

Снисарь В.И.

ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"

БИОМАРКЕРЫ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Представлены данные об основных диагностических и прогностических биомаркерах наличия инфекции у детей: С-реактивный белок (С-РБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), прокальцитонин (ПКТ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 антагонист рецептора (ИЛ-1га), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли (ФНО), триггерный рецептор экспрессии миелоидных клеток (sTREM)-1, белки высокой мобильной группы (HMGB1). Несмотря на многочисленные научно-исследовательские работы по изучению биомаркеров, их использование в клинической педиатрической практике ограничено. В последнее время большое внимание уделяют изучению диагностической ценности биомаркеров, что связано с высокой смертностью новорожденных и детей от сепсиса.

Ключевые слова: биомаркеры, сепсис, дети.

Сепсис является ведущей причиной смерти как взрослых, так и детей [1]. Задержка с его диагностикой и лечением значительно увеличивает риск тяжести заболевания и смертности [2, 3]. Концепция ранней диагностики сепсиса обосновывает поиск показателей клинически тяжелого сепсиса и септического шока. Биомаркеры – это биологические параметры, связанные с наличием и выраженностью конкретных болезненных состояний. Биологические маркеры могут быть обнаружены и измерены с помощью различных методов, включая физическое обследование, лабораторные анализы и методы визуализации. В частности, биомаркеры позволяют объективно измерять переход нормального биологического процесса в патологический или оценивать качество фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [4]. В случае сепсиса биомаркеры будут способствовать ранней диагностике и раннему лечению, то есть снижению тяжести заболевания и смертности.

Для поиска диагностических и прогностических биомаркеров наличия инфекции, в частности, у детей проведено много исследований, что связано с высокой смертностью новорожденных и детей от сепсиса, но в настоящее время использование биомаркеров в клинической практике ограничено. Во многих работах показана эффективность использования нескольких биомаркеров для

диагностики инфекции у детей. Среди биомаркеров С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин (ПКТ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) наиболее изучены и считаются перспективными для диагностики инфекций в педиатрии [5].

Понятие "идеальный" биомаркер сепсиса требует уточнения. Он должен точно определить наличие инфекции у ребенка, то есть не давать ложноположительных результатов тестов. Кроме того, биомаркер должен быть легко проверяем. Если его определение трудно или сопряжено с инвазивностью, то данный биомаркер будут меньше использовать в связи с трудностью с получением образцов. Большинство биомаркеров требуют использования образцов крови или других биологических жидкостей организма. В этом обзоре мы остановимся на биомаркерах сепсиса, содержащихся в сыворотке крови. Идеальный биомаркер сепсиса должен быстро определяться. Если биомаркеры чувствительны, специфичны и методы их выявления не сопряжены с трудностями, но при этом результаты получают с опозданием, то такие биомаркеры могут оказаться неэффективными. Тяжелый сепсис и септический шок часто быстро прогрессируют, поэтому задержка с диагностикой и лечением может быть фатальной.

Для биомаркеров сепсиса есть два важных аспекта – это связь с инфекционным агентом и степень реакции организма на инфекционный

агент. В качестве биомаркеров могут быть бактериальные клеточные компоненты, бактериальная ДНК или вирусная РНК/ДНК. Реакция организма на инфекцию может проявляться в увеличении количества цитокинов, изменении содержания факторов коагуляции, появлении маркеров воспаления, белков острой фазы, маркеров дизоксии и растворимых рецепторов. В большинстве работ по изучению биомаркеров сепсиса основное внимание уделено реакции организма на инфекцию. В неонатальной и педиатрической интенсивной терапии это сопряжено с определенными сложностями, так как необходимо выявить различия в физиологическом ответе организма на сепсис в зависимости от возраста ребенка, генетических особенностей, инфекционного агента, вызвавшего сепсис, сопутствующего заболевания. Относительная иммунологическая незрелость новорожденного обуславливает определенную реакцию его внутренней физиологической среды, что сказывается на дизайне исследований биомаркеров сепсиса [6]. У онкологических больных и пациентов после трансплантации "нормальный" физиологический ответ на сепсис может быть сильно модифицирован иммунодепрессантами [7]. Это может привести к неправильной трактовке биомаркеров у этой категории больных. Использование нескольких биомаркеров имеет очевидные преимущества по сравнению с единичным для ранней диагностики сепсиса и начала терапевтического вмешательства.

Однако при использовании биомаркеров с целью определения вида и тяжести заболевания, в данном случае сепсиса, существуют определенные риски. Один из них включает ложноположительный результат определения, когда тест показывает наличие у пациента сепсиса, которого в действительности нет [8]. Такой результат может быть показанием для агрессивного лечения и длительной госпитализации. Кроме того, ложноположительный результат сопряжен с опасностью отказа от дальнейшей дифференциальной диагностики,

что приведет к отсрочке выполнения необходимых диагностических тестов для установления правильного диагноза и выбора лечения.

В данном обзоре литературы использованы данные PubMed, а также статьи, посвященные изучению биомаркеров и их информативности для диагностики сепсиса.

