



Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы

О. Н. ИВАНОВА^{1,2}, Е. В. ГРИГОРЬЕВ¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

²Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Неонатальный сепсис на сегодня продолжает оставаться одной из главных проблем в лечении недоношенных новорожденных ввиду variability клинической картины, отсутствия единых диагностических критериев, оптимальных маркеров, на которые бы не влияли особенности течения беременности, срока гестации, родов и раннего неонатального периода.

Цель: анализ актуальных данных по сывороточным маркерам неонатального сепсиса у новорожденных, включая детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Рассмотрены традиционные маркеры, которые в настоящее время находят широкое применение в реанимационной неонатальной практике – С-реактивный белок, прокальцитонин, а из новых – преадреномедуллин, пресеппсин. Описаны их положительные и отрицательные стороны, представлена сравнительная характеристика, отмечены работы, описывающие возможности и ограничения их применения для ранней диагностики неонатального сепсиса.

Сделано заключение, что среди всех маркеров наибольший интерес представляет пресеппсин ввиду его наивысшей чувствительности и специфичности по сравнению с остальными.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, маркеры, пресеппсин, неонатальная реанимация, недоношенные новорожденные, диагностика сепсиса

Для цитирования: Иванова О. Н., Григорьев Е. В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 72-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79

Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives

O. N. IVANOVA^{1,2}, E. V. GRIGORIEV¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Neonatal sepsis continues to be one of the main problems in the treatment of premature infants due to the variability of the clinical signs, the lack of uniform diagnostic criteria, optimal markers that would not be affected by the course of pregnancy, gestational age, delivery, and the early neonatal period.

The objective: to analyze current data on serum markers of neonatal sepsis in newborns including children with extremely low and very low birth weight.

The article reviews traditional markers that are currently widely used in resuscitation neonatal practice – C-reactive protein, procalcitonin, and among the new ones – preadrenomedullin, and presepsin. It lists their positive and negative aspects, compares their characteristics, notes publications that describe the possibilities and limitations of their use for early diagnosis of neonatal sepsis.

It has been concluded that among all markers, presepsin is of the greatest interest due to its highest sensitivity and specificity compared to the others.

Key words: neonatal sepsis, markers, presepsin, neonatal resuscitation, premature infants, sepsis diagnosis

For citations: Ivanova O.N., Grigoriev E.V. Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 72-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79

Для корреспонденции:

Иванова Оксана Николаевна
E-mail: lady.meds@yandex.ru

Correspondence:

Oksana N. Ivanova
Email: lady.meds@yandex.ru

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения «Рожденные слишком рано» от 2012 г., каждый год около 15 млн детей рождается преждевременно – это более 10% всех детей, рожденных в странах мира. При этом на неонатальный период приходится около 44% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет, основной причиной которых является сепсис. На этом фоне наиболее уязвимыми являются недоношенные дети, особенно рожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ОНМТ).

Неонатальный сепсис (НС) – это системная инфекция, возникающая у детей до 28 суток жизни и являющаяся одной из основных причин заболеваемости и смертности новорожденных, особенно

недоношенных [4]. Согласно статистике, во всем мире в среднем заболеваемость НС достигает от 1 до 20 случаев на 1 000 живорожденных и может сильно зависеть от конкретных социально-экономических условий, при этом смертность составляет 13–70% [14]. Заболеваемость еще выше, если рассматривать исключительно детей с ОНМТ: для младенцев с массой тела 1 000 г заболеваемость составляет 26 на 1 000 живорождений и 8 на 1 000 живорождений у недоношенных детей с массой тела от 1 000 до 1 500 г, а уровень смертности у новорожденных с ОНМТ может достигать до 60–70%. Помимо того, он может вызвать осложнения у выживших и значительно ухудшает неврологический исход [2].

Разработка и принятие консенсусного определения сепсиса у новорожденных – важный и необходимый шаг на пути к улучшению результатов диагностики и лечения.

Эпидемиология

Согласно общепринятой классификации, НС делится на ранний (РНС) и поздний (ПНС). РНС развивается в первые 6 ч после рождения и манифестирует в первые 3 дня жизни. При этом в первые 2 дня диагностируется 85% случаев РНС, а в период 24–48 ч – 5%. Основной причиной РНС у недоношенных детей являются инфекции матери, колонизирующие мочеполовой тракт, приводящие к инфицированию околоплодных вод, плаценты, шейки матки или влагалища, передаваемые вертикальным путем во время беременности и родов [22]. Таким образом, ребенок приобретает инфекцию либо внутриутробно, либо интранатально. Риск развития РНС включает как материнские, так и детские факторы. Материнские факторы, такие как медицинские процедуры во время беременности, которые нарушают целостность амниотических оболочек (амниоцентез, серкляж шейки матки [26], трансцервикальный отбор проб ворсинчатого хориона) и кожи (транскутанный забор крови), могут привести к инфицированию, а также ускорить проникновение инфекции к плоду и последующее возникновение НС. Некоторые бактерии могут достигать плода через материнский кровоток, несмотря на плацентарные защитные механизмы, вызывая трансплацентарную инфекцию [24].

