

УДК 616.94-053.02-074

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАТИВНОСТІ СУЧАСНИХ БІОМАРКЕРІВ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ

Л.В. Пипа, М.М. Мургіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

### The comparative analysis of the descriptiveness of modern biomarkers of sepsis in children

Pipa L.V., Murgina M.M.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

**The objective.** Investigate value different biochemical markers for the diagnosis of sepsis and to determine genetic predictors of generalized infection in children.

**Material and methods.** The paper shows the structure of an infectious focus of 117 pediatric patients with generalized and localized disease, some of which are being identified genetic markers of the propensity to develop sepsis, based on studies of polymorphism of the gene that encodes the synthesis of TNF- $\alpha$  and advanced systemic bacterial inflammation biomarkers, such as procalcitonin and presepsin.

**Results.** It is revealed that high producing allele-308\*A TNF- $\alpha$  in the child's genotype was appearing 5 times more likely than in children with localized bacterial infection; the level of presepsin - the new biomarker of sepsis in the group of children with sepsis consisted of 1887,5 pg/ml (505,5-3702,5 pg/ml), that is 6 times higher than in localized bacterial inflammation - 313, 5 pg/ml (208-376 pg/mL), and 18 times higher than in the group of healthy children (77,5-160 pg/ml).

**Conclusions.** Presepsin - humoral protein that appears when phagocytosis, faster and earlier reflects the dynamics of sepsis than PCT, the perspective marker for research. Measuring levels of Presepsin is effective for early diagnostics of sepsis and monitoring its severity, prognosis, monitoring the effectiveness of AB therapy. Genotype 308\*A TNF- $\alpha$  is a marker of susceptibility to systemic bacterial inflammation.

**Key words:** children, sepsis, procalcitonin, presepsin, TNF- $\alpha$ .

### Сравнительный анализ современных биологических маркеров сепсиса у детей

Пипа Л.В., Мургина М.М.

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Винница, Украина

**Цель:** Изучить ценность разных биохимических маркеров для диагностики сепсиса и определить генетические предикторы развития генерализованного инфекционного процесса у детей.

**Материалы и методы:** В работе показана структура инфекционного очага у 117 детей с генерализованным и локализованным инфекционным процессом, которым проводилось определение генетических маркеров склонности к развитию сепсиса на основе исследования полиморфизма гена, кодируемого синтез TNF- $\alpha$ , и современные биомаркеры системного бактериального воспаления, в частности, прокальцитонин и пресепсин.

**Результаты:** выявлено, что высокопродуктивная аллель -308\*A TNF- $\alpha$  в генотипе детей с системным бактериальным воспалением встречалась в 5 раз чаще, чем у детей с локализованной бактериальной инфекцией; уровень пресепсина – нового биомаркера сепсиса, в группе детей с сепсисом составлял 1887,5 пг/мл (505,5-3702,5 пг/мл), что в 6 раз выше, чем у детей с локализованным бактериальным воспалением - 313,5 пг/мл (208-376 пг/мл) и в 18 раз выше, чем в группе здоровых детей 109 пг/мл (77,5-160 пг/мл).

**Выводы:** пресепсин - гуморальный белок, который появляется при фагоцитозе, раньше и быстрее отображает динамику сепсиса, чем ПКТ, перспективный маркер для научных исследований. Измерение уровня пресепсина эффективно для ранней диагностики сепсиса, мониторинга его тяжести, прогноза, контроля эффективности антибактериальной терапии. Генотип 308\*A TNF- $\alpha$  является маркером склонности к развитию системного бактериального воспаления.

**Ключевые слова:** дети, сепсис, прокальцитонин, пресепсин, TNF- $\alpha$ .

### Адреса для кореспонденції:

Пипа Лариса Володимирівна – професор, зав. кафедрою педіатрії факультету післядипломної освіти

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; 21036, м. Вінниця, вул. Данила Галицького, 60;

тел. (0432) 35-00-20; e-mail: ckt-vnmu@ukr.net

Протягом багатьох століть розвитку медицини проблема сепсису залишалась актуальною і маловивченою. Кожен рік у світі реєструється біля 18 млн. випадків сепсису, 10-30% з них закінчується смертельно, в тому числі у новонароджених та дітей інших вікових груп. Наявність рефрактерного шоку при поступленні в ВАІТ збільшує ризик смерті в 3,8 рази [1, 2, 3, 4].

Статистика сепсису є недосконалою, що в певною мірою було зумовлено недосконалою термінологією та критеріями діагностики останнього. В Україні, як і в більшості країн пострадянського простору, користувались класифікацією сепсису, яка включала такі дефініції як септицемія і септикопемія, в залежності від наявності або відсутності вторинних гнійних вогнищ, однак дані постулати не завжди відповідали дійсності. Так, бактеріємія могла бути транзиторною і не завжди супроводжувалась запаленням, а відсутність верифікації бактеріального збудника не виключає генералізацію інфекційного процесу, поліорганна дисфункція при сепсисі не завжди є наслідком формування вторинних вогнищ інфекції [5]. Приведена класифікація сепсису знаходилась за межами міжнародної класифікації хвороб, травм і причин смерті 10-го перегляду (МКХ-10), яку використовували до недавнього часу вчені і практичні лікарі багатьох країн. На жаль, МКХ-10 не містила термін сепсис, а його замінив термін септицемія, яку поділяли за видом збудника. Сам сепсис тривало вважався ускладненням інфекційного захворювання. Накопиченні знання дозволяють виділяти сепсис як один з клінічних варіантів перебігу інфекції.

Міжнародна термінологія, прийнята на засіданні Американської колегії торакальних хірургів і товариства спеціалістів інтенсивної терапії (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, 1992), включала бактеріємію, синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок, синдром поліорганної недостатності (СПОН) [6].

За даними ACCP/SCCM, сепсис – це інфекція, верифікована клінічно або бактеріологічно, в поєднанні із синдромом системного запалення, для якого характерно дві та більше ознак із наступних 4-х: лейкоцити  $>12000$  або  $<4000$ /мкл або відносна кількість їх незрілих форм більше 10%; ЧСС  $> 90$  в хв; ЧД  $> 20$  в хв;  $T$  тіла  $> 38$  або  $<36^{\circ}\text{C}$  (для дорослих).