С-реактивный белок

С-реактивный белок широко используется в качестве маркера острого воспаления и является одним из наиболее изученных биомаркеров сепсиса. Он вырабатывается в печени при воспалительной реакции в ответ на повреждение клеток и повышение уровня ИЛ-6. Как полагают, С-РБ помогает связываться комплементу с чужеродными и поврежденными клетками [9–13]. Установлено, что по сравнению с другими биомаркерами такими, как ИЛ-6 и ИЛ-1, содержание С-РБ при сепсисе увеличивается позднее [10]. Чувствительность С-РБ для диагностики сепсиса составляет от 44 до 100%, специфичность – от 58 до 98% в зависимости от порогового значения (табл. 1). С-РБ является маркером воспаления, а не инфекции. Так, у детей с тяжелыми ожогами С-РБ – это маркер воспалительной реакции при термической травме. Его нельзя использовать для прогноза развития у них инфекции или сепсиса [14]. Уровень С-РБ может быть увеличен и при других условиях: вирусные инфекции, злокачественные опухоли, травмы, послеоперационные состояния, ожоги, некрозы ткани, иммунологически опосредованные воспалительные заболевания и даже ожирение [14, 17]. Определение концентрации С-РБ может быть полезным для дифференцирования септических и асептических заболеваний у новорожденных [16]. В диагностике неонатального сепсиса чувствительность С-РБ составляет 87–97%, а специфичность – 15–29%. У недоношенных детей его диагностическая ценность еще меньше [18]. Наличие положительного результата теста на наличие С-РБ увеличивает вероятность развития инфекции у ребенка на

11%, а отрицательного – уменьшает вероятность его заражения на 33% [19]. S.Boonkasidecha с соавт. показали, что С-РБ, как диагностический инструмент для рассмотрения вопроса о проведении антимикробной терапии при неонатальном сепсисе имеет чувствительность 92,6–96,3% и прогностическую ценность 100%, что может уменьшить длительность использования антибиотиков [20].

и прогрессирования заболевания. Содержание ИЛ-6 увеличивается быстро, но он имеет короткий период полураспада, поэтому С-РБ используют для контроля заболевания после 24-часового периода [12]. Уровень С-РБ повышается в течение 2–3 дней, достигая максимума через 36–50 ч от начала заболевания [15]. K.Bhattacharya с соавт. показали, что при неонатальном сепсисе положительный уровень

Таблица 1. Данные о содержании, чувствительности и специфичности С-РБ

Источник	Содержание С-РБ, мг/дл	Распространенность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Isaacman and Burke, 2002 [58]	4,4	11	62 (44–80)	81 (76–86)
Pulliam et al., 2001 [21]	7	18	79 (57–100)	90 (83–98)
Lacour et al., 2001 [22]	4	23	89 (78–100)	75 (66–84)
Galetto-Lacour et al., 2003 [61]	4	29	79 (65–94)	79 (69–88)
Berger et al., 1996 [23]	2	25	83 (70–97)	67 (58–76)
Andreola et al., 2007 [24]	>4,0	67	71 (61–80)	81 (76–85)

Примечание. В скобках приведен 95% доверительный интервал.

У всех новорожденных и детей, страдающих печеночной недостаточностью или получающих лечение стероидами, уровень С-РБ как ответ на инфекцию снижается за счет уменьшения активации цитокинов [17, 18].

В сравнительных исследованиях прокальцитонина (ПКТ) и сывороточного амилоида было установлено, что с помощью С-РБ диагностика неонатального бактериального сепсиса возможна, но только не на начальном этапе. У детей С-РБ более информативен [9]. Если сравнивать скорость повышения содержания ПКТ и С-РБ, то у больных с сепсисом С-РБ плохо коррелировал с тяжестью развития синдрома системного воспалительного ответа и оценкой органной недостаточности по шкале SOFA. Уровень С-Б был выше в случае низкой оценки по шкале SOFA. Все это указывает на то, что С-РБ не является прямым показателем клинического прогресса, поэтому он неинформативен при нарастании дисфункции органов [25]. При использовании в комбинации с ИЛ-6 С-РБ является надежным маркером ранней инфекции

С-РБ варьировал у новорожденных. Через 12 ч его концентрация составляла 6 мг/дл и более [26].

Содержание С-РБ измеряют в сыворотке крови. Для этого требуется 2–3 мл крови [24]. Анализ проводят с помощью нефелометрии или иммунофлуоресцентным методом [12]. При использовании последнего определяют соединение С-РБ, содержащегося в сыворотке, с его специфическими антителами – нерастворимый комплекс антиген-антитело [27].

Скорость оседания эритроцитов

Другим биомаркером сепсиса, часто упоминающимся в литературе, является скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая не является специфическим маркером повреждения тканей [28]. По сравнению с количеством лейкоцитов определение СОЭ является более информативным для выявления воспалительных состояний. При дифференцировании легких и тяжелых воспалительных состояний СОЭ может оказать определенную помощь. Для выявления воспалительных и злокачественных

заболеваний чувствительность и специфичность СОЭ довольно высокая [15]. Определение СОЭ менее полезно при идентификации у пациентов этиологии воспаления (то есть для дифференциации злокачественных заболеваний и инфекции) [15]. Таким образом, СОЭ является неспецифическим маркером воспаления с очень ограниченной специфичностью в диагностике сепсиса.

