

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

О. Г. Крючкова^{1,2}, Е. А. Великанова², Е. В. Григорьев^{2,3}

DIAGNOSTIC ASPECTS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN EARLY NEONATAL SEPSIS

O. G. Kryuchkova^{1,2}, E. A. Velikanova², E. V. Grigor'ev^{2,3}

¹ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр», г. Кемерово

²ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

³ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», г. Кемерово

¹Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, RF

²Research Institute of Cardio-Vascular Diseases, Kemerovo, RF

³Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, RF

В настоящее время сепсис новорождённых является одной из основных причин летальности в отделениях неонатальной реанимации и интенсивной терапии. Системная воспалительная реакция (СВР) рассматривается как основное патогенетическое звено сепсиса. Ведущее место в развитии СВР отводится медиаторам воспаления. Известно более 300 медиаторов воспаления, однако лишь десятки из них применяют в клинической практике в качестве маркёров, остальные же нуждаются в обсуждении с позиции достоверности, чувствительности и специфичности. Ни один из маркёров не может рассматриваться как универсальный, в связи с чем возникают трудности в выделении ключевых моментов патогенеза СВР. Наиболее тяжёлым осложнением СВР является прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН). Смертность от ПОН по-прежнему остаётся крайне высокой, достигая 80% от общей летальности в отделениях реанимации. Ранняя диагностика неонатального сепсиса имеет решающее значение для снижения летальности у пациентов данной категории. Клинические симптомы у новорождённых минимальны и неспецифичны, в связи с чем внедрение в практику точных методов ранней лабораторной диагностики неонатального сепсиса является одной из актуальных задач неонатологии.

Ключевые слова: новорождённый, системный воспалительный ответ, полиорганная недостаточность, сепсис, медиаторы воспаления.

Currently the neonatal sepsis is a major cause of mortality in the neonatal resuscitation and intensive care units. Systemic inflammatory response (SIR) is considered as the main pathogenetic component of sepsis. The inflammatory mediators take the lead in the SIR development. There exist over 300 inflammatory mediators, however only dozens of them are used in the clinical practice as markers, the others are to be reasoned from the standpoint of their reliability, sensitivity and specificity. None of the markers can be regarded as universal, wherefore the problems emerge in identification of key points of CIR pathogenesis. The most severe SIR complication is the evolving multiple organ failure (MOF). The mortality rate due to MOF still remains extremely high, while making up 80% of the total mortality in resuscitation units. Early diagnosis of neonatal sepsis is critical to reduce the mortality rate in these patients. Clinical symptoms with infants are marginal and non-specific, and therefore the introduction in practice of accurate methods of early laboratory diagnostics of neonatal sepsis is one of the vital tasks of neonatology.

Key words: newborns, systemic inflammatory response, multiple organ failure, sepsis, inflammation mediators.

Достижения в области неонатологии в последние годы привели к значительному снижению младенческой смертности в нашей стране. За последние 30 лет достигнуто снижение данного показателя в 3 раза. Согласно официальным данным Росстата, уровень младенческой смертности в РФ в 2012 г. составил 8,6, в 2013 г. – 8,2, в 2014 г. – 8,2 на 1 тыс. родившихся. Однако в структуре неона-

тальной смертности остаётся высоким удельный вес бактериальной генерализованной инфекции, несмотря на внедрение высокоэффективных технологий для диагностики, выхаживания и лечения новорождённых детей [2, 10, 14, 35, 42].

Одной из основных причин заболеваемости и смертности в неонатальный период является сепсис. Ежегодно от инфекции во всем мире погибает

более 1 000 000 новорождённых. В США заболеваемость тяжёлым сепсисом в педиатрии превышает 42 000 случаев в год с уровнем смертности 10,3%. Это седьмая ведущая причина смерти младенцев в США. В России подтверждённая частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет около 10–18% и занимает 4-е место в структуре неонатальной смертности на протяжении уже нескольких десятилетий [8, 10]. Несмотря на то что изучением сепсиса занимаются с давних времён, он по-прежнему привлекает внимание врачей и учёных в связи с нерешённостью многих проблем и отсутствием общепринятых критериев постановки диагноза.

Для понимания механизмов сепсиса в 1992 г. на Чикагской Международной согласительной конференции Американской ассоциации торакальных врачей и общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии, по предложению R. Bone введён термин «синдром системной воспалительной реакции». По результатам этой конференции была определена следующая терминология: инфекция – воспалительная реакция на присутствие микроорганизмов или инвазию микроорганизмов в стерильные в норме ткани; синдром системной воспалительной реакции (ССВР) – системная воспалительная реакция на различные повреждения; сепсис – системная воспалительная реакция на локализованную инфекцию, при этом для постановки диагноза ССВР и сепсиса необходимо наличие определённого диагностического минимума [5].

В настоящее время новая концепция ответной реакции организма в виде системной воспалительной реакции (СВР) активно обсуждается в отечественной и зарубежной литературе и подвергается активной критике [45–47]. Попытки исследователей направлены на дифференциацию наличия или отсутствия инфекционного генеза в формировании системного воспаления. Классический признак инфекционной СВР – положительная бактериальная культура стерильного локуса – был подвергнут обоснованной критике во многих исследованиях, так как является положительным лишь в 40% случаев [43].