Во время родов материнские факторы риска включают дородовое излитие околоплодных вод, лихорадку, вагинальную колонизацию стрептококком группы В и бактериурию.

В большинстве случаев ребенок инфицируется микрофлорой родового канала во время родов, особенно если разрыв плодных оболочек длится дольше 24 ч. Таким образом, вагинальная флора может транслоцироваться и в некоторых случаях вызывать воспаление плодных оболочек, пуповины, плаценты. Также имеет значение аспирация инфицированных околоплодных вод, приводящая как к мертворождению, так и к преждевременным родам и НС.

Хориоамнионит, диагностируемый по наличию у матери лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза ($> 15\ 000$ лейкоцитов/ мм^3), болезненности матки, неприятного запаха околоплодных вод и тахикардии у плода во время родов, также является основным фактором риска развития сепсиса у новорожденных. Организмы, наиболее часто выделяемые из инфицированной амниотической жидкости, – анаэробные бактерии, стрептококки группы В, кишечная палочка и генитальные микоплазмы.

После рождения ребенка большое значение для развития РНС имеет такой фактор, как попадание бактерий в организм ребенка извне. Современное оборудование для респираторной и нутритивной поддержки в сочетании с инвазивными процеду-

рами способствуют проникновению относительно невирулентных патогенов в организм ребенка и возникновению так называемой транзиторной бактериемии.

ПНС манифестирует после 3 дней жизни и в 50% случаев является результатом нозокомиальных инфекций. Так как это состояние может быстро прогрессировать до синдрома полиорганной недостаточности и септического шока, его ранняя диагностика имеет большое значение для улучшения выживаемости.

Не стоит забывать и о том, что избыточное лечение детей с неоднозначными клиническими признаками, у которых на самом деле нет инфицирования, встречаются часто и приводят к длительному и ненужному пребыванию в больнице, нежелательным побочным эффектам, изменениям в микробиоте и, вероятно, возникновению повышенной устойчивости к антибиотикам, что негативно сказывается на дальнейшей терапии инфекций у недоношенных детей [32]. Поэтому так важен своевременный и точный мониторинг антибиотикотерапии НС.

Патофизиология

Сепсис новорожденных, НС и септицемия новорожденных являются терминами, которые используются для описания системного ответа на инфекцию у новорожденных детей. На данный момент не достигнут полный консенсус, как правильно использовать эти термины, т. е. следует ли ограничивать их использование только наличием бактериальной инфекции, положительными посевами крови или тяжестью заболевания. Педиатрическое определение сепсиса, которое принято еще в 2005 г. и основывается на наличии по меньшей мере двух признаков синдрома системной воспалительной реакции [33] и С-реактивного белка (СРБ) для диагностики и контроля лечения сепсиса, включает в себя детей (< 18 лет) и доношенных новорожденных (срок гестации ≥ 37 недель) [12]. Недоношенные новорожденные (СГ < 37) исключены из педиатрического консенсусного определения, и неонатальные специалисты не входили в состав международных педиатрических экспертов консенсуса [18].

Между тем проведенное в 2012 г. ретроспективное исследование 476 доношенных новорожденных показало, что критерии педиатрического сепсиса определялись только в 53% случаев культурально-подтвержденного РНС [21]. Таким образом, и данное в рамках «Третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» новое определение сепсиса как жизнеугрожаемой органной дисфункции, связанной с нарушением регуляции ответа макроорганизма на инфекцию, и рекомендации по использованию шкалы SOFA для выявления критериев органной дисфункции по сути не решили как задачи абсолютной верификации педиатрических пациентов с сепсисом, так и конкретно пациентов неонатальных реанимаций [37]. Более того, даже адаптированная к детскому возрасту шкала pSOFA хоть и рекомен-

дуются для ранней диагностики сепсиса у детей [36], неприменима по ряду критериев в периоде новорожденности, в российских научных изданиях опубликована лишь одна попытка адаптации шкалы к неонатальному периоду [5].