У ожоговых больных, у которых часто сохраняется высокий уровень воспаления, СОЭ не позволяет ответить на вопрос об их инфицированности [15]. Использование СОЭ в качестве индикатора сепсиса у новорожденных оказалось бесполезным, поскольку у них этот показатель очень низкий из-за высокого гематокрита [29]. Исходно низкая СОЭ может наблюдаться в случаях снижения уровня фибриногена, наличия серповидно-клеточной анемии, полицитемии и/или застойной сердечной недостаточности [29].

Прокальцитонин

В последнее время особое внимание как биомаркеру сепсиса уделяют ПКТ – белку-предшественнику кальцитонина, который при нормальных физиологических условиях вырабатывается С-клетками щитовидной железы. В случае возникновения сепсиса ПКТ имеет экстратиреоидное происхождение и вырабатывается в ответ на эндотоксины (грамотрицательный сепсис) и/или цитокины, вовлеченные в каскад сепсиса [17, 30]. Установлено, что ПКТ является показателем бактериальных и грибковых инфекций в случае возникновения пневмонии [31], острого респираторного дистресс-синдрома [32], синдрома системной воспалительной реакции [19], сепсиса [15], шока [33], послеоперационных и травматологических больных [30], а также при онкологических заболеваниях [17]. Кроме того, было обнаружено, что ПКТ является не только маркером инфекции в целом, но также отражает и ее динамику. При ухудшении тяжести заболевания наблюдается увеличение

содержания ПКТ. И хотя в случае сепсиса этот механизм действия не совсем понятен, считают, что ПКТ опосредованно участвует в воспалительном процессе [9].

Ряд исследований показали, что уровень ПКТ был значительно выше у новорожденных с выявленной бактериемией по сравнению с младенцами с отрицательными культурами крови, но имеющими два или три клинических признака сепсиса, а также со здоровыми детьми [9, 34]. В последнее время доказано, что ПКТ превосходит другие биомаркеры и особенно С-РБ [15, 16, 18, 22]. Увеличение содержания ПКТ по сравнению с С-РБ происходило значительно быстрее (соответственно за 4 и 6 ч), а пик концентрации ПКТ достигался за 8 ч, тогда как С-РБ – за 36–50 ч. Быстрее происходила и нормализация уровня ПКТ (через 48 ч после соответствующей терапии против 72–96 ч у С-РБ). Чувствительность и специфичность ПКТ к сепсису составляли 92,6 и 97,5% соответственно [26, 35].

ПКТ изучали в разных группах пациентов. Единственная возрастная группа больных, где ПКТ не является точным маркером инфекции и тяжести заболевания, – новорожденные. У неинфицированных новорожденных, особенно в первые 72 ч их жизни, наблюдается физиологическое возрастание содержания ПКТ [36], что не является маркером инфекции у этих больных. В дальнейшем периоде новорожденности ПКТ является таким же эффективным для определения воспалительных процессов, как и у взрослых [30].

ПКТ показал свою эффективность в диагностике наличия инфекции. Однако ПКТ может быть информативен как потенциальный биомаркер только у конкретных групп пациентов. У гематологических и онкологических больных установлено его ограниченное диагностическое значение за счет иммуносупрессивной терапии, направленной на Т-клеточное звено иммунитета [17]. У пациентов, которые травмированы и нуждаются в оперативном лечении, ПКТ как биомаркер имеет определе-

нную информативность в диагностике сепсиса, но не настолько значимую как у пациентов нехирургического профиля, находящихся в критическом состоянии [30]. Установлено, что пороговое значение для ПКТ в диагностике сепсиса должно быть выше у больных с хирургическими причинами развития воспаления и инфекции [33]. ПКТ полезен как биомаркер и у пациентов после трансплантации [37]. Хотя уровень ПКТ у всех хирургических больных является высоким, однако после пересадки сердца содержание ПКТ выше 80 нг/мл имело значительную прогностическую значимость относительно возникновения осложнений и увеличения смертности [25]. Выявлена тесная корреляция между тяжестью травмы у детей и уровнем ПКТ в плазме. Его рост на 2-й день после травмы является независимым предиктором посттравматического сепсиса и осложнений [38].

Логистические проблемы при использовании ПКТ в качестве потенциального маркера сепсиса зависят от срока его определения и точности исследования.

Интерлейкин-6

Интерлейкины могут использоваться как биомаркеры сепсиса в связи с их участием в развитии воспаления и сепсиса. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который вырабатывается в ответ на инфекцию и другие условия воспаления [9, 12]. Он является неотъемлемой частью каскада активации цитокинов [11]. ИЛ-6 ингибирует фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-1, но активирует ИЛ-1 и антагонисты рецепторов ИЛ-10 [13].

