

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БИОМАРКЕРОВ СЕПСИСА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧИВШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Н.Б. Боровкова, Е.Г. Головня, И.Н. Петухова,
А.М. Пронина, Г.С. Юнаев, Т.Ю. Харитиди, Ш.Р. Кашия**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Введение. Быстрая диагностика сепсиса и начало лечения — ключевой фактор уменьшения летальности. Клиника токсичности химиотерапии (ХТ) может совпадать с клиникой сепсиса. Дополнительным методом диагностики служат маркеры сепсиса (МС): С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и пресепсин.

Цель исследования. Определение чувствительности МС у больных, получающих противоопухолевую ХТ.

Материалы и методы. У 56 больных с диагнозом сепсис забор крови для определения МС производился в первый час пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Уровень СРБ и ПКТ измерен у 56 пациентов, пресепсина — у 21. Результаты представлены в виде медианы. Расчет 95% доверительного интервала (ДИ) проведен методом Wilson. Учитывались значения, превышающие для СРБ 40 мг/л, ПКТ 2 нг/мл, пресепсина 600 пг/мл.

Результаты. Концентрация СРБ, ПКТ и пресепсина была равна 178,3 мг/л (13,1–455,9); 5,165 нг/мл (0,04–200) и 940 пг/мл (345–6464) соответственно. Чувствительность СРБ, ПКТ и пресепсина в качестве МС составила 0,95 (ДИ 0,85–0,98); 0,80 (ДИ 0,68–0,89); 0,86 (ДИ 0,65–0,95) соответственно.

Заключение. Наибольшая чувствительность как положительного МС выявлена у СРБ.

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

DIAGNOSTIC SENSITIVITY OF BIOMARKERS OF SEPSIS RESULTING FROM SEVERE INFECTION IN CANCER PATIENTS WHO UNDERWENT ANTITUMOR TREATMENT

**O.A. Obukhova, I.A. Kurmukov, N.B. Borovkova, E.G. Golovnya, I.N. Petukhova,
A.M. Pronina, G.S. Yunaev, T.Yu. Kharitidi, Sh.R. Kashiya**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Introduction. Rapid diagnosis of sepsis and beginning of treatment is a key factor in decline of mortality. The clinical presentation of chemotherapy toxicity can coincide with sepsis clinical manifestation. Markers of sepsis serve as an additional diagnostic tool: C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin.

Objective of the study: Evaluation of the sensitivity of biomarkers of sepsis in patients receiving antitumor chemotherapy.

Materials and methods: In 56 patients blood sampling for the determination of sepsis markers was performed in the first hour of stay at the emergency resuscitation and intensive care unit. Levels of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were measured in 56 patients, of presepsin — in 21. Results were presented as the median value. 95% confidence interval (CI) was calculated using Wilson method. Values exceeding 40 mg/ml for C-reactive protein (CRP), 2 ng/ml for procalcitonin (PCT) and 600 pg/ml for presepsin were taken into account.

Results. CRP, PCT and presepsin concentrations were 178,3 mg/ml (13,1–455,9); 5,165 ng/ml (0,04–200) and 940 pg/ml (345–6464), respectively. CRP, PCT and presepsin sensitivity as biomarkers of sepsis made up 0,95 (0,85–0,98 confidence interval); 0,80 (0,68–0,89 confidence interval); 0,86 (0,65–0,95 confidence interval), respectively.

Conclusion. C-reactive protein has been identified as a positive biomarker of sepsis showing the highest sensitivity.

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

Сепсис — одно из самых частых тяжелых инфекционных осложнений противоопухолевого лечения с высокой летальностью. Эффективность терапии сепсиса во многом определяется своевременным началом соответствующего лечения, включающего инфузионную и антибиотикотерапию. Клиническая диагностика сепсиса у онкологических больных требует проведения дифференциальной диагностики с проявлениями тяжелой лекарственной токсичности (с наличием системных расстройств) и прогрессированием опухоли и по-прежнему вызывает затруднения [1].