Критерії ССЗВ та сепсису у дітей були затвердженні на міжнародній консенсусній конференції з питань педіатричного сепсису (IPSSC), яка була прийнята у 2002 р. Вони ґрунтуються на дорослій класифікації із врахуванням вікових показників. Результати роботи експертної комісії були опубліковані у 2005 р. [7]. ССЗВ у дітей – це присутність щонайменше 2-х із наступних 4-х ознак, одна з яких обов'язково аномальна температура або змінена кількість лейкоцитів: тахікардія (ЧСС, що перевищує 2 квадратичних відхилення від вікової норми, при

відсутності зовнішніх стимулів, тривалого прийому лікарських засобів, больового стимулу, або будь який інший персистуючий підйом протягом 0,5-4 год), для дітей менше 1 року – брадикардія (середня ЧСС менше 10-го вікового перцентилі при відсутності зовнішнього вагусного стимула, призначення  $\beta$ -блокаторів чи вроджених вад серця, чи інша, з невизначеною причиною депресія тривалістю більше 0,5 години); центральна температура  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  або  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ; середня частота дихання, перевищує 2 квадратичних відхилення від вікової норми або є потреба в ШВЛ при гострому процесі, який не обумовлений нейром'язовими захворюваннями чи дією загальної анестезії; число лейкоцитів збільшено або зменшено відповідно до вікових норм (тільки не лейкопенія індукована хіміотерапією), або кількість незрілих форм нейтрофілів перевищує 10%.

В табл. 1 відображено показники вітальних функцій і лабораторні показники в залежності від віку дітей при ССЗВ [7].

Таблиця 1

**Показники вітальних функцій і лабораторні показники в залежності від віку при ССЗВ.**

Вікові групи	ЧСС		ЧД/1хв	Число лейкоцитів	Систолічний артеріаль-
	Тахікардія	Брадикардія			
0-7 днів	$>180$	$<100$	$>50$	34 000	$<65$
7днів-1міс.	$>180$	$<100$	$>40$	$>19500/<5000$	$<75$
1 міс.-1рік	$>180$	$<90$	$>34$	$>17500/<5000$	$<100$
2-5 років	$>140$	-	$>22$	$>15500/<6000$	$<94$
6-12 років	$>130$	-	$>18$	$>13500/<4500$	$<105$
13-18 років	$>110$	-	$>14$	$>1100/<4500$	$<117$

**Примітка:** (Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al., 2005 [7])

Критерії діагностики ССЗВ та сепсису, згідно IPSSC (2005) включають: **інфекція** - передбачувана чи доведена (висівання збудника, гістологічне підтвердження інфекції, або позитивні дані ПЛР), або клінічний синдром, який з високою ймовірністю асоційований з інфекцією; виділяють 2 форми інфекції: локальну форму при якій імунно-запальні реакції обмежені вогнищем бактеріальної інфекції, так і генералізовану, при якій імунно-запальна відповідь виходить за межі вогнища інфекції, набуває системного характеру, проявляючись клінікою синдрому системної запальної відповіді, сепсису, важкого сепсису або септичного шоку; - **сепсис** - ССЗВ в присутності або, як результат передбачуваної чи доведеної інфекції; - **тяжкий сепсис** - сепсис, який поєднується з дисфункцією двох та більше органів; - **септичний шок** - сепсис з ознаками тканинної і органної гіперперфузії і артеріальною гіпотензією, які не усуваються інфузійною терапією і потребують введення катехоламінів.

Однак, термінологія і критерії діагностики сепсису залишались недосконалими, що могло привести як до гіпо-, так і до гіпердіагностики [8]. На з'їзді експертів

European Society of Intensive Care Medicine у 2015 році прийнято рішення переглянути класифікацію сепсису. Проведена третя міжнародна узгоджена конференція по сепсису ESICM/SCCM – нові визначення: Сепсис - 3 [9].

На сайті WHO у 2016 році (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016>) з'явилась остання редакція МКХ 10 що до діагнозу сепсис [10]. В цій версії змінено деякі дефініції сепсису:

- старі рубрики «септицемія», «септичний синдром» замінено на 25 рубрик (з 32) «Сепсис» із вказівкою на етіологічний чинник;
- додано: R57.2 – септичний шок; R57.8 – ендотоксिनний шок; R65 – ССЗВ інфекційного генезу з наявністю та відсутністю ПОН, R65.3 - ССЗВ неінфекційного генезу з ПОН та без ПОН; R65.9 - ССЗВ неуточненого генезу;
- залишився термін «важкий сепсис».

Згідно сучасної термінології, сепсис – життєвонебезпечна органна дисфункція в результаті дисрегульованої відповіді організму на інфекцію (гостре підвищення кількості балів  $\geq 2$  по шкалі SOFA у порівнянні з вихідним станом хворого) [11, 12].

Для виявлення пацієнтів з підозрою на сепсис поза межами відділення інтенсивної терапії рекомендована так звана приліжкова або швидка шкала - qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), яка включає 3 компоненти: порушення ментального статусу (менше 13 балів по шкалі ком Глазго); АТ сист.  $\leq 100$  мм рт.ст.; ЧД  $> 22$  в хвилину. Наявна ознака визначається як один бал, відсутня, як нуль. Два та більше балів свідчать про велику вірогідність генералізації бактеріальної інфекції.

В таблиці 2 подано критерії шкали SOFA, за допомогою якої характеризують органну дисфункцію у дорослих осіб з сепсисом.