В настоящее время критерии НС обычно включают документацию инфекции у новорожденного ребенка с серьезным системным заболеванием, при котором неинфекционные объяснения патологического патофизиологического состояния исключены или маловероятны.

В последнее десятилетие патогенетической основой сепсиса считается системное воспаление и системный воспалительный ответ (SIRS). Попытки использования классических «клинических» признаков SIRS в диагностике сепсиса к успеху не привели, однако SIRS по своей сути является основой понимания всей сложности и многогранности отношения в системе патоген – хозяин.

Известно, что системный воспалительный ответ (SIRS) как основа формирования критического состояния, вне зависимости от первичной причины (инфекция – сепсис или отсутствие инфекции – травма, искусственное кровообращение), в своем развитии проходит две последовательные стадии. Первая стадия – начальная гиперовоспалительная реакция, иногда называемая «цитокиновый шторм». В эту фазу под действием ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP) (аларминов) и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) активируется врожденная иммунная система. Активация врожденного иммунитета сопровождается мощным выбросом провоспалительных медиаторов, которые продолжают усиливать интенсивность иммунного ответа, запускают механизмы адаптивного иммунитета и вследствие своей избыточности вызывают побочное клеточно-опосредованное повреждение тканей [3].

Одновременно с гиперактивацией провоспалительных механизмов в организме пациентов с SIRS развивается противовоспалительный компенсаторный механизм (CARS) отрицательной обратной связи, который стремится восстановить гомеостаз. Противовоспалительный ответ в случае чрезмерной выраженности и своего пролонгированного течения вызывает развитие глубокой иммуносупрессии, которая предрасполагает к высокой восприимчивости к нозокомиальным и оппортунистическим инфекциям с последующим переходом в полиорганную недостаточность.

Диагностика

При рождении плод совершает резкий переход из защитной среды матки во внешний мир; новорожденный ребенок должен подвергнуться экстремальным физиологическим изменениям, чтобы пережить этот переход [7]. Поэтому неудивительно, что многие физиологические и метаболические процессы постоянно меняются в течение первых нескольких дней жизни. Эти изменения оказывают глубокое влияние на различные лабораторные по-

казатели (например, гормоны, биохимические показатели, иммунологические продукты и цитокины), а средние контрольные значения в раннем неонатальном периоде отличаются от измеренных в более поздние периоды [29]. Гомеостаз у недоношенных новорожденных поддерживается анатомически и функционально незрелыми системами органов, которые не способны полноценно функционировать в условиях внешней среды. Также существенную роль играет белковоэнергетическая недостаточность, закономерно имеющаяся у всех недоношенных детей и влияющая как на течение сепсиса, так и на дальнейшие исходы у пациентов этой группы [6].

«Идеальный» маркер сепсиса должен обеспечивать надежный мониторинг эффективности терапии и оперативно менять ее тактику, так как задержка с применением антибиотиков на 1 ч связана с повышением летальности [40]. Более того, увеличивается не только госпитальная, но и отсроченная годовая летальность [41]. Анализ надежности лабораторных тестов при диагностике НС должен учитывать тот факт, что постнатальный возраст может существенно повлиять на интерпретацию результата [38].

К сожалению, клиническая диагностика сепсиса у новорожденных имеет определенные затруднения. Самые ранние признаки болезни часто являются неспецифическими, их легко спутать с признаками неинфекционных заболеваний. Большой проблемой также является отсутствие валидированных критериев НС. Таким образом, это приводит к вариабельности критериев, используемых для постановки диагноза.

Традиционно сепсис у новорожденных диагностируется на выделении возбудителя из гемокультуры. Однако результаты исследования могут быть получены не ранее 3-х сут, что задерживает начало адекватной терапии. Минимальный рекомендуемый объем образца должен составлять 1 мл, но в большинстве случаев этот объем составляет менее 0,5 мл, что снижает точность определения бактериемии [31, 39]. Для надежного выявления первичной бактериемии требуется до 2 мл крови [13], а оптимальный рекомендуемый объем образца должен составлять 6 мл, что неприемлемо для новорожденных с низкой массой тела. Также этот метод сопряжен с высокой частотой ложноотрицательных результатов из-за многочисленных факторов, таких как нарушение методики забора и посева, отсутствие у пациента массивной бактериемии, подавление роста бактерий из-за проведения антибиотикотерапии у матери в родах, что является недопустимым для клинической практики [9]. С другой стороны, наличие различных бактерий в гемокультурах вполне может отражать бактериальную контаминацию или даже асимптоматическую бактериемию [30]. В таких случаях назначение антибиотикотерапии не приводит к положительному результату, напротив, способствует возникновению антибиотикорезистентности, что при условии длительного нахождения недоношенных детей в отделении реанимации

и интенсивной терапии новорожденных уменьшает выбор терапии в дальнейшем и увеличивает шанс использования антибиотиков резерва.