Проявления системного воспаления, синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) часто выявляются у пациентов с распространенным опухолевым заболеванием вне какой-либо существующей связи с инфекцией. Не вызывает удивления, что диагноз сепсис по критериям ССВР у этой категории больных ставится значительно чаще, чем имеет место на самом деле [2]. С другой стороны, как противоопухолевое лечение, так и проявления некоторых злокачественных опухолей могут маскировать важные симптомы инфекционных осложнений (например, лейкоцитоз или гипертермию), традиционно используемых в диагностике сепсиса по критериям ССВР. В этой связи наличие дополнительных надежных маркеров сепсиса представляется очень важным. В качестве таких маркеров широко используются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и пресепсин. Однако значение этих маркеров у онкологических больных с тяжелыми инфекциями остается не совсем ясным. Это определило задачи исследования: оценить чувствительность известных современных лабораторных маркеров сепсиса (СРБ, ПКТ и пресепсина) при диагностике тяжелой инфекции у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение.

Материалы и методы исследования. Проспективное одноцентровое исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации. В исследование включены 56 больных, необходимость госпитализации которых в ОРИТ была непосредственно связана с развитием критического состояния. Крите-

рии включения в исследование: возраст больных старше 18 лет; наличие распространенной опухоли (III–IV стадии); противоопухолевое лекарственное лечение в предшествующие госпитализации в ОРИТ десять дней; наличие критериев ССВР; идентификация очага инфекции и инфекционного агента; наличие очевидной связи между развитием критического состояния перед госпитализацией или в первые сутки лечения в ОРИТ с инфекционным осложнением противоопухолевой терапии.

Забор крови для определения биомаркеров сепсиса производился в течение первого часа госпитализации больного в ОРИТ. У всех 56 больных была определена концентрация СРБ и ПКТ, у 21 больного дополнительно — концентрация пресепсина в сыворотке крови. Истинно положительными критериями сепсиса считали значения маркеров, превышающие для СРБ 40 мг/л, ПКТ 2 нг/мл, пресепсина 600 пг/мл [3, 4].

Определение СРБ проводилось иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Roche/Hitachi Modular P; количественная концентрация ПКТ — методом фермент-связанного флюоресцентного анализа (набор Vidas Brahms PCT, Германия); концентрация пресепсина — иммунохемилюминисцентным ферментативным методом на анализаторе Pathfast.

Регистрация полученных данных проводилась в электронной форме (таблицах Excel) по мере поступления результатов исследований из лабораторий. Статистическая обработка результатов проведена вручную. Результаты по каждому маркеру представлены в виде Me (min-max). Расчет 95% доверительного интервала для чувствительности тестов проведен методом Wilson.

Солідные опухоли были у 41 из 56 пациентов (73%), у остальных больных были гемобластозы. Мужчин было 33 человека (59%).

Результаты исследования. Первичный очаг инфекции чаще всего был локализован в легких: пневмония была диагностирована у 31 больного (55%). Второй по частоте причиной сепсиса стала катетер-ассоциированная инфекция, обнаруженная у 19 больных (34%) (табл. 1).

Возбудителями сепсиса чаще всего были грамотрицательные (46,4%) и грамположительные

Первичный очаг инфекции (n = 56)

	n	%
Пневмонии	31	55,4
Катетер-ассоциированные инфекции	19	33,9
Мочевая инфекция	3	5,4
Мукозит	2	3,6
Холангит	1	1,7

бактерии (21,4%). У шести больных (10,7%) обнаружена микст-инфекция (грамотрицательная флора в сочетании с грибами рода *Candida alb.*). Госпитальная летальность составила 10,7% (табл. 2).

Возбудителями бактериемий в большинстве случаев были грамположительные бактерии; частота развития инфекций кровотока, вызванных грамотрицательной флорой и грибковой инфекцией, оказалась сравнимой (рис. 1).

Лейкоцитоз выявлен у 21 больного (37,5%), Me (min-max) $14,3 \times 10^9/\text{л}$ (от 9,61 до $36,5 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения — у 35 больных (79%), Me (min-max) $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (от 0,01 до $2,39 \times 10^9/\text{л}$).