У новорожденных при грамотрицательном сепсисе пороговое диагностическое значение ИЛ-6 может быть на уровне 18,2 пг/мл. Его диагностическая чувствительность составляет 87%, а специфичность – 50%. По сравнению с С-РБ ИЛ-6 как самостоятельный биомаркер для ранней диагностики сепсиса менее полезен [9, 10]. В другом исследовании у детей с

сепсисом и септическим шоком уровень ИЛ-6 по сравнению с ПКТ был значительно выше при начальном и 12-часовом септическом шоке [11]. М.О. Magudumana и соавт. обнаружили, что при сепсисе у новорожденных комбинация ИЛ-6 и С-РБ была лучшей для прогноза инфекции, а при наличии признаков ранней инфекции ИЛ-6 может уменьшить количество назначаемых антибиотиков в отделении интенсивной терапии новорожденных [12]. А. Prashant с соавт., изучая цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α), sCD163 и С-РБ с целью определения надежного маркера, который мог бы подтвердить или опровергнуть диагноз сепсиса у новорожденных на ранней стадии, пришли к выводу о том, что лучшим является ИЛ-6 [39]. ИЛ-6, ПКТ и С-РБ более точны в отношении прогнозирования бактериемии и сепсиса у детей по сравнению с липополисахарид-связывающим белком [40].

Недостатком при использовании ИЛ-6 в качестве биомаркера при сепсисе является высокая стоимость теста и чувствительность. Однако стоимость анализа может компенсироваться небольшим сроком пребывания новорожденных в больнице [9, 10]. Повышение уровня ИЛ-6 у новорожденного наблюдается в первый день его жизни и имеет физиологическое значение. ИЛ-6 обладает чувствительностью 76–100% и специфичностью 70–96%, что указывает на широкий диапазон его клинического применения. За день до клинического проявления сепсиса у инфицированных пациентов отмечали рост содержания ИЛ-6 [13]. В своих исследованиях R.T. Strait с соавт. показали, что в отличие от ФНО ИЛ-1 у детей в возрасте до 36-месячного возраста может быть полезным для прогнозирования у них бактериемии. При этом оптимальное пороговое значение ИЛ-6 имело чувствительность 88%, специфичность – 70%, положительную прогностическую ценность (PPV) – 7,0%, отрицательную прогностическую ценность (NPV) – 99,6%, отношение шансов (OR) – 16,7 (95%

доверительный интервал (ДИ) – 4,8–71,6). Лучшие результаты наблюдали при использовании сочетания ИЛ-6 и количества лейкоцитов [41].

Интерлейкин-1 антагонист рецептора

Интерлейкин-1 антагонист рецептора полиморфизма (ИЛ-1га) представляет собой антагонист рецептора ИЛ-1 β . ИЛ-1га, как и ПКТ, ИЛ-6, ИЛ-8 и С-РБ, обладает хорошей чувствительностью и специфичностью в отношении прогноза серьезной бактериальной инфекции у детей с лихорадкой без ее локализации [42]. После экспериментального введения эндотоксина уровень ИЛ-1 достигал пика через 2–4 ч и оставался повышенным в течение более 24 ч [15]. Недостатком ИЛ-1га в качестве биомаркера для диагностики сепсиса является то, что в сыворотке новорожденных он может быть обнаружен в разные периоды их гестационного возраста, а также при наличии у них неинфекционных заболеваний. Это приводит к сложностям определения стандартных уровней отсчета [15].

При неонатальном сепсисе уровень ИЛ-6 и ИЛ-1га был увеличен за 2 дня до развития симптомов его заболевания. Повышение содержания ИЛ-1га наблюдали у всех новорожденных с очень низкой массой тела и клинически диагностированным сепсисом при рождении [15]. При этом этот цитокин имеет более длительный период полувыведения, чем ИЛ-6, что потенциально делает его лучшим биомаркером в диагностике сепсиса. J.E. Fischer с соавт., изучая плазменные уровни гранулоцит-колониестимулирующего фактора (G-CSF), ИЛ-8 и ИЛ-1га показали, что диагностическая эффективность в определении граммотрицательного сепсиса у детей была значительно выше у ИЛ-8 и G-CSF по сравнению с ИЛ-1га [43].

Интерлейкин-8

Интерлейкин-8 – цитокин, который высвобождается из моноцитов, эндотелиальных клеток и нейтрофилов в ответ на ИЛ-1 и ФНО.

ИЛ-8 реагирует на активацию Т-клеток, нейтрофилов и базофилов [44]. Уже в начале инфекционного заболевания наблюдается рост содержания циркулирующего ИЛ-8, пик которого достигается уже через 2,5–3,0 ч [45].

У пациентов с граммотрицательным сепсисом *E. coli* или *K. pneumoniae* увеличение концентрации ИЛ-8 происходило рано и быстро. При граммположительном сепсисе уровень этот цитокина также был повышен, но меньше, чем при граммотрицательной инфекции [46]. В недавнем исследовании ИЛ-8 как биомаркера тяжести менингококкемии показано, что его уровень был значительно выше у умерших больных, а степень повышения ИЛ-8 коррелировала с тяжестью заболевания [47].

