



Якубцевич Р.Э., Лемеш А.В.✉

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Взгляд на использование лабораторных маркеров сепсиса с позиции врача-клинициста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лемеш А.В. – написание текста, обзор литературы; Якубцевич Р.Э. – редактирование.

Подана: 13.09.2022

Принята: 14.11.2022

Контакты: anton_lemesh@mail.ru

Резюме

Сепсис представляет собой опасное для жизни состояние, вызванное нарушением ответной реакции организма хозяина на инфекцию, приводящую к дисфункции жизненно важных органов и систем. Сепсис и септический шок, ежегодно поражающие миллионы людей во всем мире, являются серьезными проблемами здравоохранения. Современные успехи в изучении патогенетических механизмов формирования сепсиса напрямую связаны с оптимизацией технологий лабораторной диагностики данной патологии. Хотя в настоящее время не существует «золотого стандарта» диагностики и прогнозирования развития сепсиса, наибольший клинический интерес привлекают лабораторно-диагностические тесты, многие из которых обладают высокой диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью в отношении выявления у пациентов септического состояния, а также являющиеся достаточной альтернативой шкале SOFA, используемой для оценки выраженности органной недостаточности и прогнозирования смертности пациентов с сепсисом. Поэтому в настоящее время усилия медиков направлены на поиск новых, более эффективных, чем известные ранее, биомаркеров диагностики, мониторинга, прогнозирования прогрессирования и исхода сепсиса. В данном обзоре представлена информация о традиционно используемых и перспективных лабораторных тестах диагностики септических состояний с позиций врачей-клиницистов, часто встречающихся с ними по роду своей профессиональной деятельности.

Ключевые слова: сепсис, биомаркеры, цитокины, септический шок, отделение интенсивной терапии



Yakubtsevich R., Lemesh A.✉

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

A Clinician's Perspective on the Use of Laboratory Markers of Sepsis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lemesh A. – text writing, literature review; Yakubtsevich R. – editing.

Submitted: 13.09.2022

Accepted: 14.11.2022

Contacts: anton_lemesh@mail.ru

Abstract

Sepsis is a life-threatening condition caused by an impaired host response to an infection, resulting in dysfunction of vital organs and systems. Sepsis and septic shock, which affect millions of people worldwide every year, are serious public health problems. Modern advances in the study of the pathogenetic mechanisms of the formation of sepsis are directly related to the optimization of technologies for laboratory diagnosis of this pathology. Although there is currently no "gold standard" for diagnosing and predicting the development of sepsis, the greatest clinical interest is attracted by laboratory diagnostic tests, many of which have high diagnostic sensitivity and diagnostic specificity for detecting septic condition in patient, being also a suitable alternative to the SOFA scale used to assess the severity of organ failure and predict mortality in sepsis patients. This review provides information on traditionally used and promising laboratory tests for diagnosis of septic conditions from the standpoint of clinicians encountering them frequently in their professional activities.

Keywords: sepsis, biomarkers, cytokines, septic shock, intensive care unit

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении и диагностике пациентов с сепсисом, это заболевание по-прежнему связано с высокой смертностью и длительной когнитивной дисфункцией [73]. Ранняя диагностика и соответствующее лечение являются наиболее важными факторами, влияющими на выживаемость при сепсисе в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Биомаркеры играют важную роль в диагностике, а также в раннем распознавании дисфункции органов, стратификации риска, прогнозировании и лечении пациентов [74].

■ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой белок острой фазы, синтезируемый в печени в ответ на инфекцию или воспаление. Уровень СРБ может повышаться как при инфекционных, так и при неинфекционных процессах. Синтез СРБ в печени начинается через 6–8 часов после начала заболевания, а пиковые концентрации достигаются через 36–50 часов после дебюта инфекции. У здоровых людей нормальная

скорость синтеза СРБ составляет 1,5 мкг/кг/ч; при заболеваниях, сопровождающихся воспалительными и деструктивно-дистрофическими процессами, – от 43,3 до 103,4 мкг/кг/ч. Период полувыведения из печени СРБ длится около 19 часов. Уровень СРБ выше 10 мг/л свидетельствует о продолжающемся воспалительном ответе, повреждающем ткани пациента; увеличение концентрации СРБ с 10 мкг/мл до более чем 100 мг/л указывает на более активное воспаление и прогрессирование заболевания; СРБ выше 100 мг/л является прогностическим признаком неблагоприятного исхода и/или отсутствия ответа на проводимую терапию [1]. Появляются работы, свидетельствующие о том, что СРБ может способствовать развитию воспалительных реакций. В плазме крови СРБ присутствует в виде дискообразного гомопентамера (рСРБ), который диссоциирует на свои мономеры (мСРБ) при отложении в ткани. В то время как рСРБ оказывает противовоспалительный эффект в кровотоке, связанный с тканью мСРБ активирует молекулы клеточной адгезии на нейтрофилах, моноцитах и эндотелиальных клетках и «запускает» активацию комплемента. Внеклеточные везикулы связываются и переносят мСРБ в эндотелиальные клетки, способствуя диссеминации воспаления [2]. СРБ может быть простым и ранним маркером развития сепсиса при поступлении пациента в отделение интенсивной терапии (ОИТ) по поводу сепсиса. Отмечаемый при этом уровень СРБ >100 мг/л связан с повышенным риском осложненного течения заболевания при пребывании пациента в ОИТ и риском 30-дневной летальности [10]. В работе Tan M. и соавт. оценивалась клиническая ценность СРБ при диагностике сепсиса у взрослых пациентов. Авторами было исследовано 495 пациентов с сепсисом и 873 пациента без сепсиса. Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность теста составила 0,80 (95% ДИ, 0,63–0,90) и 0,61 (95% ДИ, 0,50–0,72), а общая площадь под кривой (AUC) – 0,73 (95% ДИ, 0,69–0,77) [3].