В настоящее время широко используются не прямые методы диагностики инфекций и сепсиса у новорожденных. Важным преимуществом использования биомаркеров является возможность правильно идентифицировать новорожденных с культурально-негативным сепсисом, нуждающихся в антибактериальной терапии. Не менее важно и исключение диагноза сепсиса, чтобы свести к минимуму число новорожденных, получающих антибактериальную терапию, сократить сроки пребывания в стационаре, уменьшить частоту возникновения антибиотикорезистентных штаммов. К наиболее ранним и считающимся достоверными маркерам относятся: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, полимеразная цепная реакция, биохимические маркеры крови (прокальцитонин (ПКТ), СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8). В отношении каждого из них проведено большое количество исследований, которые показали, что ни один из них нельзя считать достоверным при диагностике НС, так как их уровни значительно колеблются в зависимости от срока гестации, анамнеза женщины во время беременности (гестационный диабет и преждевременный разрыв плодных оболочек), массы тела при рождении, особенностей физиологии новорожденных в первые 3 суток жизни, некоторых неинфекционных состояний, специфичных для периода новорожденности (респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), относительная адреналовая недостаточность у недоношенных детей и связанная с ней нестабильность гемодинамики) [28]. Рассмотрим некоторые из них более подробно.

СРБ является одним из наиболее изученных, широкодоступных и наиболее используемых лабораторных маркеров с определенными референсными значениями у новорожденных с бактериальной инфекцией. Он представляет собой белок пентамерной структуры и является активным белком острой фазы [11]. Показатели СРБ имеют физиологический подъем в течение первых 3 суток жизни, что влияет на интерпретацию «нормальных» значений СРБ у здоровых детей. Также существуют многочисленные состояния, при которых наблюдается ложное повышение уровня СРБ, например синдром аспирации мекония, гемолиз, повреждение тканей, хирургическое вмешательство, воздействие глюкокортикоидов у недоношенных детей, материнская лихорадка во время родов, длительный разрыв плодных оболочек, дистресс плода, длительные роды, перинатальная асфиксия или шок, введение сурфактанта, внутрижелудочковое кровоизлияние и пневмоторакс, что делает его неспецифическим биомаркером для диагностики НС. Для повышения его уровня требуется около 10–12 ч, что делает его ненадежным для ранней диагностики НС (низкая чувствительность) [20]. Доказано, что динамическое исследование уровня СРБ в течение первых

48 ч после рождения имеет большую чувствительность – 74–89%, но это требует повторных заборов образцов крови, чего в условиях современной стратегии оказания помощи недоношенным новорожденным рекомендовано избегать.

Однако следует заметить, что роль СРБ в мониторинге эффективности антибиотикотерапии, несомненно, велика. В недавно опубликованном метаанализе, который включал 37 исследований, было показано, что СРБ имеет большую вариабельность в чувствительности (30–80%), но демонстрирует более высокую специфичность (83–100%) при появлении симптомов инфицирования. Наблюдалась тенденция к повышению чувствительности и специфичности через 24 и 48 ч соответственно [10].

ПКТ также является одним из популярных диагностических маркеров тяжелой бактериальной инфекции и сепсиса. Он представляет собой пептид из 116 аминокислот с приблизительной молекулярной массой 14,5 кДа, который вырабатывается в организме в ответ на эндотоксины или медиаторы, продуцируется моноцитами и гепатоцитами при бактериальных инфекциях и коррелирует с тяжестью бактериальных инфекций [16]. ПКТ имеет большую чувствительность (81%) и специфичность (79%), чем СРБ, но в условиях диагностики РНС, когда забор производится непосредственно после рождения, чувствительность составляет всего 49%.

Другим дополнительным преимуществом ПКТ ранее считалось то, что повышение уровня ПКТ при бактериальном сепсисе не зависит от гестационного возраста новорожденного, но недавно опубликованное исследование показало, что повышение референсных значений ПКТ у детей с гестационным возрастом ≤ 32 нед. обратно коррелирует со сроком гестации. Поэтому интерпретация результатов у экстремально недоношенных новорожденных должна быть осторожной и рассматриваться в комплексе с другими лабораторными маркерами и клиническими проявлениями возможной инфекции [17].