Во многих исследованиях, посвященных поиску биомаркера сепсиса, отмечено, что ИЛ-8 сам по себе не пригоден для предсказания сепсиса, однако при его сочетании с другими биомаркерами получены многообещающие результаты. E.D.Carril с соавт., изучая ИЛ-1га, ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 в качестве биомаркеров сепсиса, обнаружили, что их высокий профиль был связан с более тяжелым заболеванием и септическим шоком [48]. В других исследованиях показано, что при определении сепсиса у новорожденных сочетание ИЛ-8 и С-РБ характеризовалось чувствительностью 96% [49]. V.N.Umlauf с соавт. утверждают, что кроме клинических симптомов, самым надежным лабораторным маркером для установления диагноза неонатального сепсиса в настоящее время является сочетание С-РБ, ИЛ-6 и ИЛ-8 [50]. У детей в возрасте ≥ 12 лет при госпитализации или в течение 24 ч сочетание С-РБ ≥ 90 мг/л и ИЛ-8 ≥ 300 пг/мл определяло риск тяжелого сепсиса [51]. Таким образом, измерение концентрации нескольких биомаркеров может помочь с выявлением раннего неонатального сепсиса и избежать ненужного лечения антибиотиками [52].

Фактор некроза опухоли

Фактор некроза опухоли- α является провоспалительным цитокином [53], синтези-

руемым дендритными клетками, активированными Т-клетками и моноцитами, макрофагами, клетками Лангерганса, кератиноцитами, фибробластами, а также астроцитами в ответ на раздражение [53, 54]. Будучи одним из основных агентов инициации клеточного ответа на сепсис, ФНО- α регулирует иммунный ответ организма путем активации и образования различных клеток, в том числе prothymocytes и тимоцитов. Кроме того, ФНО- α активирует макрофаги и НК-клетки в цитотоксическом каскаде [36, 53].

Одним из преимуществ ФНО является то, что его уровень повышается на ранней стадии воспаления, а пик наблюдается через час после воздействия инфекционных элементов, но через 3 ч он не обнаруживается в сыворотке крови [55]. За это время ФНО проявляется в виде растворимых клеточных рецепторов (P55 и P75), что может быть еще одним потенциально диагностическим маркером, когда ФНО уже не обнаруживается [56].

Известно, что у взрослых уровень ФНО повышается при инфекции [57]. Пригодность ФНО в качестве биомаркера сепсиса у детей требует изучения. Уровень ФНО- α повышался у детей с сепсисом и был очень высоким при бактериологическом подтверждении грамотрицательной инфекции. Таким образом, сывороточная концентрация ФНО- α является более чувствительным маркером различных категорий сепсиса по сравнению с С-РБ [58]. В.Усар с соавт. сравнивали ФНО с сывороточным амилоидом А и ИЛ-1 и обнаружили, что для диагностики неонатального сепсиса использовать ФНО нецелесообразно [36]. У детей с менингококцемией показано, что ФНО

вместе с ИЛ-6 индуцирует ответ острой фазы воспаления, определяемой с помощью С-РБ, но корреляции между этими биомаркерами как инструмента, позволяющего отслеживать динамику неонатального сепсиса не выявлено [56]. В табл. 2 приведены данные разных авторов относительно чувствительности и специфичности ФНО в качестве единственного диагностического маркера сепсиса у детей. Чувствительность ФНО для диагностики сепсиса в первый день после его возникновения составляла 83,3% [36]. Если за начальное значение принять концентрацию 12 пг/мл, то чувствительность может достигать 87,9%. Низкие пороговые значения часто используют для увеличения специфичности ФНО. Сочетание ФНО с ИЛ-6 может увеличить диагностическую чувствительность неонатального сепсиса до 98,5% [55]. R.C.Santana с соавт. полагают, что использование ФНО в качестве самостоятельного диагностического маркера для раннего обнаружения неонатального сепсиса нецелесообразно из-за его недостаточной специфичности [59]. Основным недостатком ФНО является его короткий период полураспада в крови [57]. Диагностическую ценность для выявления инфекции у детей представляет ген ФНО- α (G-308A). S.Phumeetham с соавт. выявили высокую корреляцию между генетическим полиморфизмом ФНО- α (G-308A) и сепсисом/септическим шоком у детей [60].

Триггерный рецептор экспрессии миелоидных клеток

Активация рецепторов экспрессируется на миелоидных клетках-1. Триггерный рецептор экспрессии миелоидных клеток (sTREM-1)

Таблица 2. Чувствительность и специфичность ФНО- α в качестве единственного диагностического маркера сепсиса у детей

Источник	Чувствительность, %	Специфичность, %	Содержание, пг/мл
Ucar et al. [36]	83,3	80,6	1
Santana Reyes et al. [40]	92	54	1
Silveira et al. [55]	87,9	0,43	12

является представителем суперсемейства иммуноглобулинов, которые активируются в ответ на бактерии или грибы. Он стимулирует высвобождение цитокинов, таких как ФНО и ИЛ-1 α [61]. Преимущество sTREM-1 состоит в том, что его уровень не повышается при неинфекционных воспалительных заболеваниях [46]. Однако его трудно идентифицировать в жидкостях организма, поэтому растворимая форма sTREM-1, обнаруживаемая в плазме, является более приемлемым биомаркером для диагностики начального сепсиса [62]. Уровень sTREM-1 выше у пациентов с септическим шоком по сравнению с больными с сепсисом или тяжелым сепсисом [63].