Определение СРБ может отражать адекватность антибактериальной терапии. Наблюдение показало быстрое снижение концентрации СРБ в течение первых 48 часов, если примененная антибиотикотерапия была адекватной. Повышение концентрации СРБ до значений выше 2,2 мг/л в течение 48 часов было расценено как предиктор неадекватной антибактериальной терапии (с диагностической чувствительностью 77% и диагностической специфичностью 67%) [4].

Неонатальный сепсис является основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных, и его диагностика оказывается затруднительной. Анализ уровня СРБ у 1678 новорожденных определил пороговое значение в 16 мг/л при отсутствии сепсиса у новорожденных [5]. Причем у новорожденных определение СРБ в слюне рекомендовано использовать в качестве альтернативного биомаркера неонатального сепсиса (выявлена умеренная положительная корреляция между СРБ слюны и сыворотки ($r=0,63$, значение $P 0,01$) [6].

В работе Ang S.X. и соавт. представлены результаты определения уровня СРБ и прокальцитонина (ПКТ) в цервикально-влагалищных выделениях беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек для прогнозирования неонатального сепсиса. Не было выявлено значимой связи между уровнем цервикально-вагинального секрета СРБ и неонатальным сепсисом, однако уровни ПКТ цервикально-вагинальной секреции оказались значительно выше в группе неонатального сепсиса, чем в группе без сепсиса. Уровень ПКТ 20,60 мкг/л являлся предиктором для прогнозирования сепсиса [7]. Достаточно высокую диагностическую значимость имеют



также показатели материнского СРБ ($\geq 12,2$ мг/л) для оценки риска развития раннего неонатального сепсиса [8]. СРБ и соотношение СРБ/ПКТ могут служить предиктором смертности у пациентов с абдоминальным сепсисом вследствие вторичного перитонита, что показал в своем исследовании Godínez-Vidal A.R. с соавт. При этом уровень сывороточного СРБ составил 328 мг/л ($p=0,001$), а соотношение СРБ/ПКТ равно 7534 (стандартное отклонение [SD]: $\pm 19,303$) [9].

Однако есть и работы, опровергающие данные результаты. Проспективное исследование, в котором были отобраны пациенты в возрасте ≥ 18 лет, находящиеся в ОИТ с подозрением на инфекцию, с оценкой органной недостаточности (SOFA) ≥ 2 балла, что определяло, может ли однократное начальное измерение ПКТ или СРБ в плазме крови предсказать подтвержденный сепсис у критически тяжелых пациентов. Всего было отобрано 157 пациентов; у 63 из 157 был подтвержденный сепсис, а у 94 из 157 сепсис обнаружить не удалось. Результаты определения как ПКТ, так и СРБ в крови пациентов при их поступлении в стационар не позволили отличить подтвержденный сепсис от недоказанного (ПКТ: 1,8 мкг/л и 1,5 мкг/л соответственно, $P=0,25$; СРБ: 198 мг/л и 186 мг/л соответственно, $P=0,53$) [11].

Кроме того, тест определения СРБ, в отличие от такового ПКТ, который у онкологических пациентов с сепсисом и лейкопенией ниже по сравнению с аналогичными значениями у пациентов без лейкопении, может быть клинически полезным биомаркером инфекции независимо от уровня лейкоцитов и степени иммуносупрессии. В результате исследования 154 онкологических пациентов с сепсисом (86 с нейтропенией и 68 без нейтропении) определено, что онкопациенты выражают полноценный ответ острой фазы с заметным повышением уровня СРБ, и это было особенно значимо при наличии нейтропении. При поступлении в ОИТ концентрация СРБ у пациентов с нейтропенией была значительно выше, чем у пациентов без нейтропении: $25,9 \pm 11,2$ мг/л против $19,7 \pm 11,4$ мг/л ($P=0,009$). Среди пациентов с нейтропенией на концентрацию СРБ при поступлении в ОИТ не влияла тяжесть нейтропении ($25,1 \pm 11,6$ мг/л против $26,9 \pm 10,9$ мг/л ($P=0,527$)) [12].

■ ПРОКАЛЬЦИТОНИН

Прокальцитонин (ПКТ) является прогормоном кальцитонина и у здоровых людей продуцируется С-клетками щитовидной железы из пептида I, образование которого контролируется геном кальцитонина (CALC-1). ПКТ не высвобождается в кровоток, а его уровень у здоровых людей очень низок (0,05 мкг/л). Определение уровня ПКТ в сыворотке крови помогает целенаправленно использовать антибактериальную терапию у пациентов с сепсисом, но имеется ряд работ, показывающих, что результаты постановки этого теста не влияют на проведение лечебных процедур [13]. В условиях бактериальной инфекции провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6) запускают экспрессию CALC-1 – гена, ответственного за продукцию ПКТ в многочисленных клетках тканей человеческого организма (включая печень, легкие, почки, мозг, кишечник, кожу, селезенку, надпочечники и поджелудочную железу). Важно отметить, что цитокины, более избирательно продуцируемые в ответ на вирусную инфекцию, ослабляют активацию CALC-1, так что вирусные инфекции, как правило, не вызывают такой же степени повышения уровня ПКТ в крови, как бактериальные. Тяжелые грибковые инфекции, малярия, операции, ожоги и ишемия стенки кишечника могут вызывать повышение

уровня ПКТ, как и некоторые паранеопластические синдромы и рак [14]. В то же время клиренс ПКТ из крови может быть увеличен у пациентов с тяжелым заболеванием почек, хотя для выведения ПКТ из крови не требуется почечной элиминации: это может быть связано с длительной выработкой ПКТ у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией в результате продолжающегося воспаления, а не снижением элиминации [15]. В данной связи у пациентов с острым повреждением почек (ОПП) и хронической болезнью почек (ХБП) повышенные цифры ПКТ могут оказаться ложно завышенными. У новорожденных сразу после рождения происходит нормальное физиологическое повышение уровней ПКТ, которые достигают максимума примерно через 24 часа жизни и снижаются в течение последующих 2 суток. Между тем срок беременности также влияет на уровень ПКТ. Нормальный физиологический подъем, который имеет место после рождения, изменяется у недоношенных детей, что приводит к задержке нормализации [16]. Ретроспективное когортное исследование, включающее 866 пациентов, у которых уровень ПКТ был определен в сыворотке крови пациентов при их поступлении в отделение неотложной помощи, позволило установить оптимальное пороговое значение для диагностики сепсиса, составившее 4,1 нг/л (диагностическая чувствительность – 74,8% и диагностическая специфичность – 63,8%; AUC – 0,745), а также для септического шока – 47 нг/л (диагностическая чувствительность – 66,1% и диагностическая специфичность – 79,0%; AUC – 0,784) [17].