Значения СРБ, ПКТ и пресепсина составили 178,3 мг/л (от 13,1 до 455,9); 5,165 нг/мл (от 0,04 до 200) и 940 пг/мл (от 345 до 6464) соответственно. Чувствительность в качестве положительных маркеров сепсиса для СРБ составила 0,95 (95% ДИ 0,85–0,98), для ПКТ 0,80 (95% ДИ 0,68–0,89) и для пресепсина 0,86 (95% ДИ 0,65–0,95) (табл. 3).

Обсуждение. В настоящее время в качестве ранних биомаркеров сепсиса широко используется С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин.

СРБ — белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы, концентра-

ция которых повышается при воспалении. С-реактивный белок издавна используется в клинической диагностике как индикатор воспаления. Он входит в семейство пентаксимов и относится к классу паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). Белки этого семейства принимают активное участие в острых иммунологических реакциях, а СРБ к тому же представляет собой один из главных компонентов гуморального врожденного иммунитета. Последний способен распознавать микробы и способствовать их поглощению фагоцитами [5]. Концентрация СРБ значительно повышается при инфекционных заболеваниях, особенно при бактериемиях (более 100 мг/л). При тяжелых генерализованных инфекциях, ожогах и сепсисе концентрация белка становится очень высокой. При вирусной инфекции концентрация СРБ, как правило, не превышает 30 мг/л. Показано, что СРБ является чувствительным тестом при развитии сепсиса у иммуносупрессивных пациентов. [6] Однако его повышение отмечается и при других патологических состояниях, например, при синдроме анорексии-кахексии, при развитии системных ревматоидных заболеваний, при ХПН, преэклампсии, болезни Крона и т.д., что значительно снижает его специфичность при сепсисе [3, 7–9].

Возбудители инфекционных осложнений (n = 56)

	n	%
Грам (-)	26	46,4
Грам (+)	12	21,4
Грибковая инфекция	9	16,1
Пневмоциста	3	5,4
Микст-инфекция	6	10,7

Другой распространенный биомаркер сепсиса — прокальцитонин, предшественник гормона кальцитонина. Он используется как маркер тяжелой инфекции с 1993 года, когда впервые было описано его повышение при бактериальном сепсисе. ПКТ — полипептид, образующийся в нейроэндокринных клетках (С-клетках щитовидной железы, в легких и печени), который в норме расщепляется на три молекулы. При развитии инфекционного поражения (бактериальной или грибковой природы, а также при инфицировании простейшими) нерасщепленная молекула ПКТ выделяется в кровоток, и его концентрация значительно повышается [10]. Некоторые вопросы по его использованию в качестве маркера сепсиса остаются нерешенными и сегодня. Во-первых, нет стандартной методики определения ПКТ в сыворотке больных, и до сих пор используются различные коммерческие технологии для его определения. Во-вторых, нет стандартных рекомендаций по трактовке концентрации ПКТ, а некоторые исследования и вовсе подвергают сомнению его специфичность и чувствительность. В-третьих, его концентрация может повышаться при некоторых видах опухолей, например, при медуллярном раке щитовидной железы и мелкоклеточном раке легких [11]. Хотя изучение специфичности и чувствительности ПКТ как маркера инфекции у онкологических больных ведется в течение долгого времени, до сих пор нет точных рекомендаций по его применению, а некоторые исследователи считают его использование спорным, особенно при наличии распространенного опухолевого процесса или после проведения противоопухолевого лечения [12].

Относительно новым маркером сепсиса является пресепсин — гликопротеин, представляющий собой концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14 и существующий в двух формах: в связанной с мембраной (mCD14) и присутствующей на поверхности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, а также в растворимой форме (sCD14), циркулирующей в кровотоке. При активации бактериального фагоцитоза обе эти формы гликопротеина расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием фрагмента, исходно названного sCD14-subtype (sCD14-ST), а потом переименованного в пресепсин [13]. Показано, что пресепсин повышается при развитии инфекционных осложнений и специфически синтезируется при сепсисе, вызванном грамотрицательными, грамположительными бактериями и грибковой инфекцией. Вирусные инфекции не приводят к повышению пресепсина [14]. Анализ чувствительности и специфичности пресепсина, проведенный у больных общей популяции, показал его полезность при ранней диагностике сепсиса и прогнозировании течения заболевания, однако пока нет достаточного количества данных о его чувствительности у онкологических больных, а результаты опубликованных исследований противоречивы [4, 15–17].