Таким образом, sTREM-1 является более точным лабораторным маркером сепсиса по сравнению с другими. Его чувствительность составляет 96–98%, а специфичность – 89–90% [61]. Недавние исследования показали, что использование в качестве биомаркера sTREM-1 улучшает клинический исход и снижает смертность от сепсиса в связи с более ранним реагированием на инфекцию и воспалительный ответ. Прогрессирующее снижение уровня sTREM-1 зависит от улучшения клинической картины [61]. Положительная корреляция обнаружена между sTREM-1 и оценкой по шкале SOFA [64]. Повышенный уровень sTREM-1 является диагностическим признаком тяжести воспаления больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, а его снижение трактуют как клиническое улучшение заболевания [65]. В других исследованиях на взрослых показано, что уровень sTREM-1 не отличался у больных с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком по сравнению с контрольной группой из здоровых лиц [66]. При использовании sTREM-1 в комплексе с липополисахарид-связывающим белком (LBP) как биомаркера сепсиса у детей с катетер-ассоциированной инфекцией установлено повышение их уровня по сравнению с базовой концентрацией и последующее снижение после антибиотикотерапии. Однако ни

sTREM-1, ни LBP не могли определить бактериемию или ее отсутствие при наличии лихорадки у детей [67]. Обследовав 112 новорожденных с сепсисом А.А. Adly с соавт. пришли к выводу о том, что sTREM-1 можно использовать как ранний маркер неонатального сепсиса, который отражает его тяжесть и плохой прогноз заболевания [68]. Иммунная система недоношенных новорожденных имеет TREM-1-систему, но необходимо провести исследование, чтобы оценить ее функциональность [69].

После начала инфекционного воздействия уровень TREM-1 достигал пика через 2 ч [63], его длительное повышение является прогнозом плохого исхода заболевания [62].

Белки высокой мобильной группы

HMGB1 является хроматиновым белком высокой мобильной группы. Он был впервые описан в 1970-х годах и выделен из ядер тимуса. HMGB1, локализирующийся как в ядре, так и в цитоплазме, вносит вклад в стабильность нуклеосомных структур [70]. Он может секретироваться во внеклеточную среду в качестве сигнальной молекулы, когда клетки находятся под напряжением, в частности при некрозе [71].

Цитокины ФНО- α и интерферон- γ стимулировали выброс макрофагами HMGB1. Эндотоксины вызывали более "позднее" высвобождение HMGB1. На модели животных было обнаружено, что эндотоксемия приводила к появлению HMGB1 в сыворотке крови через 7 ч. Продолжающееся введение эндотоксина сопровождалось увеличением содержания HMGB1 с достижением плато через 16–32 ч [72, 73, 74]. Помимо воспаления, источниками HMGB1 могут быть поврежденные и отмершие клетки. При применении этилпирувата (ЭП) у септических мышей уменьшалось накопление в сыворотке крови HMGB1. Являясь ингибитором HMGB1, ЭП спасает мышей от тяжелого сепсиса [75, 76]. При эндотоксин-индуцированном остром воспалении легких

введение анти-НМGB1 до или после воздействия эндотоксина уменьшало миграцию нейтрофилов в легкие, а также их отек. Эти защитные эффекты против НМGB1 были специфичны, так как легочные уровни ИЛ-1 β , ФНО- α или макрофаг-воспалительного белка-2 не были снижены после терапии с анти-НМGB1. Это свидетельствует о том, что НМGB1 является отсроченным медиатором острого воспалительного повреждения легких [77].

Уровень НМGB1 был значительно повышен у пациентов с ДВС-синдромом по сравнению с больными с травмами, инфекционными заболеваниями и злокачественными новообразованиями. При хирургическом сепсисе содержание НМGB1 было повышено по сравнению со здоровыми лицами и значительно выше у умерших от сепсиса больных по сравнению с выжившими [73]. Сравнивая НМGB1, LBP, ИЛ-6 и С-РБ в качестве маркеров бактериемии у детей J.Pavage с соавт. пришли к выводу о том, что НМGB1 имел второстепенное значение в выявлении больных с тяжелым сепсисом и бактериемией [74].

Биомаркеры сепсиса у детей в ряде случаев могут ввести в заблуждение. Во многих исследованиях показано, что сочетание нескольких биомаркеров является более целесообразным для диагностики. Вероятно, в ближайшем будущем биомаркеры будут широко использоваться в диагностике тяжелого сепсиса и септического шока у детей и новорожденных, а также для стратификации риска смерти среди тяжелобольных детей. Н.Р. Wong с соавт. предложили применять ИЛ-8 как инструмент, позволяющий прогнозировать смертность у пациентов группы высокого риска, страдающих от тяжелого сепсиса/септического шока [78].