Антибиотикотерапия под контролем определения уровня ПКТ у пациентов с инфекцией и сепсисом, пребывавшим в отделении интенсивной терапии (ОИТ), приводит к повышению выживаемости и сокращению продолжительности периода лечения антибиотиками. Так, продолжительность антибактериальной терапии, при динамическом мониторинге ПКТ, сократилась на 4 сут. [19, 20].

Комбинация определения уровней ПКТ и СРБ или только определения ПКТ может использоваться в диагностике неонатального сепсиса. Исследование 2661 пациента определило пороговый интервал для ПКТ, равный 0,5–2 мкг/л [18].

Использование теста определения ПКТ показало высокую прогностическую ценность. В исследовании 60 детей в возрасте от 0 до 6 лет с сепсисом и 30 детей, сопоставимых по возрасту и полу, без сепсиса или воспалительных состояний было определено значительное повышение уровня ПКТ среди пациентов с сепсисом (25,46 (19,20–66,23) мкг/л, $p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой [34].

■ ПРЕСЕПСИН

Пресепсин представляет собой биологический маркер, продуцируемый расщеплением N-конца растворимого CD14 [21]. Значения уровня пресепсина обычно интерпретируются следующим образом [31]: пресепсин в концентрации < 200 нг/л – сепсис исключен; при концентрации пресепсина < 300 нг/л – системная инфекция маловероятна, а при концентрации пресепсина < 500 нг/л – вероятен сепсис; при концентрации пресепсина < 1000 нг/л – вероятен значительный риск тяжелого сепсиса; а при концентрации пресепсина ≥ 1000 нг/л отмечается высокий риск тяжелого сепсиса / септического шока, эквивалентный шкале SOFA ≥ 8 . Экспресс-анализ для измерения уровня пресепсина составляет до 1,5 часа [22]. Шаг вперед в технологиях определения пресепсина в сыворотке (плазме) крови ознаменовался использованием нового, высокочувствительного и полностью автоматизированного метода,



основанного на регистрации хемилюминесценции (CLEIA), позволяющего получать результаты в течение 17 минут в шести исследованных одновременно образцах [30].

В исследовании, направленном на оценку роли пресепсина в раннем выявлении сепсиса и прогнозировании смертности у пациентов ОИТ по сравнению с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) и быстрой последовательной оценкой органной недостаточности (qSOFA), было определено оптимальное пороговое значение для концентрации пресепсина сыворотки крови. Уровень пресепсина, равный 640 нг/л (AUC 0,848 и $p \leq 0,001$), мог точно дифференцировать пациентов с сепсисом от пациентов без сепсиса с диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью 73,08 и 92,86% соответственно. Прогностическая эффективность при прогнозировании смертности в ОИТ от пресепсина (пороговое значение 640 нг/л [AUC 0,920 и $p \leq 0,001$]) также была значительно выше по сравнению с таковой при ССВО и qSOFA (AUC 0,670 и 0,540 соответственно) [22]. Другой систематический обзор и метаанализ 2019 года, включавшие 19 исследований с участием 3012 пациентов, также показали совокупную диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность: 0,84 (95% ДИ, 0,80–0,88) и 0,73 (95% ДИ, 0,61–0,82) для пресепсина и 0,80 (95% ДИ, 0,75–0,84) и 0,75 (95% ДИ, 0,67–0,81) для ПКТ. Авторы пришли к выводу, что диагностическая точность определения ПКТ и пресепсина при обнаружении инфекции одинакова, и поэтому оба они полезны для ранней диагностики сепсиса и последующего снижения смертности у пациентов в критическом состоянии [23]. Несколько многоцентровых проспективных исследований показали, что уровни пресепсина значительно выше у пациентов с бактериальными инфекциями. Диагностическая чувствительность колеблется от 70 до 87%, а диагностическая специфичность – от 63 до 81% при пороговых значениях от 600 до 864 нг/л. Пороговое значение 600 нг/л не позволяло дифференцировать грамположительные и грамотрицательные инфекции. Однако значения выше 946 нг/л хорошо коррелируют с грамотрицательными бактериальными инфекциями [25].

Повышенное содержание пресепсина может быть полезным диагностическим биомаркером сепсиса, вторичного по отношению к грибковым инфекциям кровотока. Кроме того, концентрации пресепсина достоверно коррелировали с оценкой последовательной органной недостаточности ($r=0,89$, $p<0,001$). Анализ *in vitro* с совместной инкубацией *S. albicans* и клетками цельной крови человека показал, что жизнеспособные клетки *S. albicans* вызывают повышение уровня пресепсина [27].

Однако пресепсин не был признан полезным биомаркером для прогнозирования сепсиса у пациентов с COVID-19. Не было выявлено значимых взаимосвязей между уровнем пресепсина и сепсисом, септическим шоком, смертностью или продолжительностью пребывания в ОИТ у пациентов с COVID-19 [26].

Цифры пресепсина обратно пропорциональны скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, у пациентов, находящихся на гемодиализе, значения пресепсина были заметно выше, сопоставимы с уровнями, наблюдаемыми при сепсисе или септическом шоке и возвращались к нормальным значениям после трансплантации почки [29].

Концентрация пресепсина в плазме увеличивается при почечной недостаточности, и, следовательно, любое заболевание, влияющее на почечную фильтрацию, может повлиять на концентрацию пресепсина в плазме, вызывая повышение его

уровня. В одноцентровом ретроспективном исследовании группы из 366 пациентов с острой почечной недостаточностью и еще одной группы из 440 пациентов с нормальной функцией почек оптимальные пороговые значения для пресепсина у здоровых пациентов составили 240 нг/л (диагностическая чувствительность – 80,9%, диагностическая специфичность – 83,2%). У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью оптимальные пороговые значения пресепсина составляли 500 нг/л (диагностическая чувствительность – 89,7%, диагностическая специфичность – 59,7%). Таким образом, значения пресепсина были выше в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с таковыми у здоровых пациентов [28].