Таблиця 2

**Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)**  
Singer M et al. JAMA 2016;315:801-810

SOFA бали	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> мм рт.ст.	<400	<300	<200 на ШВЛ	<100 на ШВЛ
Тромбоцити, тис.	<150	<100	<50	<20
Білірубін, мкмоль/л	20-32	33-101	102-204	>204
Гіпотензія	АТсер. <70 Нг	Допамін $\leq 5$ мкг/кг/хв або добу-тамін влюбій дозі	Допамін $> 5$ мкг/кг/хв або пресорні аміни $\leq 0,1$ мкг/кг/хв	Допамін $> 15$ мкг/кг/хв або пресорні аміни $> 0,1$ мкг/кг/хв
Шкала ком Глазго	13-14	10-12	6-9	<6
Креатинін, Діурез	0,11-0,17	0,171-0,299	0,3-0,44 <500 мл/добу	>0,44 <200 мл/добу

**Примітка:** при наявності ознак бали сумуються і при кількості балів  $\geq 2$ -х у хворого документується органна дисфункція та ризик летального кінця на рівні 10%, чим вищий бал шкали тим вищий ризик неблагоприятного кінця.

Септичний шок – діагностується у дорослих пацієнтів при наявності 2 ознак: 1) клінічні критерії гіпотензії, яка вимагає вазопресорну підтримку для утримання АТ серед.  $\geq 65$  мм рт.ст.; 2) лактат плазми крові  $> 2$  ммоль/л після адекватного інфузійного навантаження [12].

Для оцінки органної недостатності при сепсисі у дітей використовують такі шкали: PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score) та модифікована для педіатричної практики; P-MODS (Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score). Для оцінки ризику летальності - PIM-2 (Pediatric index of mortality) та PRISM - II (pediatric risk of mortality). Кожна зі шкал містить ряд показників, величина яких оцінюється в балах і в залежності від суми балів робиться висновок про ступінь органної дисфункції та ризик летальності. Шкали можуть бути обраховані вручну, а також існують їх автоматизовані версії (<http://test-app.sfar.org/welcome-the-sfar-website/scoring-systems-for-icu-and-surgical-patients/>).

Зокрема, на кардіоваскулярну дисфункцію у дітей вказує зниження АТ (гіпотензія) менше 5-го вікового перцентилу або систолічний тиск знижений на 2 квадратичних відхилення від вікової норми, про рефрактерну гіпотензію свідчать відсутність ефективності від інфузії ізотонічної рідини доведено болюсно в дозі  $\geq 40$  мл/кг або необхідність у вазопресорах для підтримання АТ в межах норми (допамін  $> 5$  мкг/кг/хв або добутамін, адреналін та норадреналін в будь-якому дозуванні); або 2 із 5-ти нижче перерахованих симптомів: метаболічний ацидоз без встановленої причини, дефіцит основ  $> 5.0$  мЕq/L; збільшення вмісту лактату в артеріальній крові більше ніж в 2 рази від нормального; олігурія (діурез менше 0,5 мм/кг/год); подовження симптому «білої плями» більше 5 сек.; різниця центральної та периферичної температури  $> 3^{\circ}\text{C}$  [7].

За даними Saha R. [13] серед етіологічних чинників сепсису: Грам (+) флора складає 30-50%, Грам (-) флора – 25-30%, змішана – 11-19%, гриби та рикетсії – 1-4%. Найчастішими причинами сепсису є Staphylococcus aureus та E. coli, висока летальність характерна для Pseudomonas aeruginosa. Однак, негативні результати посіву крові не виключають наявності сепсису, оскільки в значній частині хворих з картиною сепсису бактеріемія відсутня. Прогресування процесу в цих випадках обумовлене тригерною дією прозапальних цитокінів [14].

В структурі інфекційного вогнища, за даними літератури, перше рангове місце займають інфекційні хвороби легень та м'яких тканин. Окремо слід виділити менінгококову інфекцію (МІ), яка протікає у формі: бактеріального менінгіту – 10-15% випадків; у генералізованій формі (менінгококовий сепсис) – 15-20%; в комбінованій формі – у 40-60% випадків. Загальна летальність при МІ складає 8-10% (5% при менінгітах та 15-20% при сепсисі) [15].

Імунопатогенез сепсису складний. Головним ланцюгом в його патогенезі є патогенасоційовані молекулярні структури – pathogen associated molecular patterns (PAMPs) та їх розпізнання рецепторами PAMP. Рецептором розпізнавання вважається CD14, який є глікопептидом на поверхні макрофагів, моноцитів і нейтрофілів.

До PAMPs відносяться компоненти клітинної стінки бактерій: Грам (-): ліпополісахарид (ЛПС); Грам (+): пептидоглікани, ліпотейхоєва та глюкуронова кислоти; до PAMPs клітинної стінки грибків належать глікани, зовнішній мембранний білок, флагелін, джгутики та ін. Найбільш патогенними є ЛПС Г(-) бактерій. При проникненні у системний кровообіг вони зв'язуються із рецепторами PAMP, які взаємодіють з TLR-2, TLR-4 рецепторами на поверхні моноцитів, нейтрофілів та інших клітин, що призводить до синтезу і секреції в кров прозапальних цитокінів, фізіологічні ефекти яких визначають клінічну картину сепсису [16].

Важливою особливістю Грам (+) бактерій є утворення потужних екзотоксинів, таких як токсин TSST-1, що виділяє *S. aureus*, та пірогенні екзотоксини *Str. pyogenes*. Летальність викликана ними при септичному шоці може сягати 50%. Грампозитивні екзотоксини мають властивість суперантигенів. Вони зв'язуються з комплексом гістосумісності та рецепторами Т-лімфоцитів (TCR), викликаючи масивну Т-лімфоцитарну активацію і вивільнення прозапальних лімфокінів [17].

У відповідь на вивільнення прозапальних вивільняються протизапальні цитокіни з розвитком синдрому компенсаторної протизапальної відповіді (CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome) [17], аж до розвитку імунного параліча, який може бути предиктором летального кінця. Тому залежно від вираженості розвитку CARS буде різний розвиток інфекційного процесу та його прогноз. Тому новим напрямком вивчення патогенезу виникнення системного бактеріального запалення є виявлення поліморфізмів генів регуляторних молекул, які зумовлюють схильність до розвитку септичних станів і відіграють значну роль у перебігу і наслідках захворювання [19, 20].

Так, на результат бактеріальних інфекцій можуть впливати генетичні зміни, які відповідають за підвищену продукцію TNF- $\alpha$  [21]. Проведено генотипування дітей з менінгококцемією. Виявлено, що наявність хоча б однієї копії високопродукуючої алелі -308\*A гену TNF- $\alpha$  у генотипі дитини підвищує вірогідність летального наслідку в 2,5 рази [22].