К сожалению, в отечественных детских больницах широко не используют ни моно-, ни комбинированные биомаркеры для выявления воспаления и инфекции у детей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bone RC (1996) Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*; 24: 1125-8.
2. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. (2003) Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*; 4(3): 333-7.
3. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*; 119(3): 487-94.
4. Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*; 69(3): 89-95.
5. Meem M, Modak JK, Mortuza R, et al. (2011) Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*; 1(2):201-9.
6. Schelonka RL, Infante AJ (1998) Neonatal immunology. *Semin Perinatol*; 22(1): 2-14.
7. Allen UD (2005) Factors influencing predisposition to sepsis in children with cancers and acquired immunodeficiencies unrelated to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Crit Care Med*; 6(Suppl 3): S80-6.
8. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C (2004) Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest*; 125(5): 1877-84.
9. Enguix A, Rey C, Concha A, et al. (2001) Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*; 27(1): 211-5.
10. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. (1998) Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*; 352(9136): 1271-7.
11. Li JJ, Zhang T. (2013) [Diagnostic value of serum CRP and procalcitonin levels in children with bloodstream infection-associated sepsis and septic infection at other sites]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*; 15(3):212-5.
12. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, et al. (2000) Serial interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*; 46(5): 267-71.
13. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I et al. (2008) Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*; 153(4): 570-4.
14. Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, et al. (2013) Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *Int J Burns Trauma*; 3(3):137-43.
15. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, et al. (2008) Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*; 34(6): 770-4.
16. Aydin B, Dilli D, Zenciro?lu A, et al. (2013) Comparison of a rapid bed-side test with a central laboratory analysis for C-reactive protein in newborn infants with suspicion of sepsis. *Clin Lab*; 59(9-10):1045-51.
17. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, et al. (2008) Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer*; 16(9): 1035-40.
18. Sherwin C, Broadbent R, Young S, et al. (2008) Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am J Perinatol*; 25(10): 629-36.
19. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al. (2008) Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med*; 9(4): 407-13.

20. Boonkasidecha S, Panburana J, Chansakulporn S, et al. (2013) An optimal cut-off point of serum C-reactive protein in prediction of neonatal sepsis. *J Med Assoc Thai*;96, Suppl 1:S65–70.
21. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM (2001) C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*; 108(6): 1275–9.
22. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, et al. (2001) Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*; 160(2): 95–100.
23. Berger RM, Berger MY, van Steensel-Moll HA, et al. (1996) A predictive model to estimate the risk of serious bacterial infections in febrile infants. *Eur J Pediatr*; 155(6): 468–73.
24. Sakha K, Husseini MB, Seyyedsadri N (2008) The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and correlation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients. *Pak J Biol Sci*; 11(14): 1785–90.
25. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, et al. (2002) Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med*; 28(8): 1094–102.
26. Bhattacharyya K, Bandyopadhyay M, Karmakar BC et al. (2012) A study on blood culture positivity and C-reactive protein variability in neonatal septicaemia at neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital. *J Indian Med Assoc*;110(12):920–1, 925.
27. Hengst JM (2003) The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*; 3(1): 3–13.
28. Parida SN, Verma IC, Singh MB, Thomas S (1980) Evaluation of micro erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of neonatal sepsis. *Ind J Pediatr*; 47(388): 381-4.
29. Greer JP, Foerster J, Rodgers G, et al. (2008) *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins.
30. Meisner M, Adina H, Schmidt J (2006) Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care*; 10(1): R1.
31. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. (2008) Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 162(12): 1157-63.
32. Tseng JS, Chan MC, Hsu JY, et al. (2008) Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology*; 13(4): 505–9.
33. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, et al. (2008) Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine*; 43(2): 160-4.
34. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. (2007) Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*; 26(8): 672–7.
35. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, et al. (2012) Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci*;15(2): 777-82.
36. Ucar B, Yildiz B, Aksit MA, et al. (2008) Serum amyloid A, procalcitonin, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1beta levels in neonatal late-onset sepsis. *Mediators Inflamm*; 737141.
37. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, et al. (2000) Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Intensive Care Med*; 26 (Suppl 2): S182-6.
38. Liu SF, Yuan GP, Yang J, et al. (2012) [Procalcitonin as a predictor of trauma severity and post-traumatic sepsis in children]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*;43(5): 706–10.
39. Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, et al. (2013) Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. *PLoS One*;8(7):e68426.
40. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. (2014) Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer*;22(1): 269–77.
41. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, et al. (2001) Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*;160(2):95–100.
42. Strait RT, Kelly KJ, Kurup VP (1999) Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 levels in febrile, young children with and without occult bacteremia. *Pediatrics*;104(6):1321-6.
43. Diepold M, Noellke P, Duffner U, et al. (2008) Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis*; 8: 28.
44. Fischer JE, Benn A, Harbarth S, Nadal D, Fanconi S (2002) Diagnostic accuracy of G-CSF, IL-8, and IL-1ra in critically children with suspected infection. *Intensive Care Med*;28(9): 1324–31.
45. Blackwell TS, Christman JW (1996) Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth*; 77(1): 110–7.
46. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, et al. (1999) Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*; 29(2): 414–9.
47. Vermont CL, Hazelzet JA, de Kleijn ED, et al. (2006) CC and CXC chemokine levels in children with meningococcal sepsis accurately predict mortality and disease severity. *Crit Care*; 10(1): R33.
48. Carroll ED, Thomson AP, Jones AP, et al. (2005) A predominantly anti-inflammatory cytokine profile is associated with disease severity in meningococcal sepsis. *Intensive Care Med*; 31(10): 1415–9.
49. Franz AR, Bauer K, Schalk A, et al. (2004) Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*; 114(1): 1-8.
50. Umlauf VN, Dreschers S, Orlikowsky TW (2013) Flow cytometry in the detection of neonatal sepsis. *Int J Pediatr*;2013: 763191.
51. Sugitharini V, Prema A, Berla Thangam E (2013) Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis. *Inflamm Res*;62(12): 1025–34.
52. Santolaya ME, Alvarez AM, Avil's CL, et al. (2013) Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high risk fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*.
53. Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amor NB (2010) TNF-alpha and its inhibitors in cancer. *Med Oncol*; 27(2): 185–98.
54. Njau F, Wittkop U, Rohde M, et al. (2009) In vitro neutralization of tumor necrosis factor-alpha during Chlamydia pneumoniae infection impairs dendritic cells maturation/function and increases chlamydial progeny. *FEMS Immunol Med Microbiol*; 55(2): 215–25.
55. Silveira RC, Procianny RS (1999) Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*; 88(6): 647–50.
56. Dollner H, Vatten L, Austgulen R (2001) Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol*; 54(12): 1251–7.
57. Doellner H, Arntzen KJ, Haeroid PE, et al. (1998) Increased serum concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors p55 and p75 in early onset neonatal sepsis. *Early Hum Dev*; 52(3): 251-61.
58. Kumar S, Rizvi M (2010) Serum tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings. *Indian J Pathol Microbiol*;53(3): 494–7.
59. Santana RC, Garcia-Munoz F, Reyes D, et al. (2003) Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumour necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*; 92(2): 221–7.