Пресепсин может быть точным маркером как для диагностики, так и для мониторинга ответа на лечение культурально подтвержденного сепсиса у недоношенных детей. Значения пресепсина в первые сутки были значительно выше у младенцев с положительным посевом, чем в контрольной группе (1583 нг/л (1023–1731) против 426 нг/л (287–589), $p \leq 0,0001$). Было обнаружено, что определение пресепсина имеет диагностическую чувствительность 88,9% и диагностическую специфичность 88,9% с пороговым значением 823 мкг/л для подтвержденного сепсиса, а площадь под рабочей кривой приемника составила 0,939 [24]. У доношенных детей среднее значение пресепсина составило 603,5 нг/л (межквартильный диапазон: 466,5–791 нг/л; 5-й и 95-й процентиля: 315 и 1178 нг/л соответственно). У недоношенных детей медиана уровня пресепсина была несколько выше и составила 620 нг/л (межквартильный диапазон: 503–864 нг/л; 5-й и 95-й процентиля: 352 и 1370 нг/л соответственно) [32]. Авторы статьи делают заключение, что такие показатели пресепсина связаны с активацией врожденной иммунной системы, происходящей после рождения, в результате перехода из обычно стерильной внутриутробной среды в мир, богатый чужеродными антигенами. Кроме того, после рождения кожа и кишечник новорожденного быстро заселяются микробной флорой, что является постоянным стимулом для врожденной иммунной системы [33].

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-6

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) индуцирует экспрессию генов и высвобождение СРБ из печени в ответ на воспаление или инфекцию. Уровень ИЛ-6 обычно повышается раньше, чем уровень ПКТ и СРБ, что делает его потенциальным биомаркером для раннего выявления у пациентов с сепсисом [35]. К клеткам, секретирующим ИЛ-6, относятся как клетки иммунной системы – моноциты, лимфоциты Т и В, нейтрофилы и NK-клетки, так и ряд других клеток, таких как кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные или мышечные клетки [36]. Физиологическая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови составляет 1–5 нг/л и повышается при течении как инфекционных, так и неинфекционных состояний, таких как травмы, операции, инфаркт миокарда и инсульт, а также аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови наблюдается через 1–3 часа после воздействия триггерного фактора [37].

Определение ИЛ-6 может помочь в подтверждении, но не исключении сепсиса благодаря относительно высокой диагностической специфичности [38].

В проспективном контролируемом исследовании, в котором участвовало 142 пациента (51 человек с сепсисом, 46 человек с септическим шоком и 45 человек в контрольной группе), была показана диагностическая ценность определения ИЛ-6



для дифференциации пациентов с сепсисом от пациентов контрольной группы, а также для отличия септического шока от сепсиса [39].

Определение ИЛ-6 и ИЛ-8 может использоваться в диагностике неонатального сепсиса. В исследовании, в котором было отобрано 140 новорожденных, составивших группу пациентов с сепсисом ($n=49$), группу с местной инфекцией ($n=91$), а также контрольную группу, в которой наблюдался 61 неинфекционный новорожденный, был оценен уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке до лечения и через 3 сут. после лечения. Было установлено, что ИЛ-6 является чувствительным и специфичным маркером ранней диагностики неонатального сепсиса с диагностической чувствительностью 0,85 (95% ДИ: 0,81–0,91) и что он имеет большую диагностическую ценность, чем тест определения ИЛ-8 [40].

Уровень ИЛ-6 может являться важным фактором оценки риска развития сепсиса у детей с лихорадкой. Медиана концентрации ИЛ-6 была выше в группе пациентов ССВО по сравнению с детьми с сепсисом (32,6 нг/л против 26,4 нг/л), а повышенный исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови может предсказывать более тяжелое течение лихорадочного заболевания у детей [41]. Также ИЛ-6 самостоятельно или в комбинации с ИЛ-1 β и ИЛ-10 может быть использован в качестве индикатора для ранней идентификации сепсиса, вызванного Грам+ или Грам– бактериями [42]. ИЛ-6 является ранним маркером смертности пациентов в ОИТ. У умерших пациентов с сепсисом уровень ИЛ-6 в плазме был выше, чем у выживших. На третьи сутки пребывания пациентов в отделении уровень ИЛ-6 был наиболее значимой переменной в отношении смертности (с диагностической чувствительностью 75% и диагностической специфичностью 86%). У пациентов с уровнем ИЛ-6 в плазме выше 124,14 нг/л на 3-и сут. вероятность смерти оказалась в 6,1 раза выше, чем у пациентов с более низким уровнем [43].

■ TREM-1

TREM-1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1) принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, селективно экспрессируется на нейтрофилах, моноцитах и макрофагах крови и активируется в ответ на воздействие бактерий и грибов. Он играет важную роль в модуляции врожденного иммунитета, усиливая или ослабляя сигналы, индуцированные Toll-Like Receptor- (TLR-). Участие TREM-1 приводит к продукции хемокинов, таких как ИЛ-8, и провоспалительных цитокинов TNF- α и ИЛ-1 β [44]. Растворимая форма TREM-1 (sTREM-1) высвобождается из активированных фагоцитов и может быть обнаружена в жидкостях организма, таких как плазма, плевральная жидкость, бронхоальвеолярный секрет, моча и цереброспинальная жидкость. Таким образом, sTREM-1 может выступать в качестве потенциального биомаркера бактериальной инфекции [45]. sTREM-1 не является достаточно чувствительным и специфичным диагностическим маркером сепсиса у детей, но концентрация sTREM-1 была выше у пациентов с более тяжелым течением инфекции [46]. В исследовании, включавшем 112 новорожденных, госпитализированных по поводу сепсиса, начальная средняя концентрация sTREM-1 в сыворотке была статистически значимо выше среди новорожденных с сепсисом по сравнению с таковой в контрольной группе. sTREM-1 обладал 100%-ной диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью при пороговом значении 310 нг/л в качестве диагностического маркера (AUC 1,0). Также sTREM-1 может

служить маркером эффективности антибактериальной терапии. Наблюдалось достоверное снижение концентрации sTREM-1 в сыворотке через 48 часов антибактериальной терапии. Тест рассматривается как фактор, указывающий на неблагоприятный прогноз течения неонатального сепсиса. При пороговом значении 1100 нг/л сообщалось о 100%-ной диагностической чувствительности и 97%-ной диагностической специфичности (AUC 0,97) [47].