У дослідженні Е.П. Кузьминої (2013) було виявлено, що у хворих з опіковою хворобою факторами, які визначають схильність або стійкість до розвитку сепсису є поліморфні варіанти генів IL-1Ra (A/A) і TLR2.

У дослідженні чеських учених було виявлено два генних поліморфізми IL-6 (G174>C і G572>C), які зумов-

люють розвиток і важкість сепсису та розвиток гострої наднирничкової недостатності при менінгококовій інфекції [22].

Науковцями разом із практичними лікарями ведеться пошук інтегрального біомаркера ризику генералізації інфекційного процесу. Модель біомаркерів педіатричного сепсису (PERSEVERE; PEdiatRic Sepsis biomarker Risk model) може з високою долею вірогідності ідентифікувати дітей з важким перебігом сепсису та високим ризиком смертності. PERSEVERE сприятиме вчасно прийняти правильне клінічне рішення і служить критерієм ефективності терапії сепсису та септичного шоку [23].

Існує більше 100 біохімічних сполук, які досліджувались при сепсисі (еластаза нейтрофілів; С-С хемокін ліганд 3; С-С хемокін ліганд 4; гранзім В; білки теплового шоку 70 кДа 1В; інтерлейкіни (1а, 4, 6, 8); ліпокалін, лактоферин; матриксна металопротеїназа, нейтрофільна колагеназа; резистин і ін.) [23]. Найбільш важливими виявились наступні: СРБ (С reactive protein); IL-6 (Interleukine 6); PCT (прокальцитонін); LBP (ліпополісахарид-зв'язуючий білок); sCD14ST – пресепсин (ПСП) [24].

Підвищення рівня маркерів, які традиційно використовуються, а саме: СРБ, ІЛ-6, ФНО-альфа і ін., відбувається не тільки при інфекційному процесі, а й при опіках, травмі без інфікування, злукісних, імунних процесах. Тобто, це достатньо чутливі маркери запалення, однак за допомогою них не можливо диференціювати інфекційний та неінфекційний механізм запалення [25].

Препрокальцитонін (преПКТ) – вихідний білок, з якого шляхом протеолізу утворюються прокальцитонін – прогормон, попередник кальцитоніну, який синтезується в клітинах щитовидної залози. При інфекції ПКТ синтезується в різних органах (в печінці, нирках, адіпозитах, м'язах) і різними типами клітин. Синтез ПКТ індукується ендотоксинами та цитокінами. Отримані дані свідчать про тісний зв'язок продукції ПКТ з продукцією таких прозапальних цитокінів IL-6, TNF- $\alpha$ , що обумовлює недоцільність їх визначення при визначенні ПКТ [26].

До сьогодні не з'ясовано чим є ПКТ – цитокіном, гормоном чи білком активної фази. Це зумовлено тим, що він має характеристики усіх цих речовин [27]. Цей тест має чутливість 91,6%, специфічність 85,9% [28]. Показано, що за рівнем ПКТ можна з високою достовірністю відрізнити сепсис Грам (-) і Грам (+) етіології [28]. Рівень ПКТ вище від 2 нг/мл з високою вірогідністю свідчить про інфекційний процес з ССЗР. Рівні ПКТ вищі від 10 нг/мл спостерігаються виключно у хворих з важким сепсисом або септичним шоком [28].

ПКТ підвищується в крові при інфекційному процесі вже через 3-4 години, що значно швидше ніж СРБ. Він добре зарекомендував себе як маркер неонатального сепсису і є чутливішим, ніж СРБ та ІЛ-6 [29].

ПКТ – хороший індикатор важкості інфекції та ефектив-

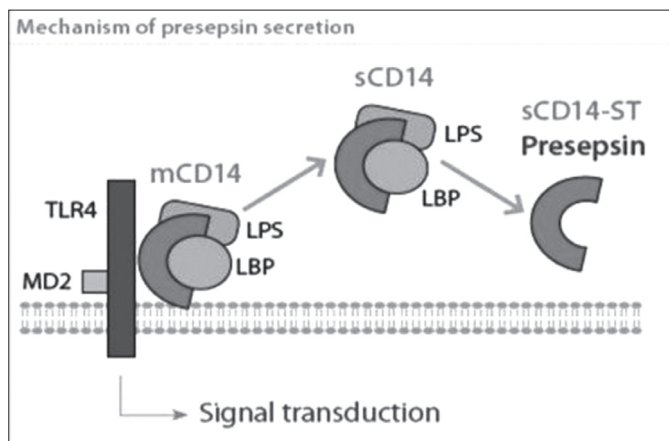
ності лікування. [30]. Однак, останнім часом з'явилися дані про хибну позитивність і хибну негативність ПКТ. Так, неспецифічне по відношенню до інфекції підвищення ПКТ спостерігається при масивній загибелі клітин: при важких травмах або хірургічних втручаннях, однак, при відсутності інфікування знижується через 3-5 днів; хибно негативний ПКТ може спостерігатись при локальній інфекції та на ранніх стадіях системної інфекції (рівні ПКТ низькі – в сірій зоні). При розвитку сепсису підвищення ПКТ може відбуватись із затримкою [31].

В останні роки з'явився значний інтерес до білка гострої фази, розчинного CD14 (sCD14-ST) – пресепсину (ПСП), як високоспецифічного маркера сепсису. CD14 існує у двох формах: розчинний (sCD14) та зв'язаний з мембраною (mCD14), останній знаходиться на мембранній поверхні моноцитів і макрофагів і слугує рецептором для ЛПС [30]. Біомаркер ПСП є білком з молекулярною масою 13 кДа, специфічний для фагоцитозу і утворюється внаслідок каскаду реакцій з mCD14 – мембранного рецептора макрофагів при зв'язуванні бактерій рецептором TLR4 [32]. Після активації фагоцитозу катепсин D та інші протеїнази розщеплюють циркулюючий sCD14 з утворенням його вкороченого фрагменту sCD14-ST (суб-типу), який і отримав назву пресепсин [33]. У нормі його концентрація в сироватці крові дуже низька [34].