Принято считать, что повышение уровня ПКТ выше 0,5 нг/мл, если нет других причин для объяснения, следует расценивать как сепсис или системную воспалительную реакцию у пациентов всех возрастных категорий. Тем не менее существует большое количество работ, подтверждающих физиологическое увеличение концентрации ПКТ у новорожденных в течение первых 24 ч после рождения, не связанное с инфицированием (например, дети с респираторным дистресс-синдромом, нестабильностью гемодинамики и дети, рожденные от матерей с диабетом) [15].

Человеческий аденомедуллин (АДМ) является иммуномодулятором с различными описанными метаболическими и сосудистыми модуляторными эффектами, и повышение уровня этого пептида в тканях происходит в ответ на нарушение кровообращения в них. Он играет важную роль в регулировании объема крови, а также обладает потен-

циальными антимикробными эффектами, которые оказывают защитное действие против повреждения органов, особенно при сепсисе. Сывороточный уровень его быстро нарастает при сепсисе, но период полураспада составляет всего 22 мин, что делает невозможным использование его для диагностики. Преадреномедуллин (пре-АДМ), более стабильная молекула-предшественник АДМ, хорошо коррелирует с другими маркерами, такими как ИЛ-6 и СРБ, как предиктивный фактор у пациентов с сепсисом [23]. Имеются многочисленные исследования уровня пре-АДМ у взрослых пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком, показывающие хорошие потенциальные возможности применения этого маркера для диагностики [19]. Пока накоплено недостаточно данных о диагностической ценности пре-АДМ у новорожденных, но сообщается о высокой чувствительности (86,8%) этого маркера в случаях РНС. Хотя нет ясности в процессе выведения пре-АДМ из организма новорожденных, особенно недоношенных новорожденных со сниженной почечной функцией и РДСН, которые могут повлиять на кинетику этой молекулы, очевидно, что использование про-АДМ в сочетании с обычными реагентами острой фазы может быть более полезным при диагностике и последующем наблюдении больных с РНС.

Пресепсин (ПСП) – относительно новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер сепсиса, представляет собой белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов. Главную роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 с молекулярной массой 55 кДа. Рецепторный белок распознает сигнал о наличии инфицирующих бактерий и тем самым включает воспалительный процесс и систему врожденного иммунитета. При этом активация лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП недостаточна, для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий.

Преимуществом его является и малое количество крови, необходимое для исследования, и быстрота определения, что очень актуально для такой сложной группы пациентов, как недоношенные новорожденные.

Появляется все большее количество доказательств того, что ПСП является перспективным биомаркером в диагностике сепсиса у взрослых [1].

Исследования показывают, что циркулирующие уровни ПСП повышаются при развитии системных инфекций (СИ) и сепсиса, вызываемых грам-отрицательными, грамположительными и грибковыми инфекциями (*Coagulase-neg. Staphylococci, Klebsiella, Enterobacter, Serratia group, Pseudomonas, Acinetobacter* и др.) и не повышается при вирусных [25]. ПСП имеет 100%-ную чувствительность к подтвержденным гемокультурами инфекциям. Многократно было доказано также, что при воспалительных процессах, не связанных с СИ, динамика ПСП остается стабильной [8].

Уровни ПСП не зависят от пола, расы, способа родоразрешения, мало зависят от гестационного возраста, близнецовости, материнской лихорадки / повышенного уровня СРБ, меконияльных околоплодных вод.

Исследования, сравнивающие диагностическую ценность ПСП с другими широко распространенными маркерами сепсиса новорожденных детей – СРБ и ПКТ, показали, что ПСП имеет более высокую чувствительность и специфичность (97,6 и 95,1% против 80,5% у СРБ и ПКТ) [42]. Более того, в метаанализе 2018 г., посвященном сравнению комбинации СРБ + ПКТ и ПСП, авторы пришли к выводу, что для диагностики НС можно использовать только ПСП, так как его чувствительность и специфичность сопоставимы с комбинацией этих маркеров [35].

При развитии сепсиса ПСП повышается через 1 ч после появления в крови инфицирующих агентов, то есть раньше, чем СРБ и ПКТ. Изменения уровня ПСП в динамике могут быть использованы как критерий тяжести сепсиса и прогноза заболевания [34].

На сегодня определены предварительные референтные уровни ПСП для диагностики НС: здоровые новорожденные – ниже 600 пг/мл; риск развития НС – 600–800 пг/мл; септические новорожденные – выше 800 пг/мл [27].