■ КАЛЛИСТАТИН

Каллистатин идентифицируется как противовоспалительное средство, которое было выделено из плазмы крови человека как новый ингибитор сериновой протеиназы и специфического тканевого ингибитора калликреина [48, 49]. Каллистатин является гликопротеином, синтезируется в печени и быстро секретируется в кровоток. Нормальный уровень каллистатина в плазме здоровых людей, измеренный с помощью ИФА, составляет $22,1 \pm 3,5$ мг/л [50]. Chao J. и др. в своем исследовании наблюдали снижение уровня каллистатина при сепсисе до $7,7 \pm 3,5$ мг/л. По мнению авторов, такая динамика может свидетельствовать о его участии в защитных механизмах, препятствующих снижению артериального давления [51]. Также уменьшение каллистатина в плазме в 1-й день пребывания в ОИТ наблюдалось у пациентов с септическим шоком в сравнении с пациентами с тяжелым сепсисом ($P=0,004$). У умерших в стационарах значения каллистатина в 1-е сут. были значительно ниже, чем у выживших пациентов ($P=0,031$). Уровни каллистатина в сыворотке были выше у выживших по сравнению с умершими ($4,4$ мкг/мл [$2,9-6,1$] против $2,5$ мг/л [$2,1-5,0$], $P=0,019$ при поступлении; $4,3$ мг/л [$3,3-5,2$] по сравнению с $3,2$ мг/л [$2,2-3,8$], $P=0,004$ через 24 ч; $3,1$ мг/л [$2,5-4,2$] по сравнению с $2,3$ мг/л [$1,7-3,1$], $P=0,012$ через 72 ч) [52].

■ ТКАНЕВОЙ КАЛЛИКРЕИН

Клиническое исследование с участием 76 человек из контрольной группы, 42 пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и 150 пациентов с сепсисом, проводившееся в течение 28 суток, определяло влияние тканевого калликреина на сепсис-индуцированную проницаемость эндотелия. Полученные данные показали постепенное повышение уровня тканевого калликреина у пациентов контрольной группы и у пациентов с ССВО, сепсисом и септическим шоком ($0,288 \pm 0,097$, $0,335 \pm 0,149$, $0,495 \pm 0,170$, $0,531 \pm 0,188$ мг/л соответственно, $P < 0,001$). Также на септической модели *in vitro* было обнаружено, что тканевой калликреин усугубляет сепсис-индуцированную гиперпроницаемость эндотелия за счет подавления зонулаоκληдина-1 (ZO-1) и эндотелиального кадгерина сосудов, что может быть устранено каллистатином, ингибитором тканевого калликреина [53].

■ ТЕСТИКАН-1

Тестикан-1 (или SPOCK) представляет собой высоко консервативный химерный протеогликан, кодируемый геном SPOCK1. Высокая экспрессия тестикана-1 наблюдается в таламусе головного мозга, а его экспрессия повышается в активированных астроглиальных клетках головного мозга [54]. У пациентов, поступивших в ОИТ с сепсисом, циркулирующие уровни тестикана-1 были значительно выше (сепсис, $20,44-63,37$ мкг/л, $n=30$; тяжелый сепсис, $41,30-98,69$ мкг/л, $n=22$; септический шок,



98,10–151,85 мкг/л, n=30) по сравнению с контрольной группой пациентов (6,97–8,77 мкг/л, n=21), что позволяет использовать тестикан-1 для определения тяжести течения заболевания [55].

■ ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИН, АДРЕНОМЕДУЛЛИН

Адреномедуллин (АДМ) является ключевым гормоном, участвующим в регуляции эндотелиального барьера и сосудистого тонуса. АДМ при невоспалительных состояниях выполняет роль гормона и роль цитокина при сепсисе [56]. Экспрессия АДМ затрагивает все ткани, но самые высокие концентрации пептида обнаруживаются в мозговом веществе надпочечников, предсердиях и легких. Среднерегиональный фрагмент проадреномедуллина (MR-proADM) более стабилен и напрямую отражает уровни активного АДМ [57]. Определение уровня MR-proADM у 2038 пациентов показало высокую диагностическую чувствительность – 0,83 (95% ДИ: 0,79–0,87) и диагностическую специфичность – 0,90 (95% ДИ: 0,83–0,94) для диагностики сепсиса и септического шока. Пороговое значение для диагностики сепсиса с использованием теста определения MR-proADM составляет 1–1,5 нмоль/л [58]. Исследование 120 пациентов отделения интенсивной терапии, поступивших с ССВО и органной дисфункцией, определило пороговое значение MR-proADM 1,425 нмоль/л для выявления пациентов с сепсисом. Значение MR-proADM выше 5,626 нмоль/л через 48 часов после поступления было связано с высоким риском смерти [59]. В модели септического шока на животных показано, что АДМ выступает как мощный иммуномодулятор, способный деактивировать воспалительную реакцию [60]. Проадреномедуллин рекомендовал себя в качестве более точной стратификации тяжести заболевания и риска смертности, а также ранней эскалации терапии [61]. Кроме этого, MR-proADM может выступать в качестве маркера сепсиса у пациентов с ожогами ввиду того, что повышение уровня MR-proADM было зафиксировано на сутки раньше, чем ПКТ [62]. У детей в критическом состоянии Rey C. и соавт. обнаружили, что концентрации MR-proADM выше 0,80 нмоль/л могут использоваться клиницистами для выявления лиц с более высоким риском смерти [63]. Miguel D. и др. также определил следующий референтный интервал для потенциального маркера сепсиса среди новорожденных – 0,84 нмоль/л (0,5–1,38) [64]. В работе Debiante L. и соавт. исследовалась значимость биомаркеров в качестве предикторов сепсиса и инфекций кровотока у 114 лихорадящих онкологических пациентов в критическом состоянии (55 гематологических злокачественных новообразований, 59 солидных опухолей). Они обнаружили, что для ранней диагностики инфекций кровотока уровни были значительно выше для MR-proADM (0,70; 95% ДИ 0,59–0,82) и ПКТ (0,71; 95% ДИ 0,60–0,83), чем для СРБ (0,53; 95% ДИ 0,39–0,66) ($p=0,021$ и $p=0,003$ соответственно). Что касается ответа пациентов на противомикробную терапию, то уровни MR-proADM, ПКТ и СРБ значительно снизились по сравнению с исходным значением до последующего наблюдения у ответивших на лечение ($p=0,002$), в то время как только MR-proADM увеличился у пациентов, не ответивших на терапию ($p<0,001$) [65].