ПСП був відкритий у 2005 році в Японії і в 2011 запатентований як біохімічний маркер рівня фагоцитозу. Показано, що його рівень у крові підвищується вже через 1,5-2 години після індукції фагоцитозу [35].

У порівнянні з іншими маркерами ПСП має найбільшу специфічність і чутливість для діагностики сепсису. Рівень у 600 пг/мл був взятий в якості порогового значення при якому чутливості складає 87,8%, специфічність - 81,4%, позитивна прогностична цінність - 88,6%, негативна прогностична цінність - 80,3% [32].

На рисунку 1 відображено схему утворення пресепсину при інфекційному процесі.



**Рис. 1.** Схема утворення пресепсину. (Yoshikazu Okamura, Ralf Thomaе): mCD14 - мембранний CD14; sCD14 – розчинний CD14; sCD14-ST – розчинний CD14 підтип (пресепсин); LPS – ліпополісахарид; LBP – ліпополісахарид зв'язуючий білок; TLR4 - toll-like рецептор 4; MD2 білок пов'язаний з TLR4

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

У дослідженні Shozushima T. et al. (2011) ПСП був кращим маркером для діагностики сепсису, порівняно з ПКТ. Крім того, рівні ПСП добре корелюють зі шкалами APACHEII і SOFA [36].

Останні дослідження показали, що ПСП є високоспецифічним маркером сепсису і фагоцитозу. ПСП точно діагностує локальну інфекцію, сепсис і септичний шок і диференціює їх від ССЗР неінфекційної етіології [32]. Однак, дослідження ПСП і його значення в діагностиці гнійно-септичних станів, їх важкості та прогнозу у дітей, а також у дорослих в Україні взагалі не проводились, що робить таке дослідження надзвичайно актуальним, зважаючи на розповсюдженість сепсису, високу летальність від нього і запізню діагностику при багатьох хірургічних та інфекційних станах.

**Мета роботи.** Дослідити цінність різних біохімічних маркерів для діагностики сепсису та визначити генетичні предиктори розвитку генералізованого інфекційного процесу у дітей.

**Матеріал і методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 117 дітей, з них 52 осіб з локалізованими та 65 осіб з генералізованими формами гнійно-септичних станів, віком від 4 місяців до 17 років, які перебували на лікуванні в Хмельницькій інфекційній, обласній та міській дитячих лікарнях протягом 2008-2016 рр.

**Критеріями включення виступали:** вік дітей від 1 міс. до 17 років 11 міс. 29 днів; наявність локалізованої або генералізованої бактеріальної інфекції, яка відповідає критеріям діагностики сепсису.

Критеріями виключення з дослідження були: хворі з бактеріальною інфекцією, яка розвилась на тлі супутньої патології, діти віком до 1 міс.

Спеціальні лабораторні обстеження, а саме, вміст в сироватці крові прокальцитоніну та пресепсину, а також поліморфізм гену TNF- $\alpha$ , проводились у 57 хворих дітей, серед них хлопчиків було 36 (63,1%), дівчат - 21 (32,9%). Середній вік дітей склав 7,14 роки ( $\pm 5,43$ ). В залежності від місця проживання діти розділились наступним чином: сільські діти – 29 (50,9%); міські діти – 28 (49,1%).

Обстежені діти були поділені на 2 групи: основна група – 29 дітей із генералізованою інфекцією, групу порівняння склали 28 дітей із локалізованою інфекцією. За статтю, віком групи були репрезентативні (табл. 1). Група контролю – 58 дітей без ознак інфекційного процесу та запалення.

Таблиця 1

## Розподіл дітей по віку, статі, місцю проживання

Група	Вік (роки)	Стать		Проживання	
		жін	Чол	місто	Село
Основна, n-29	5,27	14	15	14	15
Порівняння, n-28	9,48	7	21	14	14
Всього, N – 57	7,14	21	36	28	29

Визначення пресепсину та прокальцитоніну проводилось в біохімічній лабораторії 1 міської клінічної лікарні м. Мінськ (зав. лабораторією лікар вищої категорії Борисенко Т.Д.). Прокальцитонін визначали електрохемілюмінісцентним імунотестом ECLIA на автоматичному аналізаторі Cobas e 411 (Roche diagnostics) за допомогою реактиву Elecsys BRAMS PCT. Пресепсин визначали імунохемілюмінісцентним методом на автоматичному аналізаторі PATHFAST за сприянням ПП «Аргомеда», що є ексклюзивним дистриб'ютором японської фірми LSI Medience Corporation, – виробника імунохемілюмінісцентного аналізатора PATHFAST.

Поліморфізм TNF- $\alpha$  досліджували в «Центрі молекулярної генетики», м. Москва (генеральний директор д. біол.н., проф. Поляков А.В.) та в лабораторії епігенетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (завідуючий проф., д.мед.н. Вайсерман А.М.). Визначення алельного поліморфізму промоторної ділянки гену TNF- $\alpha$  (-308 G-A) проводили за допомогою методу рестриктивного аналізу продуктів ампліфікації (PCR-RFLP).

Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності співвідношення шансів (СШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу, точного критерію Фішера. Описова статистика складалась із визначення медіани та 95% довірчого інтервалу. Оцінка достовірності різниці в показниках різних груп оцінювалась розрахунком критерію Манна-Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** При обстеженні 117 дітей з локалізованим інфекційним процесом (65 дітей) та сепсисом (52 дитини) виявлено наступну структуру первинного вогнища: перше рангове місце займають бактеріальні хвороби органів черевної порожнини, друге – органів дихальної системи, третє – хвороби ЦНС, четверте та п'яте ЛОР-органів та кістково-м'язової системи відповідно.