Таким образом, ПСП обладает высокой чувствительностью и специфичностью при сепсисе, значительно коррелирует со смертностью пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Предварительные выводы свидетельствуют о возможности его широкого применения, но на сегодня требуется больше информации о состояниях, приводящих к повышению уровня ПСП, а также о более тщательной оценке его как потенциального биомаркера тяжелого сепсиса и септического шока у новорожденных всех сроков гестации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Афанасьев А. А., Малинина Д. А., Колчанова В. Н. и др. Место пресеписина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 23-33. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33.
2. Гизатуллин Р. Х., Миронов П. И. Постпилорическая нутритивная поддержка в комплексном лечении сепсиса новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2015. - Т. 12, № 3. - С. 9-14. doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-9-14.
3. Григорьев Е. В., Матвеева В. Г., Шукевич Д. Л. и др. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике // Бюллетень сибирской медицины. - 2019. - № 1. - С. 18-29. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29.
4. Лекманов А. У., Миронов П. И., Руднов В. А. и др. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 61-69. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69.
5. Шмаков А. Н., Кохно В. Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). - Новосибирск, 2007.
6. Adams-Chapman I., Stoll B. J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 19, № 3. - P. 290-297. doi:10.1097/01.qco.0000224825.57976.87.
7. Behrman R. E., Shiono P. H. Neonatal risk factors. In: Fanaroff A. A., Martin R. J., eds. Neonatal-perinatal medicine. St. Louis, MO: Mosby, 2002. - P. 17-26. doi:10.1002/ppul.1950160312.
8. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V. et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis // Eur. J. Pediatr. - 2018. - Vol. 177, № 5. - P. 625-632. doi:10.1007/s00431-018-3114-1.
9. Chiesa C., Panero A., Osborn J. F. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge // Clin. Chemistry. - 2004. - Vol. 50, № 2. - P. 279-287. doi:10.1373/clinchem.2003.025171.
10. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates // Clin. Infect. Dis. - 1998. - Vol. 26, № 3. - P. 664-672. doi:10.1086/514576.
11. Clyne B., Olshaker J. S. The C-Reactive protein // J. Emerg. Med. - 1999. - Vol. 17, № 6. - P. 1019-1025. doi:10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
12. Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D. K. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2009. - Vol. 28, № 12. - P. 1052-1056. doi:10.1097/inf.0b013e3181acf6bd.
13. Connell T. G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital // Pediatrics. - 2007. - Vol. 119, № 5. - P. 891-896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
14. Edwards M. S., Baker C. J. Sepsis in the newborn. In: A. A. Gershon, P. J. Hotez, and S. L. Katz // Krugman's. Infect. Dis. Children, Eds, Mosby, Philadelphia, Pa, USA. - 2004. - P. 545-561.
15. Ehlenz K., Koch B., Preuss P. et al. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin // Experim. Clin. Endocrinol. & Diabetes. - 2009. - Vol. 105, № 3. - P. 156-162. doi:10.1055/s-0029-1211745.
16. Gogos C. A., Drosou E., Bassaris H. P. et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // J. Infect. Dis. - 2000. - Vol. 181, № 1. - P. 176-180. doi:10.1086/315214.
17. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr. Crit. Care Med. - 2005 - Vol. 6, № 1. - P. 2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
18. Hahn W. H., Song J. H., Park I. S. et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth // Neonatology. - 2015. - Vol. 108, № 1. - P. 60-64. doi:10.1159/000381330.
19. Hedegaard S. S., Wisborg K., Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review // Infect. Dis. - 2014. - Vol. 47, № 3. - P. 117-124. doi:10.3109/00365548.2014.971053.
20. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks // Neonatology. - 2012. - Vol. 102, № 1. - P. 25-36. doi:10.1159/000336629.
21. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates // J. Perinatal Med. - 2012. - Vol. 40, № 5. - P. 587-590. doi:10.1515/jpm-2011-0308.
1. Afanasiev A.A., Malinina D.A., Kolchanova V.N. et al. Place of presepsin in the screening for infections in the critically ill patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 23-33. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33.
2. Gizatullin R.Kh., Mironov P.I. Post-pyloric nutritional support in the complex treatment of neonatal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 9-14. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-9-14.
3. Grigoriev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L. et al. Induced immunosuppression in critical conditions: diagnostic possibilities in clinical practice. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2019, no. 1, pp. 18-29. (In Russ.) https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29.
4. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A. et al. Modern definitions and principles of intensive care of sepsis in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 61-69. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69.
5. Shmakov A.N., Kokhno V.N. *Kriticheskie sostoyaniya novorozhdennykh (tehnologiya distantsionnogo konsultirovaniya i evakuatsii)*. [Newborns in critical state (the technology of distant consulting and evacuation)]. Novosibirsk, 2007.
6. Adams-Chapman I., Stoll B.J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 19, no. 3, pp. 290-297. doi:10.1097/01.qco.0000224825.57976.87.
7. Behrman R.E., Shiono P.H. Neonatal risk factors. In: Fanaroff A.A., Martin R.J., eds. Neonatal-perinatal medicine. St. Louis, MO: Mosby, 2002. pp. 17-26. doi:10.1002/ppul.1950160312.
8. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V. et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur. J. Pediatr.*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 625-632. doi:10.1007/s00431-018-3114-1.
9. Chiesa C., Panero A., Osborn J.F. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin. Chemistry*, 2004, vol. 50, no. 2, pp. 279-287. doi:10.1373/clinchem.2003.025171.
10. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26, no. 3, pp. 664-672. doi:10.1086/514576.
11. Clyne B., Olshaker J.S. The C-Reactive protein. *J. Emerg. Med.*, 1999, vol. 17, no. 6, pp. 1019-1025. doi:10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
12. Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D.K. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009, vol. 28, no. 12, pp. 1052-1056. doi:10.1097/inf.0b013e3181acf6bd.
13. Connell T.G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 5, pp. 891-896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
14. Edwards M.S., Baker C.J. Sepsis in the newborn. In: A.A. Gershon, P.J. Hotez, and S.L. Katz. *Krugman's. Infect. Dis. Children*, Eds, Mosby, Philadelphia, Pa, USA. 2004. pp. 545-561.
15. Ehlenz K., Koch B., Preuss P. et al. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Experim. Clin. Endocrinol. & Diabetes*, 2009, vol. 105, no. 3, pp. 156-162. doi:10.1055/s-0029-1211745.
16. Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P. et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 181, no. 1, pp. 176-180. doi:10.1086/315214.
17. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, no. 1, pp. 2-8. (In Russ.) doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
18. Hahn W.H., Song J.H., Park I.S. et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology*, 2015, vol. 108, no. 1, pp. 60-64. doi:10.1159/000381330.
19. Hedegaard S.S., Wisborg K., Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. *Infect. Dis.*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 117-124. doi:10.3109/00365548.2014.971053.
20. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 2012, vol. 102, no. 1, pp. 25-36. doi:10.1159/000336629.
21. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J. Perinatal Med.*, 2012, vol. 40, no. 5, pp. 587-590. doi:10.1515/jpm-2011-0308.