■ ПЕНТРАКСИН

Пентраксин (РТХ3) – протеин, секретируемый макрофагами, дендритными клетками, фибробластами, мезангиальными и глиальными клетками при воздействии

патогенов или воспалительных стимулов. При сепсисе и септическом шоке ранний высокий уровень РТХЗ 72 (33–186) мкг/л ($p < 0,001$) предсказывает последующую органную дисфункцию, в то время как менее выраженное снижение циркулирующего РТХЗ с течением времени предполагает повышенный риск смерти. Пациенты с септическим шоком показывают более низкие значения РТХЗ при назначении в процессе лечения альбумина, чем кристаллоидов ($P = 0,005$), однако у пациентов без шока такой корреляции обнаружено не было [66].

РТХЗ может быть использован в качестве нового биомаркера неонатального сепсиса с высокой диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью. Пороговое значение РТХЗ составило 5,6 мкг/л с диагностической чувствительностью 98,3% и диагностической специфичностью 96,7% [67].

■ ОККЛЮДИН

Исследование 51 пациента с сепсисом определило, что окклюдин и ZO-1 являются ранними прогностическими маркерами у пациентов, страдающих сепсисом. Пороговое значение для ZO-1 для диагностики СПОН при сепсисе составило 272,36 нг/л [68].

■ СИНДЕКАН-1

Синдекан-1 (SDC-1) является структурным компонентом эндотелия и обладает высокой прогностической ценностью в отношении развития сепсиса. Исследование 2318 пациентов с сепсисом определило, что исходный уровень SDC-1 может быть полезным предиктором, связанным с осложнениями и смертностью у пациентов с сепсисом [69].

■ КАЛЬЦИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК В

Кальций-связывающий белок В (S100B) – биомаркер, который отражает повреждение глиальных клеток и разрушение ГЭБ при сепсисе. Мозг является основным источником S100B при этой патологии. Растущее число исследований продемонстрировало, что повышенный уровень S100B в сыворотке связан с дисфункцией головного мозга у пациентов с сепсисом и ведет к развитию сепсис-ассоциированной энцефалопатии (САЭ) [70]. Изменения, происходящие при САЭ, непрерывны и динамичны. Следовательно, существует необходимость в оценке биомаркеров, которые проявляют различную реакцию на тяжесть повреждения головного мозга. Уровень S100B в 1-е сут., равный 0,226 мкг/л, был диагностическим для САЭ с диагностической специфичностью 80,0% и диагностической чувствительностью 66,1%, а AUC составила 0,728, уровни S100B на 3-й день 0,144 мкг/л были диагностическими для САЭ с диагностической специфичностью 84,44% и диагностической чувствительностью 69,49%, а AUC составила 0,819 [71].

■ СЫВОРОТОЧНЫЙ АМИЛОИД А

Сывороточный амилоид А (SAA) является нормальным белком сыворотки крови (служит предшественником фибриллярного тканевого белка АА), синтезируемым в печени и быстро реагирующим маркером острой фазы воспаления. Его концентрация очень низка (1 мг/л) у здоровых людей, но может резко возрастать (в 100 раз



и более), когда человеческий организм находится в острой фазе [72]. Динамический мониторинг уровней SAA в сыворотке крови лучше отражает тяжесть сепсиса, чем традиционные показатели, такие как СРБ, и может служить независимым прогностическим фактором сепсиса у пациентов в критическом состоянии, сокращать время до подтверждения диагноза и улучшать тактику интенсивной терапии [75]. Также SAA является биомаркером, который можно получать из мочи для выявления сепсиса и отличия его от ССВО.