Тем не менее ни один из этих маркеров в отдельности не может быть достаточным основанием для дифференциальной диагностики между ССВР и сепсисом. The Surviving Sepsis Campaign рекомендует с осторожностью ориентироваться на уровень ПКТ при продолжении или отмене антибактериальной терапии при сепсисе. Хотя СРБ и ПКТ — предпочтительные биомаркеры, которые часто используются

Таблица 3

Количественные значения и диагностическая чувствительность биомаркеров сепсиса

	Me (min-max)	Диагностическая граница теста	Чувствительность теста (95% ДИ)
С-реактивный белок, мг/л	178,3 (от 13,1 до 455,9)	≥ 40	0,95 (0,85–0,98)
Прокальцитонин, нг/мл	5,165 (от 0,04 до 200)	≥ 2	0,80 (0,68–0,89)
Пресепсин, пг/мл	940 (от 345 до 6464)	≥ 600	0,86 (0,65–0,95)

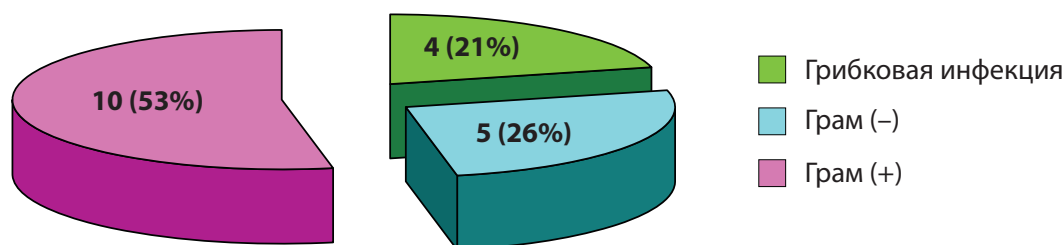


Рис. 1. Возбудители катетер-ассоциированной инфекции ($n = 19$)

в клинической практике, их диагностическая точность до сих пор остается под вопросом, что мешает клиницистам начинать или воздерживаться от начала антибактериальной терапии.

Исследования последних лет показали, что СРБ выступает как относительно неточный по сравнению с ПКТ биохимический маркер сепсиса. При этом, согласно результатам нескольких литературных обзоров, чувствительность и специфичность как СРБ, так и ПКТ весьма вариабельна [18–20]. Обнаружено, что уровень СРБ повышается в течение 4–6 часов и достигает пика только через 48–72 часа после возникновения воспалительного события, а концентрация ПКТ повышается в течение 8–24 часов и достигает максимума по прошествии суток от манифестации инфекционного осложнения [21, 22]. Таким образом, и ПКТ, и СРБ не могут считаться достаточно надежными ранними индикаторами сепсиса, используемыми на практике.

По сравнению с СРБ и ПКТ, при возникновении инфекционного осложнения, концентрация пресепсина повышается быстро, в течение 2 часов, и достигает своего пика уже через 3 часа [22]. При использовании фермент-связанного флюоресцентного анализа точный результат может быть получен уже в течение полутора часов. Это теоретически делает пресепсин лучшим маркером сепсиса по сравнению с СРБ и ПКТ, позволяя диагностировать сепсис на ранних стадиях [23]. При сравнении диагностической ценности ПКТ и пресепсина при сепсисе у больных общего профиля последний показал более высокую чувствительность при меньшей специфичности. Тем не менее попытка выяснить диагностическую и прогностическую пользу пресепсина как маркера сепсиса в общей популяции больных не показа-

ла его явных преимуществ в сравнении с ПКТ и СРБ [24, 25].

В исследованиях последних лет отмечается диагностическая ценность пресепсина в онкогематологии. Показано, что он является ранним маркером грамотрицательных бактериемий на фоне фебрильной нейтропении [26], коррелируя при этом с СРБ и ПКТ. Чувствительность и специфичность пресепсина при развитии грамположительных бактериемий и вирусных заболеваний невысока [16, 27, 28]. Исследований, посвященных изучению маркеров сепсиса при солидных заболеваниях, нами не обнаружено.