22. Hornik C. P., Fort P., Clark R. H. et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units // *Early Human Development*. – 2012. – Vol. 88, suppl. 2 – P. 69–74. doi:10.1016/s0378-3782(12)70019-1.
23. Kang F.X., Wang R.L., Yu K.L. et al. The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification // *Chinese Crit. Care Med. - Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2008 – Vol. 20, № 8. – P. 452–455. PMID: 18687169.
24. Kim C. J., Romero R., Chaemsaitong P. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // *Am. J. Obstetrics Gynecol.* – 2015 – Vol. 213, Suppl. 4 – P. 29–52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040.
25. Kumar N., Dayal R., Singh P. et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis // *Indian J. Pediatr.* – 2019 – Vol. 86, № 2. – P. 177–179. doi:10.1007/s12098-018-2659-3.
26. Maseva A., Dimitrov A., Marinov B. et al. Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth // *Akusherstvo i ginekologija*. – Vol. 52, Suppl. 2 – P. 15–21. PMID: 24294756.
27. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care*. – 2014 – Vol. 18, № 1. – R6. doi:10.1186/cc13183.
28. Meem M., Modak J.K., Mortuza R. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics // *J. Global Health*. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 201–209. PMID: 23198119.
29. Mizuno S. Granulocyte colony-stimulating factor and neonatal infection // *J. Pediatrics*. – 1997. – Vol. 130, № 5. – P. 845–846. PMID: 9152302.
30. Mussap M. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation // *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.* – 2012 – Vol. 25, Suppl. 4. – P. 32–34. doi:10.3109/14767058.2012.715000.
31. Neal P.R., Kleiman M. B., Reynolds J. K. et al. Volume of blood submitted for culture from neonates // *J. Clin. Microbiol.* – 1986 – Vol. 24, № 3. – P. 353–356. doi:10.1128/jcm.24.3.353-356.1986.
32. Özenci V., Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis // *Acta Paediatrica*. – 2018. – Vol. 108, № 1. – P. 169–170. doi:10.1111/apa.14597.
33. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department // *Clin. Chem. Laborat. Med.* – 2014. – Vol. 52, № 10 – P. 1395–1400. doi:10.1515/cclm-2014-0199.
34. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates // *PLoS one*. – 2015. – Vol. 10, № 12. doi:10.1371/journal.pone.0146020.
35. Ruan L., Chen G. Y., Liu Z. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 316. doi:10.1186/s13054-018-2236-1.
36. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 179–188. doi:10.1007/s00134-017-5021-8.
37. 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. 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
38. Stoll B. J., Hansen N. I., Higgins R. D. et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 635–639. doi:10.1097/01.inf.0000168749.82105.64.
39. Connell T. G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, № 5 – P. 891–896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
40. Van Paridon B. M., Sheppard C., Joffe A. R. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care // *Crit. Care*. – 2015 – Vol. 19, № 1. – P. 293. doi:10.1186/s13054-015-1010-x.
41. Weiss S. L., Fitzgerald J. C., Balamuth F. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 11. – P. 2409–2417. doi:10.1097/ccm.0000000000000509.
42. 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. Intens. Care*. – 2017 – Vol. 7, № 1. – P. 91. doi:10.1186/s13613-017-0316-z.
22. Hornik C.P., Fort P., Clark R.H. et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development*, 2012, vol. 88, suppl. 2, pp. 69–74. doi:10.1016/s0378-3782(12)70019-1.
23. Kang F.X., Wang R.L., Yu K.L. et al. The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification. *Chinese Crit. Care Med. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008, vol. 20, no. 8, pp. 452–455. PMID: 18687169.
24. Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstetrics Gynecol.*, 2015, vol. 213, suppl. 4, pp. 29–52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040.
25. Kumar N., Dayal R., Singh P. et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis. *Indian J. Pediatr.*, 2019, vol. 86, no. 2, pp. 177–179. doi:10.1007/s12098-018-2659-3.
26. Maseva A., Dimitrov A., Marinov B. et al. Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth. *Akusherstvo I Ginekologija*, vol. 52, suppl. 2, pp. 15-21. PMID: 24294756.
27. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 1, R6. doi:10.1186/cc13183.
28. Meem M., Modak J.K., Mortuza R. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J. Global Health*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 201–209. PMID: 23198119.
29. Mizuno S. Granulocyte colony-stimulating factor and neonatal infection. *J. Pediatrics*, 1997, vol. 130, no. 5, pp. 845–846. PMID: 9152302.
30. Mussap M. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.*, 2012, vol. 25, suppl. 4, pp. 32–34. doi:10.3109/14767058.2012.715000.
31. Neal P.R., Kleiman M.B., Reynolds J.K. et al. Volume of blood submitted for culture from neonates. *J. Clin. Microbiol.*, 1986, vol. 24, no. 3, pp. 353–356. doi:10.1128/jcm.24.3.353-356.1986.
32. Özenci V., Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*, 2018, vol. 108, no. 1, pp. 169–170. doi:10.1111/apa.14597.
33. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin. Chem. Laborat. Med.*, 2014, vol. 52, no. 10, pp. 1395–1400. doi:10.1515/cclm-2014-0199.
34. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS one*, 2015, vol. 10, no. 12. doi:10.1371/journal.pone.0146020.
35. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 316. doi:10.1186/s13054-018-2236-1.
36. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 179–188. doi:10.1007/s00134-017-5021-8.
37. 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, no. 8, pp. 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
38. Stoll B.J., Hansen N.I., Higgins R.D. et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2005, vol. 24, no. 7, pp. 635–639. doi:10.1097/01.inf.0000168749.82105.64.
39. Connell T.G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 5, pp. 891–896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
40. Van Paridon B.M., Sheppard C., Joffe A.R. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 293. doi:10.1186/s13054-015-1010-x.
41. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Balamuth F. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 11, pp. 2409–2417. doi:10.1097/ccm.0000000000000509.
42. 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. Intens. Care*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 91. doi:10.1186/s13613-017-0316-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22.

Иванова Оксана Николаевна

ассистентка кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: lady.meds@yandex.ru
ORCID iD 0000-0001-5818-6707

Григорьев Евгений Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: grigoriev@hotmail.com
ORCID iD 0000-0001-8370-3083

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650056

Oksana N. Ivanova

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: lady.meds@yandex.ru
ORCID iD 0000-0001-5818-6707.

Evgeny V. Grigoriev

Professor, Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: grigoriev@hotmail.com
ORCID iD 0000-0001-8370-3083.