Уровень SAA в моче у пациентов с сепсисом составил 6,3 мкг/ммоль, 2,9 мкг/ммоль у пациентов с ССВО и 0,079 мкг/ммоль у представителей здоровой контрольной группы [76]. Повышение уровня SAA может отражать связь острофазовой реакции с ДВС-синдромом и служить для прогнозирования и ранней диагностики ДВС-синдрома у пациентов с сепсисом (AUC 0,698; специфичность 58,3% и чувствительность 87,5%) [77]. SAA также является точным маркером диагностики неонатального сепсиса. Параметр демонстрирует наибольшую разницу между септической и контрольной группами во все изученные временные интервалы (0 ч, 12–24 ч и 48–72 ч). Кроме того, SAA является биомаркером для различения положительных и отрицательных культур неонатального сепсиса, а также полезен для мониторинга эффективности лечения антибиотиками через 48–96 часов и позже [78].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития медицины нет диагностических тестов со 100%-ной диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью для сепсиса, а клиническая польза использования описанных маркеров требует дальнейших исследований. Комбинация нескольких биомаркеров обладает большей эффективностью, чем один, но последующие работы должны быть направлены на определение пороговых уровней для конкретных биомаркеров.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol.* 2020;11:2126. doi: 10.3389/fimmu.2020.021263
2. Fendl B, Weiss R, Eichhorn T. Extracellular vesicles are associated with C-reactive protein in sepsis. *Sci Rep.* 2021;11(1):6996. doi: 10.1038/s41598-021-86489-4.
3. Tan M, Lu Y, Jiang H. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):5852–5859. doi: 10.1002/jcb.27870.
4. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36(3):213–9. doi: 10.1007/s15010-007-7077-9.
5. Stocker M, van Herk W, El Helou S. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e383–e390. doi: 10.1093/cid/ciaa876.
6. Datla S, Kitchanan S, Sethuraman G. Diagnostic Reliability of Salivary C-Reactive Protein as an Alternative Noninvasive Biomarker of Neonatal Sepsis. *Indian Pediatr.* 2021;58(8):745–748.
7. Ang SX, Chen CP, Sun FJ. Bio-Functionalized Magnetic Nanoparticles for the Immunoassay of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Cervicovaginal Secretions of Pregnant Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes to Predict Early-Onset Neonatal Sepsis. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:287–297. doi: 10.2147/IJN.S337691.
8. Jeon JH, Namgung R, Park MS. Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis. *Yonsei Med J.* 2014 Jan;55(1):113–7. doi: 10.3349/ymj.2014.55.1.113.
9. Godínez-Vidal AR, Alcántara-Gordillo R, Aguirre-Rojano. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis. *Cir Cir.* 2020;88(2):150–153. doi: 10.24875/CIRU.19000993.
10. Koozi H, Lengquist M, Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *J Crit Care.* 2020;56:73–79. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.009.
11. Van Oers JAH, de Jong E, Kemperman H. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein Is Insufficient to Predict Proven Infection: A Retrospective Cohort Study in Critically Ill Patients Fulfilling the Sepsis-3 Criteria. *J Appl Lab Med.* 2020;5(1):62–72. doi: 10.1373/jalm.2019.029777.
12. Póvoa Pedro. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical care.* 2011;15(3):R129. doi: 10.1186/cc10242

13. Mierzczała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2019;51(4):299–305. doi: 10.5114/ait.2019.88104.
14. Becker KL, Nylén ES, White JC. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512–1525. doi: 10.1210/jc.2002-021444
15. Meisner M, Lohs T, Huettemann. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001;18(2):79–87. doi: 10.1046/j.0265-0215.2000.00783.x.
16. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *J Clin Microbiol*. 2020;58(7):e01851–19. doi: 10.1128/JCM.01851-19.
17. Kim SJ, Hwang SO, Kim YW. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):272–276. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.047.
18. Ruan L, Chen GY, Liu Z. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1.
19. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2018;22(1):191. doi: 10.1186/s13054-018-2125-7.
20. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2229–41. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f17bf9.
21. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;450:97–103. doi: 10.1016/j.cca.2015.06.026
22. Abdelshafey E.E., Nasa P, Elgohary A. Role of Presepsin for the Diagnosis of Sepsis and ICU Mortality: A Prospective Controlled Study. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 2021;25(2):153–157. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23715
23. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Intensiv. Care*. 2019;7:1–13. DOI: 10.1186/s40560-019-0374-4.
24. Değirmencioglu H, Ozer Bekmez B, Derme T. Presepsin and fetuin-A dyad for the diagnosis of proven sepsis in preterm neonates. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):695. doi: 10.1186/s12879-019-4316-5.
25. Azim A. Presepsin: A Promising Biomarker for Sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(2):117–118. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23741.
26. Güleç RD, Arslan FD, Çalışkan T. Could presepsin be an alternative marker in the early diagnosis of sepsis in COVID-19? *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(2):108–114. DOI: 10.1080/00365513.2022.2031278.
27. Bamba Y, Moro H, Aoki N. Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206089. DOI: 10.1371/journal.pone.0206089.
28. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M. Usefulness of presepsin/creatinine ratio as a new index that corrects for renal function. *J. Med. Invest*. 2021;68:105–111. DOI: 10.2152/jmi.68.105.
29. Nagata T., Yasuda Y., Ando M. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129159. DOI: 10.1371/journal.pone.0129159.
30. Taneja R., Batra P. Biomarkers as point of care tests (POCT) in neonatal sepsis: A state of science review. *J. Neonatal Perinat. Med*. 2021;14:331–338. DOI: 10.3233/NPM-200581.)
31. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin. Chim. Acta*. 2015;450:97–103. DOI: 10.1016/j.cca.2015.06.026.;
32. Pugnì L, Pietrasanta C, Milani S. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146020. DOI: 10.1371/journal.pone.0146020.
33. Maddaloni Chiara et al. The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. *International journal of molecular sciences*. 2021;22:12154. doi: 10.3390/ijms222212154.
34. Sakki S.A., Enimil A., Adu D.K., Ephraim R.D. Individual and combined bioscore model of presepsin, procalcitonin, and high sensitive C – reactive protein as biomarkers for early diagnosis of paediatric sepsis. *Heliyon*, 2020;6(9):e04841. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04841.
35. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347–52. DOI: 10.1093/intimm/dxq030.
36. Barton B.E. The biological effects of interleukin 6. *Medicinal Research Reviews*. 1996;16(1):87–109. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1128(199601)16:1<87::AID-MED3>3.0.CO;2-Q
37. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2015;16(5):448–457. doi: 10.1038/ni.3153
38. Ma L, Zhang H, Yin YL, Guo WZ, Ma YQ, Wang YB, Shu C, Dong LQ. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine*. 2016;88:126–135. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.033.
39. Song J., Park D.W., Moon S. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: A prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect. Dis*. 2019;19:1–11. doi: 10.1186/s12879-019-4618-7.
40. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(47):e13146. doi: 10.1097/MD.00000000000013146.
41. Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8201585. doi: 10.1155/2020/8201585.
42. Hu S, Yang J, Yu C. IL-6, IL-1β, and IL-10 levels in peripheral blood as indicators for early identification of gram-positive and gram-negative sepsis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2021;37(6):532–537. [In Chinese]
43. Pallás Beneyto L, Rodríguez Luis O, Saiz Sánchez C. Valor pronóstico de la interleucina 6 en la mortalidad de pacientes con sepsis [Prognostic value of interleukin 6 for death of patients with sepsis]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(7):281–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.06.001. [In Spanish]
44. Bouchon A, Dietrich J., Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *Journal of Immunology*. 2000;164(10):4991–4995. doi: 10.4049/jimmunol.164.10.4991
45. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818. doi: 10.1155/2014/547818.
46. Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8201585. doi: 10.1155/2020/8201585
47. Adly A.A.M., Ismail E.A., Andrawes N.G., El-Saadany M.A. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine*. 2014;65(2):184–191. doi: 10.1016/j.cyto.2013.11.004
48. Zhou GX, Chao L, Chao J. Kallistatin: a novel human tissue kallikrein inhibitor. Purification, characterization, and reactive center sequence. *J Biol Chem*. 1992;267:25873–80.