В нашем исследовании наиболее чувствительным маркером оказался СРБ. Его концентрация была значительно повышена ($Me = 178,3$ мг/л), а чувствительность составила 0,95 (95% ДИ 0,85–0,98).

В нашей работе была представлена популяция больных как с онкогематологическими, так и с солидными заболеваниями, причем большинство из них получали противоопухолевое лечение по поводу солидных новообразований (73,2%). У всех больных были клинические проявления сепсиса — как по критериям ССВР, так и по критериям «сепсис-3» [29, 30]. Бактериемии были идентифицированы у 33,9% больных (19 человек), в большинстве случаев (53%) инфекция кровотока была вызвана грамположительной флорой, а у 21% больных инфекция кровотока была ассоциирована с грибковой инфекцией. Грамотрицательная флора была выявлена у 26 обследованных больных (46,4%), у 12 пациентов (21,4%) была обнаружена грамположительная флора, у 9 (16,1%) — грибковая инфекция.

Возможно, высокая чувствительность СРБ объясняется гетерогенностью группы и разнообразием флоры, вызывающей сепсис: его

концентрация была значительно повышена ($Me = 178,3$ мг/л), а чувствительность составила 0,95 (95% ДИ 0,85–0,98). Учитывая имеющиеся литературные данные [16, 27, 28], можно предположить, что в такой смешанной популяции онкологических больных концентрация пресепсина и ПКТ повышается не так стремительно, как в более однородных группах. Чувствительность является, по-видимому, более важной характеристикой диагностического теста при выявлении инфекционного

осложнения, чем специфичность, поскольку позволяет выделить группу пациентов с крайне негативным ближайшим прогнозом.

Выводы. В популяции пациентов с инфекционными осложнениями лекарственного противоопухолевого лечения СРБ оказался ранним и чувствительным маркером инфекции, повышение концентрации которого можно учитывать в диагностике сепсиса и выделении группы пациентов с неблагоприятным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Пронина А.М., Юнаев Г.С. Первичная диагностика сепсиса у пациентов, получающих лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания: сравнение критериев SIRS и SOFA // Трансляционная медицина. — 2017. — Т. 4. — № 2. — С. 46–51.
2. Obukhova O., Kashiya S., Kurmukov I.A., Pronina A.M. Sensitivity and specificity of new clinical criteria of sepsis (QSOFA) in patients receiving anticancer therapy // Intensive Care Medicine Experimental. — 2016. — Vol. 4 (1). — P. 151.
3. Гиматдинова Е.В., Хайруллина Р.М., Гарипова М.И. и др. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 10 (2). — С. 280–282.
4. OladE., Sedighi I., Mehrvar A. et al. Presepsin (scd14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia // Iran J Pediatr. — 2014. — Vol. 24 (6). — P. 715–722.
5. Назаров П.Г. Пентраксин в реакциях врождённого и приобретённого иммунитета, организации матрикса, фертильности // Мед. акад. ж., 2010 — Т. 10. — № 4. — С. 107–124.
6. Oliveira de V.M., Moraes R.B., Stein A.T., Wendland E.M. Accuracy of C-Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis // J Crit Care. — 2017. — Vol. 42. — P. 129–137. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.025.
7. Салтанов А.И., Обухова О.А., Снеговой А.В. Особенности нутритивной поддержки в онкологии; в кн.: Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 800 с.
8. Schüttrumpf S., Binder L., Hagemann T. et al. Utility of Procalcitonin Concentration in the Evaluation of Patients with Malignant Diseases and Elevated C — reactive protein Plasma Concentrations // Clin Infect Dis. — 2006. — Vol. 43. — P. 468–473.
9. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Питательная поддержка в онкологии // Онкогинекология. — 2014. — № 1. — С. 34–45.
10. Becker K., Muller B., Nylen E. et al. Calcitonin gene family of peptides // In: K. Becker, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: J.B Lippincott. — 2001. — P. 520–534.
11. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin // Intensive Care Medicine. — 2000. — Vol. 26. — P. 146–147.
12. Simon L., Gauvin F., Amre D.K. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis // Clin Infect Dis. — 2004. — Vol. 39. — P. 206–217.
13. Spanuth E., Wilhelm J., Loppnow H. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Pesepsin // IFCC World Lab/ EuroMedLab. — 2011; 5:23–27.
14. Kojika M., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores // Medical Postgraduates. — 2010. — Vol. 48 — № 1. — P. 46–50.
15. Kotera A., Sagishima K., Tashiro T. et al. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports // J Intensive Care. — 2014. — Vol. 3. — P. 63–66.
16. Plesko M., Suvada J., Makohusova M. et al. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients // Neoplasma. — 2016. — Vol. 63. — № 5. — P. 752–60.

