациентов без осложнений (1-я группа) от пациентов с сепсисом и СШ (3-я и 4-я группы, соответственно), пациентов с ССВО (2-я группа) от пациентов с СШ (4-я группа).

**С-реактивный белок.** Для СРБ выявлены статистически значимые различия медиан уровней маркера с учетом типа опухоли для пациентов с сепсисом (3-я группа) и СШ (4-я группа). У пациентов с солидными опухолями при развитии сепсиса медиана СРБ составила 46,4 г/л, а у детей с онкогематологическими заболеваниями – 95,0 г/л ( $p=0,001$ ). При развитии СШ у пациентов с солидными опухолями медиана маркера составила 46,8 г/л, против 148,7 г/л в группе детей с онкогемато-

логическими заболеваниями ( $p=0,0000$ ). В связи с этим, целесообразно определять пороговые значения СРБ по отдельности для разных типов опухолей (рис. 3).

При разделении пациентов с солидными опухолями без осложнений (1-я группа) и с ССВО (2-я группа) определено пороговое значение СРБ равно 12,6 г/л (чувствительность 81,7% и специфичность 81,2%). Пороговое значение СРБ в сыворотке крови онкологических больных при сепсисе (18,3 г/л) и СШ (18,6 г/л) статистически значимо не различались, что не позволяет использовать данный биомаркер для дифференциальной диагностики сепсиса и СШ в группе пациентов с солидными опухолями. Таким образом, определение СРБ при солидных опухолях следует использовать только для демаркации пациентов без осложнений от больных с ССВО.

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями при разделении групп пациентов с ССВО и сепсисом определено пороговое значение СРБ – 43,4 г/л (чувствительность 84,6% и специфичность 96,5%). Для отделения группы с ССВО от пациентов с СШ оптимальное пороговое значение СРБ составило 77,1 г/л (чувствительность 78,6% и специфичность 82,4%). Согласно



Пороговые значения биомаркеров сепсиса в исследуемых группах больных

Показатели	Разделяемые группы	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой (AUC)
Пресепсин, пг/мл	Отсутствие осложнений / ССВО	202	75,6	89,5	0,859
	Отсутствие осложнений / сепсис	371	92,6	94,7	0,990
	ССВО / сепсис	604	84	89,1	0,920
Прокальцитонин, нг/мл	Сепсис / септический шок	1500	85,4	81,9	0,946
	Отсутствие осложнений / ССВО	0,23	70,7	76,5	0,814
	Отсутствие осложнений / сепсис	0,51	75,8	88,2	0,927
С-реактивный белок, г/л (среди всех нозологий)	ССВО / сепсис	0,51	75,8	67,9	0,769
	Сепсис / септический шок	3,9	77,1	77,9	0,811
	Отсутствие осложнений / ССВО	12,2	79,7	81,8	0,853
С-реактивный белок, г/л (солидные опухоли)	Отсутствие осложнений / сепсис	27,5	77,7	90,9	0,939
	ССВО / сепсис	50,2	67	60,8	0,696
	Отсутствие осложнений / ССВО	12,6	81,7	81,2	0,854
С-реактивный белок, г/л (гематологические опухоли)	ССВО / Сепсис	43,4	84,6	96,5	0,809
	ССВО / Септический шок	77,1	78,6	82,4	0,811

полученным нами данным, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями определение СРБ возможно у больных с воспалительными и инфекционными осложнениями.

Сводные данные о пороговых значениях, полученных в ходе проведенного ROC-анализа ПСП, ПКТ и СРБ представлены в табл. 2.

Таким образом, нами проведен анализ уровней биохимических маркеров сепсиса в различных группах обследованных детей с онкологическими заболеваниями. Полученные результаты показали высокую диагностическую эффективность ПСП, что согласуется с данными ряда авторов. Проанализированы семь баз данных с общим числом 1281 пациент с сепсисом и 1389 пациентов без септических осложнений [20]. По данным авторов, показатель площади под ROC-кривой для ПСП составил 0,99 (0,98; 1,00) и был выше, чем аналогичный показатель для СРБ – 0,85 (0,82; 0,88), ПКТ – 0,91 (0,89; 0,94), а также комбинации ПКТ+СРБ – 0,96 (0,93; 0,97). Исследование, включившее 144 пациента с ССВО ( $n=44$ ), сепсисом ( $n=44$ ) и СШ ( $n=56$ ), показало, что диагностическая ценность ПСП ( $AUC=0,85$ ) при разделении пациентов с острой дыхательной недостаточностью, сопровождавшейся инфекционными осложнениями и в отсутствие таковых, была выше, чем у ПКТ ( $AUC=0,79$ ), показателей шкал SAPS II ( $AUC=0,72$ ) и SOFA ( $AUC=0,78$ ), и совпадала с результатами комбинации ПСП и ПКТ ( $AUC=0,84$ ) [21]. Анализ показателей 116 пациентов с сепсисом и СШ в первую неделю пребывания в ОРИТ выявил тенденцию к повышению уровней ПСП в зависимости от тяжести инфекционных осложнений [22]. Показано, что диагностическая ценность уровня ПСП ( $AUC=0,80$ ) для диагностики СШ в