49. Chao J, Yin H, Yao YY. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Hum Gene Ther* 2006;17:1201–1213.
50. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(4):299–305. doi: 10.5114/ait.2019.88104.
51. Lin WC, Lu SL, Lin CF, et al. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*, 2013;17:R27. doi: 10.1186/cc12507.
52. Kim T, Suh GJ, Kwon WY. Lower serum kallistatin level is associated with 28-day mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2018;48:328–333. doi: 10.1016/j.jccr.2018.09.008.
53. Ran X, Zhang Q, Li S. Tissue Kallikrein Exacerbating Sepsis-Induced Endothelial Hyperpermeability is Highly Predictive of Severity and Mortality in Sepsis. *J Inflamm Res*. 2021;14:3321–3333. doi:10.2147/JIR.S317874.
54. Marr HS, Edgell CJ. Testican-1 inhibits attachment of Neuro-2a cells. *Matrix Biol.*2003; 22: 259–266.
55. Lee Y, Lee W, Chang HH. Testican-1, as a novel diagnosis of sepsis. *J Cell Biochem*. 2018;119(5):4216–4223. doi: 10.1002/jcb.26661.
56. Kato J, Kitamura K. Bench-to-bedside pharmacology of adrenomedullin. *Eur J Pharmacol* 2015;764:140–148. doi: 10.1016/j.ejphar. 2015.06.061
57. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25:1369–1372.
58. Li P, Wang C, Pang S. The diagnostic accuracy of mid-regional pro-adrenomedullin for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2022;87(10):1117–1127. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15585-3.
59. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Bohollo de Austria R. Plasma levels of mid-regional pro-adrenomedullin in sepsis are associated with risk of death. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(4):366–375. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12687-3.
60. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N. Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1921–30. doi: 10.2353/ajpath.2006.051104.
61. Elke G, Bloos F, Wilson, D.C. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis – a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018;22:79. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5
62. Gille J, Ostermann H., Dragu A., Sobotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned Patients. *J. Burn Care Res*. 2017;38:290–298. doi: 10.1097/BCR.0000000000000508.
63. Rey C, García-Hernández I, Concha A. Pro-Adrenomedullin, pro-Endothelin-1, Procalcitonin, C-Reactive Protein and Mortality Risk in Critically Ill Children: A Prospective Study. *Crit. Care*. 2013;17:240. doi: 10.1186/cc13064.
64. Miguel D., Prieto B., Costa M. Cord Blood Plasma Reference Intervals for Potential Sepsis Markers: Pro-Adrenomedullin, pro-Endothelin, and pro-Atrial Natriuretic Peptide. *Clin. Biochem*. 2011;44:337–341. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.12.012
65. Debieane L., Hachem R.Y., Al Wohoush I. The Utility of Proadrenomedullin and Procalcitonin in Comparison to C-Reactive Protein as Predictors of Sepsis and Bloodstream Infections in Critically Ill Patients with Cancer. *Crit. Care Med*. 2014;42:2500–2507. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526
66. Caironi P, Masson S, Mauri T. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(1):73–83. doi: 10.1111/eci.12704
67. Fahmey SS, Mostafa N. Pentraxin 3 as a novel diagnostic marker in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):437–442. doi: 10.3233/npm-190261.
68. Zhao GJ, Li D, Zhao Q. Prognostic value of plasma tight-junction proteins for sepsis in emergency department: an observational study. *Shock*. 2016;45(3):326–32. doi: 10.1097/SHK.0000000000000524.
69. Sun T, Wang Y, Wu X. Prognostic Value of Syndecan-1 in the Prediction of Sepsis-Related Complications and Mortality: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:870065. doi: 10.3389/fpubh.2022.870065.
70. Zhang L, Jiang Y, Deng S. S100B/RAGE/Ceramide signaling pathway is involved in sepsis-associated encephalopathy. *Life Sci*. 2021;277:119490. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119490.
71. Wu L, Feng Q, Ai ML. The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):7718. doi: 10.1038/s41598-020-64200-3
72. Barichello T., Generoso J.S., Singer M. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis – a narrative review. *Crit Care*. 2022;26(14). doi: 10.1186/s13054-021-03862-5
73. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
74. Shaikin-Kestenbaum R, Winikoff Y, Cristal N. Serum amyloid A concentrations during the course of acute ischaemic heart disease. *J. Clin. Pathol.*1986;39(6):635–637. doi: 10.1136/jcp.39.6.635.
75. Yu MH, Chen MH, Han F. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:287–292. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.024.
76. Tang Y, Ling N, Li S. A panel of urine-derived biomarkers to identify sepsis and distinguish it from systemic inflammatory response syndrome. *Sci Rep*. 2021 Oct 21;11(1):20794. doi: 10.1038/s41598-021-99595-0.
77. Wakabayashi I, Mambo N, Ueda T. New Biomarkers for Prediction of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Sepsis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9):223–229. doi: 10.1177/1076029618804078.
78. Bengnér J, Quttineh M, Gädölin PO. Serum amyloid A – A prime candidate for identification of neonatal sepsis. *Clin Immunol*. 2021;229:108787. doi: 10.1016/j.clim.2021.108787.