17. *Obukhova O., Kurmukov I.A., Kashiya S. et al.* Sensitivity of biomarkers of sepsis in patients receiving anticancer therapy // *Intensive Care Medicine Experimental*. — 2016. — Vol. 4 (1). — P. 433.
18. *Kibe S., Adams K., Barlow G.* Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care // *J Antimicrob Chemother*. — 2011. — Vol. 66 (2). — P. 33–40.
19. *Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S.* Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and metaanalysis // *Lancet Infect Dis*. — 2007. — Vol. 7(3). — P. 210–217.
20. *Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. — 2013. — Vol. 13(5). — P. 426–435.
21. *Volanakis J.E.* Human C-reactive protein: expression, structure, and function // *Mol Immunol*. — 2001. — Vol. 38 (2–3). — P. 189–97.
22. *Okamura Y., Yokoi H.* Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) // *Clin Chim Acta*. — 2011. — Vol. 412 (23–24). — P. 2157–61.
23. *Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al.* Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients // *Clin Chem Lab Med*. — 2011. — Vol. 49 (5). — P. 937–939.
24. *Brodskaya H., Valenta J., Pelinkova K. et al.* Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome // *Clin Chem Lab Med*. — 2017. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2017-0839/cclm-2017-0839.xml. doi: 10.1515/cclm-2017-0839.
25. *Wu C.C., Lan H.M., Han S.T. et al.* Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intensive Care*. — 2017. — Vol. 7 (1). — P. 91. doi: 10.1186/s13613-017-0316-z.
26. *Obukhova O., Kurmukov I., Kashiya S.* Frequency of identification and results of treatment of patients with *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) in a Russian cancer research center in 2011–2014 // *Intensive Care Medicine Experimental*. — 2017. — Vol. 5(2):44. — P. 355.
27. *Stoma I., Karpov I., Uss A. et al.* Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens // *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. — 2017. — Vol. 10(1). — P. 15–21. doi:10.1016/j.hemonc.2016.09.002.
28. *Koizumi Y., Shimizu K., Shigeta M. et al.* Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients // *BMC Infect Dis*. — 2017. — Vol. 17(1). — P. 27. doi: 10.1186/s12879-016-2116-8.
29. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit Care Med*. — 2003. — Vol. 3. — P. 1250–1256.
30. *Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

АВТОРЫ

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Obukhova Olga A., PhD in Medical Sciences, researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Курмуков Илдар Анварович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Kurmukov Ildar A., PhD in Medical Sciences, senior researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Боровкова Наталья Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: gr.led@yandex.ru

Borovkova Nataliya B., PhD in Biological Sciences, senior researcher, Department of Biochemistry, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: gr.led@yandex.ru

Головня Евгений Геннадьевич, младший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: golovnya_e@mail.ru

Golovnya Evgeny G., junior researcher, Department of Biochemistry, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: golovnya_e@mail.ru

Петухова Ирина Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: irinapet@list.ru

Petukhova Irina N., MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: irinapet@list.ru

Пронина Анна Михайловна, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Pronina Anna M., ICU doctor, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24,

Юнаев Григорий Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: garik_dr@mail.ru

Yunayev Grigory S., ICU doctor, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: garik_dr@mail.ru

Харитиди Татьяна Юрьевна, старший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: haritidi@bk.ru

Haritidi Tatiyana Yu., PhD in Biological Sciences, senior researcher, Department of Biochemistry, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: haritidi@bk.ru

Кашия Шалва Робертович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: shalvakashiya@gmail.com

Kashiya Shalva R., PhD in Medical Sciences, the head of Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation, FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Kashirskoe str, 24, e-mail: shalvakashiya@gmail.com