Серед обстежених 117 дітей у 52 осіб мав місце сепсис (генералізоване бактеріальне запалення з синдромом ПОН). У групі сепсису переважали діти із локалізацією вогнища в ЦНС (бактеріальні менінгіти, менінгококова інфекція), які склали 28,84% (15 дітей). У дітей із вогнищем інфекції в дихальній системі – 19,23% (10 дітей) була діагностована деструктивна пневмонія, гнійний плеврит. Діти із локалізацією вогнища в черевній порожнині (19,23%, 10 дітей) страждали на деструктивний апенди-

цит, ускладнений розлитим перитонітом. Септичну форму гематогенного остеомієліту було діагностовано у 17,3% (9 дітей). Бактеріальні захворювання ЛОР органів зустрічались у 15,4% (8) обстежених дітей, а саме: пансинузит, мастоїдит, гострий середній гнійний отит.

На рис. 2 відображено структуру інфекційного вогнища у дітей основної групи.



Рис. 2. Структура інфекційного вогнища у дітей із сепсисом.

З метою ранньої діагностики бактеріального запалення у дітей та прогнозування його генералізації проводилось дослідження поліморфізму TNF- $\alpha$ , рівень прокальцитоніну та пресепсину.

Нами проведено визначення рівня прокальцитоніну у 59 дітей. Основна група складалась із 16 дітей із генералізованим інфекційним процесом, 14 дітей склали групу порівняння (діагностована локалізована інфекція) та 30 дітей контрольної групи (діти без ознак інфекційного запалення).

Результати оцінювались із вираховуванням медіани та інтерквартильного інтервалу, оскільки розподіл в групах відмінний від нормального. В основній групі рівень прокальцитоніну сягав 2,43 нг/мл (1,36-4,29 нг/мл), в групі порівняння – 0,524 нг/мл (0,225-1,025 нг/мл). Різниця між показниками груп є статистично значимою ( $p < 0,01$ ) – критерій Манна-Уїтні 13 при критичному значенні 50. В контрольній групі дітей рівень прокальцитоніну становив 0,028 нг/мл (0,011-0,038 нг/мл).

Чутливість та специфічність для діагностики сепсису прокальцитоніну складала 90 та 87%, відповідно. Чутливість та специфічність для ідентифікації бактеріального запалення склали 83%.

Нами проведено визначення рівня пресепсину сироватки крові у 56 дітей, які були розподілені на групи: основну групу склали 16 дітей (діти із генералізованою інфекцією (2 і більше ознак ССЗВ, доведене бактеріальне вогнище, дисфункція 1 або більше систем). Група порівняння – 14 дітей із локалізованим інфекційним процесом (доведене вогнище інфекції, 1-2 симптоми ССЗВ). Група контролю – 26 дітей без ознак інфекційного процесу та запалення. Вік обстежених дітей був від 4-х місяців до 16

років, що знаходились на лікуванні в ХМДЛ, ХІЛ, ХОДЛ протягом 2014-2016 років.

В результаті дослідження було отримано наступні результати: в основній групі рівень пресепсину складав 1887,5 пг/мл (505,5-3702,5 пг/мл); в групі порівняння – 313,5 пг/мл (208-376 пг/мл). Різниця між групами статистично значима ( $p < 0,01$ ): U-критерій Манна-Уїтні – 6,5 при критичному значенні 50. У здорових дітей рівень пресепсину – 109 пг/мл (77,5-160 пг/мл), що також статистично відрізнялось від медіани групи порівняння ( $p < 0,05$ ): U-критерій Манна-Уїтні – 15 при критичному значенні 112. На рисунку 3 відображено рівні пресепсину у дітей досліджуваних груп.

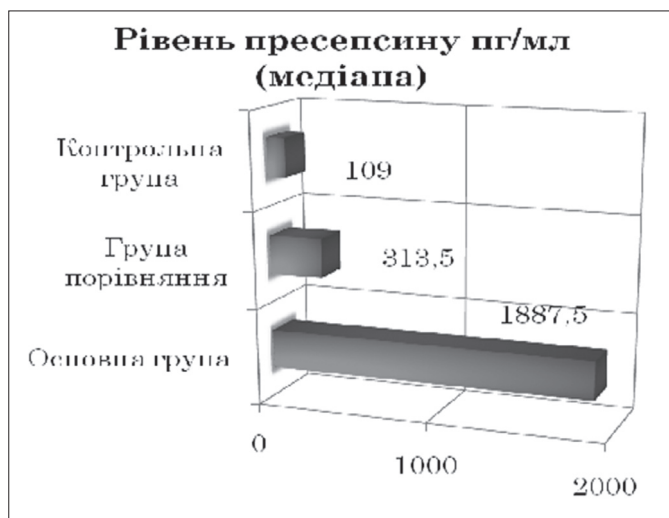


Рис. 3. Рівні пресепсину у дітей з локалізованою і генералізованою інфекцією та у здорових дітей.

Чутливість та специфічність визначення рівня пресепсину при сепсисі у дітей складає, відповідно, 92 та 93%. Для діагностики наявності бактеріальної інфекції у дітей чутливість складає 97%, а специфічність – 96%.

Новим напрямком вивчення патогенезу виникнення гнійно-септичних захворювань є виявлення поліморфізмів генів регуляторних молекул, які зумовлюють схильність до розвитку септичних станів і відіграють значну роль у перебігу і наслідках захворювання [19]. На результат бактеріальних інфекцій можуть впливати генетичні зміни, які відповідають за підвищену продукцію TNF- $\alpha$ .

Нами проведено дослідження поліморфізму гену, що кодує синтез TNF- $\alpha$  у точці (-308), у 55 дітей з генералізованою та локалізованою бактеріальною інфекцією. Визначався мутований та дикий варіант даного алелю. При наявності дикого варіанту в точці (-308) гомозиготно знаходиться гуанін, при мутованому гетерозиготному варіанті одна із молекул гуаніну замінена на аденін, при гомозиготному варіанті мутації обидві молекули гуаніну заміщуються на аденін.