1-й день в ОРИТ была сопоставима с таковой для ПКТ ( $AUC=0,83$ ). Чувствительность порогового значения для ПСП увеличивалась с 80,3 до 87,8%, а специфичность – с 78,5 до 81,4% при выборе более высокого порогового значения (с 399 до 600 пг/мл). Чувствительность ПСП (91,9%) в диагностике сепсиса была выше, чем у ПКТ (89,9%), ИЛ-6 (88,9%), бактериологических посевов крови (35,4%) [23]. ПСП оказался подходящим маркером для оценки тяжести и прогноза течения сепсиса. В исследовании ALBIOS анализ данных 100 пациентов с сепсисом и СШ показал, что медиана уровня ПСП=2269 (1171–4300) пг/мл при поступлении в ОРИТ была значительно выше в группе умерших пациентов, по сравнению с выжившими – ПСП=1184 (875–2113) пг/мл [24].

Нами определены медианные и пороговые значения для ПСП, ПКТ (в плазме) и СРБ (в сыворотке) крови для дифференциальной диагностики воспалительных и септических осложнений у детей с онкологическими заболеваниями. Для всех маркеров выявлено последовательное повышение их концентраций от группы без осложнений до группы СШ. Таким образом, диагностическая значимость ПСП оказалась выше, чем у ПКТ и СРБ, что позволяет использовать этот маркер для контроля инфекционных осложнений у детей с онкологическими заболеваниями.

**Заключение.** По результатам ROC-анализа выявлено преимущество ПСП перед ПКТ и СРБ при определении степени тяжести септических осложнений у детей с онкопатологией. Определены пороговые уровни ПСП, ПКТ, СРБ для дифференциации различной степени тяжести инфекционных осложнений с учетом комплексного противоопухолевого лечения. Необходимы дальнейшие исследования диагностической ценно-

сти маркеров сепсиса на большей выборке пациентов с различными нозологиями для уточнения оптимальных пороговых значений в группе детей с онкологическими заболеваниями.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R., Linde-Zwirble W.T., Marshall J.C. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2010; 38(2):367-74.
2. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):762-74.
3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-10.
4. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of disease process. *Chest.* 1997; 112(1):235-43.
5. Angus D.C., Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(21):2062-3.
6. Van der Poll T., Opal S.M. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2008; 8(1):32-43.
7. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010; 140(6):805-20.
8. Chan J.K., Roth J., Oppenheim J.J., Tracey K.J., Vogl T., Feldmann M. et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(8):2711-9.
9. Aneja R., Carcillo J. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77(10):986-92.
10. Atkinson A.J. Jr., Colburn W.A., DeGruttola V.G., DeMets D.L., Downing G.J. et al. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69(3):89-95.
11. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive Protein. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(47):48487-90.
12. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S., Langer I., Schlatter M., Becker K.L. et al. *In vitro* and *in vivo* calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003; 144(12):5578-84.
13. Muller B., White J.C., Nylen E.S., Snider R.H., Becker K.L., Habener J.F. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(1):396-404.
14. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U., Stingelin S., Gabay C. CD14 is an acute-phase protein. *J. Immunol.* 2004; 172(7):4470-9.
15. Dziarski R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60(9):1793-1804.
16. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N., Mallet-Coste T., Claessens Y.-E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 450:97-103.
17. Urbonas V., Eidukaitė A., Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine.* 2013; 62(1):34-7.
18. Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013; 40(5):358-65.
19. Guan J., Lin Z., Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/ml. *Shock.* 2011; 36(6):570-4.
20. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., Zhao Y., Xu G.Y., Li S.F. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit. Care.* 2018; 22(1):316.
21. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6(1):59.
22. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D., Lang S., Trinkmann F., Brueckmann M. et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit. Care.* 2014; 18(5):507.
23. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18(6):891-7.
24. Masson S., Caironi P., Spanuth E., Thomae R., Panigada M., Sangiorgi G. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit. Care.* 2014; 18(1): R6.