60. Phumeetham S, Chat-Uthai N, Manavathongchai M, Viprakasit V (2012) Genetic association study of tumor necrosis factor-alpha with sepsis and septic shock in Thai pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*; 88(5): 417–22.
61. Ventetuolo CE, Levy MM, Ventetuolo CE, Levy MM (2008) Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med*; 29(4): 591–603.
62. Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, et al. (2005) Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock? *Clin Exp Immunol*; 142(1): 62–7.
63. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, et al. (2005) Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med*; 33(4): 792–6.
64. Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, et al. (2009) Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes. *Inflamm Res*; 58(3): 127–32.
65. Gibot S, Buonsanti C, Massin F, et al. (2006) Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock. *Infect Immun*; 74(5): 2823–30.
66. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, et al. (2009) Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol*; 26(6): 504–7.
67. Kevan EN, Simmons JR, Kocoshis SA, et al. (2011) sTREM-1 and LBP in central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 53(6): 627–33.
68. Adly AA, Ismail EA, Andrawes NG, El-Saadany MA (2013) Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine*; S1043–46.
69. Garofoli F, Borghesi A, Mazzucchelli I, et al. (2010) Preterm newborns are provided with triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Int J Immunopathol Pharmacol*; 23(4): 1297–301.
70. Sama AE, D'Amore J, Ward MF, et al. (2004) Bench to bedside: HMGB1-a novel proinflammatory cytokine and potential therapeutic target for septic patients in the emergency department. *Acad Emerg Med*; 11(8): 867–73.
71. Stros M (2010) HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. *Biochim Biophys Acta*; 1799(1–2): 101–13.
72. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM (1993) Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA*; 269(14): 1829–35.
73. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. (1999) HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*; 285(5425): 248–51.
74. Wang H, Yang H, Czura CJ, et al. (2001) HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*; 164(Pt 1): 1768–73.
75. Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. (2002) Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99(19): 12351–6.
76. Yang H, Ochani M, Li J, et al. (2004) Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA*; 101(1): 296–301.
77. Pavare J, Grope I, Kalnins I, Gardovska D (2010) High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *BMC Infect Dis*; 10:28. doi: 10.1186/1471-2334-10-28.
78. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, et al. (2008) Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*; 178(3): 276–82.

Снісарь В.І.

ДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

БИОМАРКЕРИ СЕПСИСУ У ДІТЕЙ

Представлено дані щодо основних діагностичних та прогностичних біомаркерів наявності інфекції у дітей: С-реактивного білка (С-РБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), прокальцитоніну (ПКТ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1 антагоніста рецептора (ІЛ-1ra), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактора некрозу пухлини (ФНП), критичного рецептора експресії мієлоїдних клітин (sTREM)-1, білків високої мобільної групи (HMGB1). Незважаючи на численні науково – дослідницькі роботи з вивчення біомаркерів сепсису, їх використання в клінічній педіатричній практиці ще обмежене. Останнім часом велику увагу приділяють вивченню діагностичної цінності біомаркерів, що пов'язано з високою смертністю новонароджених і дітей від сепсису.

Ключові слова: біомаркери, сепсис, діти.

Snisar V.

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

BIOMARKERS OF SEPSIS IN CHILDREN

The data about the main diagnostic and prognostic biomarkers of infection in children: C-reactive protein (C-RP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor (TNF), triggering receptor of myeloid cells expression (sTREM)-1, high mobility group protein (HMGB1) are collected. Despite numerous research papers on biomarkers their use in clinical practice is still limited. Recent methods for studying the diagnostic value of biomarkers have advanced considerably this being, due to a high infant and child mortality from sepsis.

Key words: biomarkers, sepsis, children.