Основну групу склали 28 дітей із генералізованим інфекційним процесом, група порівняння складалась із 27 дітей, у яких було діагностовано локалізовану форму бактеріальної інфекції. Вік дітей від 3 міс. до 17

років. Групи були репрезентативні за віком та статтю. В основній групі у 13 дітей (46,4%), було виявлено мутований варіант алелю та в 15 дітей (53,6%) – дикий. В групі порівняння мутований варіант було виявлено лише у 4-х дітей, що складало 14,8%, всі інші діти мали дикий варіант алелю (85,2%). Потрібно відзначити, що в групі порівняння не було дітей із гомозиготним варіантом мутованого алелю. На рисунку 4 відображено процентне співвідношення дітей із різними варіантами алелю.

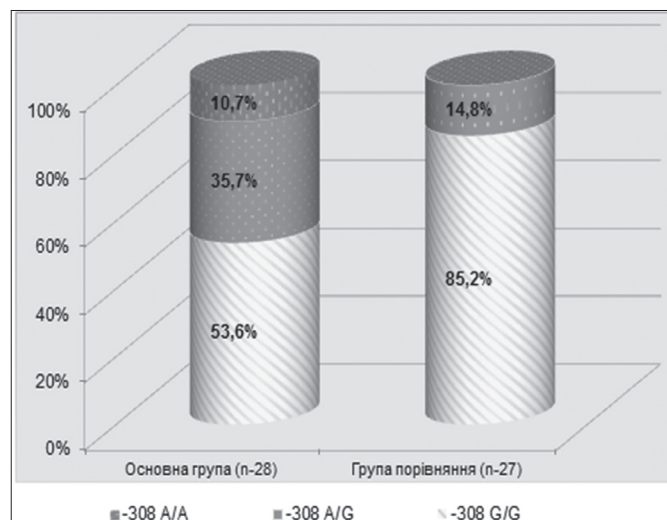


Рис. 4. Поліморфізм TNF- $\alpha$  у дітей з генералізованою та локалізованою бактеріальною інфекцією.

Як видно із вищенаведеного, у дітей основної групи мутований варіант точки (-308) в гені, що кодує синтез TNF- $\alpha$ , зустрічається частіше, тому розрахувавши точний критерій Фішера для даних виборок, можна зробити висновок, що наявність мутованої алелі є предиктором розвитку генералізованого інфекційного процесу ( $p = 0,00572$ ). Розрахувавши співвідношення шансів (СШ), було виявлено, що у дітей із наявністю аденіну в точці (-308) в 5 разів (ДІ 1,54-16,14) частіше реєструється генералізований інфекційний процес.

## Висновки.

1. Наявність мутованого алелю А в точці (-308) є маркером схильності до розвитку генералізованої бактеріальної інфекції у дітей, а генотип 308 G/G – маркером резистентності щодо розвитку генералізованої бактеріальної інфекції у дітей.
2. Прокальцитонін є доступним маркером сепсису у дітей, який має високу чутливість та специфічність для діагностики генералізованого інфекційного процесу, хоча для первинного виявлення наявності бактеріального запалення він має нижчу чутливість та специфічність.
3. Підвищений синтез пресепсину відбувається тільки при інфекційному процесі, що дозволяє використовувати даний маркер для проведення диференційної діагностики інфекційного і неінфекційного запалення.
4. Рівень пресепсину чутливіший ніж ПКТ. Його вимірювання

ефективно для ранньої діагностики сепсису, моніторингу його важкості, прогнозу та контролю ефективності антибактеріальної терапії. Пресепсин - перспективний маркер для наукових досліджень;

## Література

1. Колоскова К.О., Безруков Л.О., Колюбакіна Л.В., Власова О.В. Діагностична цінність гострофазових показників інфекційно-запального процесу у діагностиці раннього неонатального сепсису. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології 2016; 9(3); 58-64.
2. Plunkett A., Tong J. Sepsis in children. *BMJ* 2015;351:h3704.
3. Hatman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S., Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14; 686-693.
4. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW et al., Pediatric severe sepsis in US children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 15: 798-805.
5. Бархатова Н.А., Привалов В.А. Сепсис в хирургии. Челябинск; 2010:75.
6. Bone R.C., Sibbald W.J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101(6):1481-1483
7. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1);2-8.
8. Нестеренко О.М. Международное Руководство по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (пересмотр 2012 года), выпущенное неформальным движением за выживание при сепсисе. Краткое изложение (Pocket Guide). *Ж. Шпитальна хірургія* 2016; 1: 5-26.
9. Singer M., Deutschman S.C., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):775-787.
10. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
11. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-774.
12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 23(315):801-810.
13. Saha R., Das S., Chatterjee R., Kaur I. The pathophysiology of septic shock. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2010; 1: 1-10.
14. Махмудов О.С., Пулатова Р.З. Опыт внедрения современных методов диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста. *Педиатрия* 2012; 3(4): 88-91.
15. King E.G., Bauza G.J., Mella J.R., Remick D.G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation* 2014; 94: 4-12.
16. Mossie A. Pathophysiology of sepsis. *World Journal of Medicine and Medical Science* 2013; 1(8):159-168.
17. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
18. Faix I.D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013; 50(1):23-36.
19. Гузенко Б.В. Алгоритм діагностики опікового бактеріального сепсису. *Запорозький медичинський журнал* 2013;5:19-22.
20. Delongui F., Grion C.M.C., Watanabe M.A.E., et al. Association of tumor necrosis factor  $\beta$  genetic polymorphism and sepsis susceptibility. *Experimental and therapeutic medicine* 2011; 2: 349-356.
21. Пипа Л.В., Мургіна М.М. Поліморфізм гена TNF- $\alpha$  при локалізованих і генералізованих гнійно-септичних захворюваннях у дітей. *Современная педиатрия* 2013; 3: 39-42.
22. Руденко К.А., Нихай М.М., Тугуз А.Р. G308/308A поліморфізми гена TNF- $\alpha$  и уровни продукции цитокина в норме и при хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания. *Вестник адыгейского государственного университета* 2012;4 (110):146-154.
23. Wong H.R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N.Z., Hall M., et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2012;16: R174.
24. Вельков В.В. Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. *Журнал им. проф. Б.М. Костюченка* 2015; 2:54-82.
25. Samraji R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013; 40(5): 358-365.
26. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 21-47
27. Булава Г.В. Иммунологические аспекты сепсиса. *Неотложная медицинская помощь.* 2013; 2:47-56.
28. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *N. Ingram* 2013;14(3):226-230.
29. Gupta R, Singh V, Patrikar S, Hazra N, Mathai SS. Is Procalcitonin Useful in Early Diagnosis of Serious Bacterial Infections in Children? *J Nepal Paediatr Soc* 2013;33(2):106-109.
30. Jordan I., M nica B., Elisabeth E., Cambra F.J., Anna T., Carne V., Antonio P. Procalcitonin: A useful biomarker to discriminate infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(4): 441-445.
31. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34(4):263-73.
32. Zou Q., Wen W., Zhang X-C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014; 5 (1):16-19.
33. Dupuy A.M., Philippart F., P an Y., Lasocki S., Charles P.E., Chalumeau M., Claessens Y.E. et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert



panel review: I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Annals of Intensive Care* 2013; 3(22): 1-8.

34. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for Sepsis. *BioMed Research International* 2014; 2014: 1-6.
  35. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Crit. Care.* 2010; 14(2): 19.
  36. Sato R., Sato M., Takahashi G, Kojika M., Inoue Y., Endo S. Serum levels of presepsin reflects the APACHE II and SOFA scores in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013; 17(2): 37.
- References**
1. Koloskova K.O., Bezrukov L.O., Kolyubakina L.V., Vlasova O.V. Diagnostichna tsinnist' gostrofazovikh pokaznikov infektsiyno-zapal'nogo protsesu u diagnostitsi rann'ogo neonatal'nogo sepsisu. *Mizhnarodniy zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologiy* 2016; 9(3); 58-64.
  2. Plunkett A., Tong J. Sepsis in children. *BMJ* 2015;351:h3704.
  3. Hatman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S., Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14; 686-693.
  4. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW et al., Pediatric severe sepsis in US children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 15: 798-805.
  5. Barkhatova N.A., Privalov V.A. Sepsis v khirurgii. *Chelyabinsk*; 2010:75.
  6. Bone R.C., Sibbald W.J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101(6);1481-1483
  7. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1);2-8.
  8. Nesterenko O.M. Mezhdunarodnoe Rukovodstvo po lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka (peresmotr 2012 goda), vypushchennoe neformal'nym dvizheniem za vyzhivanie pri sepsise. *Kratkoe izlozhenie (Pocket Guide). Zh. Shpital'na khirurgiya* 2016; 1: 5-26.
  9. Singer M., Deutschman S.C., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8);775-787.
  10. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
  11. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-774.
  12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 23(315):801-810.
  13. Saha R., Das S., Chatterjee R., Kaur I. The pathophysiology of septic shock. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2010; 1: 1-10.
  14. Makhmudov O.S., Pulatova R.Z. Opyt vnedreniya sovremennykh metodov diagnostiki i lecheniya sepsisa u detey rannego vozrasta. *Pediatriya* 2012; 3(4): 88-91.
  15. King E.G., Bauza G.J., Mella J.R., Remick D.G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation* 2014; 94: 4–12.
  16. Mossie A. Pathophysiology of sepsis. *World Journal of Medicine and Medical Science* 2013; 1(8):159-168.
  17. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
  18. Faix I.D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013; 50(1):23-36.
  19. Guzenko B.V. Algoritm diagnostiki opikovogo bakterial'nogo sepsisu. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* 2013;5:19-22.
  20. Delongui F., Grion C.M.C., Watanabe M.A.E., et al. Association of tumor necrosis factor genetic polymorphism and sepsis susceptibility. *Experimental and therapeutic medicine* 2011; 2: 349-356.
  21. Pipa L.V., Murgina M.M. Polimorfizm gena TNF- $\alpha$  pri lokalizovanih i generalizovanih gniyno-septichnikh zakhvoryuvannykh u ditey. *Sovremennaya pediatriya* 2013; 3: 39-42.
  22. Rudenko K.A., Nihay M.M., Tuguz A.R. G308/308A polimorfizmy gena TNF- $\alpha$  i urovni produktsii tsitokina v norme i pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh organov dykhaniya. *Vestnik adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta* 2012;4 (110):146-154.
  23. Wong H.R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N.Z., Hall M., et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2012;16: R174.
  24. Vel'kov V.V. Ispol'zovanie biomarkera presepsin dlya ranney i vysokospetsifichnoy diagnostiki sepsisa. *Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka* 2015; 2:54-82.
  25. Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013; 40(5): 358-365.
  26. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 21-47
  27. Bulava G.V. Immunologicheskie aspekty sepsisa. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2013; 2:47-56.
  28. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *N. Ingram* 2013;14(3):226-230.
  29. Gupta R, Singh V, Patrikar S, Hazra N, Mathai SS. Is Procalcitonin Useful in Early Diagnosis of Serious Bacterial Infections in Children? *J Nepal Paediatr Soc* 2013;33(2):106-109.
  30. Jordan I., Mònica B., Elisabeth E., Cambra F.J., Anna T.,

- Carme V., Antonio P. Procalcitonin: A useful biomarker to discriminate infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(4): 441-445.
31. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34(4):263–73.
  32. Zou Q., Wen W., Zhang X-C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014; 5 (1):16-19.
  33. Dupuy A.M., Philippart F., Péan Y., Lasocki S., Charles P.E., Chalumeau M., Claessens Y.E. et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Annals of Intensive Care* 2013; 3(22): 1-8.
  34. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for Sepsis. *BioMed Research International* 2014; 2014: 1-6.
  35. Shirakawa K., Naitou K., J. Hirose J., et all. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Crit. Care.* 2010; 14(2): 19.
  36. Sato R., Sato M., Takahashi G, Kojika M., Inoue Y., Endo S. Serum levels of presepsin reflects the APACHE II and SOFA scores in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013; 17(2): 37.

**Відомості про авторів:**

**Пипа Лариса Володимирівна** – професор, зав. кафедрою педіатрії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; 21036, м. Вінниця, вул. Данила Галицького, 60; тел. (0432) 35-00-20; e-mail: ckt-vnmu@ukr.net

© Л.В. Пипа, М.М. Мургіна, 2017