Внутриутробная инфекция – это всегда результат гематогенного трансплацентарного инфицирования плода. Инфицирование плода при восходящей инфекции происходит только после разрыва амниона, когда имеется контакт с внешней средой и инфицированными родовыми путями матери. В зависимости от сроков инфицирования и времени появления клинических симптомов инфекций у новорождённых различают две группы заболеваний: ранние инфекции и поздние инфекции. Ранние инфекции, как правило, развиваются на первой неделе жизни и обусловлены внутриутробным и интранатальным инфицированием, в то время как сим-

птомы поздних инфекций появляются спустя семь дней после рождения и обусловлены присоединением инфекции в постнатальном периоде. Наиболее опасным осложнением инфекционных заболеваний периода новорожденности является бактериальный сепсис, который в большинстве случаев не имеет специфических проявлений [10].

В отечественной литературе отсутствуют однозначно трактуемые сведения о частоте возникновения сепсиса среди новорождённых, что обусловлено отсутствием общепринятых критериев постановки диагноза [10]. Последнее определение сепсиса новорождённых было опубликовано в Национальном руководстве по неонатологии в 2014 г.: «сепсис новорождённых представляет собой генерализованную гнойно-воспалительную инфекцию, вызванную условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе развития которой лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием неадекватного системного воспалительного ответа» [9]. При поступлении в кровь патогенных бактерий они могут вызвать ответ в виде СВР без особой локализации (септицемия) либо с локализацией в лёгких (пневмония) или мозговых оболочках (менингит).

В зависимости от времени появления первых симптомов выделяют ранний неонатальный сепсис, при котором клинические симптомы появляются в первые 72 ч после рождения, и поздний сепсис, манифестирующий клинически позднее 4 суток жизни. Для раннего сепсиса типично внутриутробное, преимущественно антенатальное, инфицирование восходящим или гематогенным путём. Первичный очаг инфекции у ребёнка, как правило, отсутствует. Источником инфекции чаще всего бывает микрофлора родовых путей матери [9].

Тяжёлое течение перинатальной инфекции, часто сопровождающееся развитием полиорганной недостаточности, послужило основанием к рассмотрению её патогенеза с позиции системной воспалительной реакции и связанной с ним эндотелиальной дисфункцией [11]. Характер развития СВР в большей мере определяется состоянием сосудистого эндотелия. Активированный эндотелий может локализовать воспаление или содействовать его распространению. Направленность этого процесса будет зависеть от полноты присутствия активирующих стимулов и концентрации медиаторов. Считается, что развитие СВР происходит в том случае, если процесс захватывает интегративную функцию сосудистого эндотелия. Активация цитокиновых рецепторов, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток, запускает целый каскад реакций.

В рамках развития СВР выделяют ряд последовательных стадий: локальную продукцию цитокинов в ответ на повреждающее воздействие, необходимую для активации регенерации клеток и их защиты от патогенных микроорганизмов; выброс ограниченного количества цитокинов в системный

кровоток (развивающаяся острофазная реакция в данном случае находится под контролем организма, что создаёт предпосылки для заживления ран, уничтожения инфекционных очагов и поддержания гомеостаза); системный выброс цитокинов, при котором развивается явная клиническая симптоматика генерализованной воспалительной реакции, когда проявляются деструктивные эффекты цитокинов, и организм не в состоянии поддерживать гомеостаз.

В настоящее время важную роль отводят исследованиям системной фетальной воспалительной реакции (СФВР) – Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) [18, 30, 44]. Впервые понятие СФВР было сформулировано в работах R. Romero и R. Gomez в 1997 г. СФВР представляет собой системную активацию цитокиновой системы плода вследствие трансплацентарного или восходящего пути проникновения в его организм бактериальных эндотоксинов и вирусов. Системная цитокинемия приводит к повреждению эндотелия кровеносных сосудов. Эндотелиальные клетки обеспечивают текучесть крови, предотвращая контакт между её элементами и прокоагулянтами субэндотелия через экспрессию различных компонентов, находящихся на поверхности клеток. Повреждение клеток, формирующих эндотелиальную выстилку сосудов вследствие активации матриксных металлопротеиназ, приводит к неконтролируемой избыточной продукции провоспалительных цитокинов, повышенной экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелия, как следствие, – к нарушению микроциркуляции, тканевой гипоксии и развитию полиорганной дисфункции [12, 20].

В качестве маркёров СФВР принято рассматривать повышение уровня ИЛ-8 более 70 пг/мл в первые 72 ч жизни, повышение концентрации ИЛ-6 более 11 пг/мл в пуповинной крови, а также воспаление пупочного канатика [25]. По данным ряда исследований, фуникулит и васкулит пупочных сосудов рассматриваются как входные ворота для системной воспалительной активации эндотелия плода. Это особенно важно, если учесть, что наличие фуникулита в 8 раз увеличивает частоту выявления бактериологически подтверждённого сепсиса у новорождённых. Наличие тесной корреляционной связи между воспалительными изменениями плодовой части плаценты и содержанием цитокинов подтверждает роль восходящей материнской инфекции в детерминации системного воспаления в организме плода.

Цитокины обладают слабой способностью проникновения через плацентарный барьер, основным их продуцентом у плода является фетальная моноцитарно-макрофагальная система, стимуляция которой происходит под воздействием трансплацентарно или гематогенно диссеминируемого липополисахарида (ЛПС) [12]. ЛПС является основным индуктором воспалительной реакции при грамотрицательном бактериальном сепсисе. Небольшие дозы

ЛПС считаются полезными вследствие его способности повышать неспецифическую резистентность организма к инфекциям за счёт эффекта иммунного прекодиционирования [16]. Когда же ЛПС чрезмерно воздействует на макрофаги, формируется синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. Продолжающееся поступление в кровоток бактерий и их антигенов приводит к дезорганизации системного воспалительного ответа. Антигенная перегрузка становится причиной выраженного истощения защитных механизмов и иммуносупрессии [4]. Путём связывания ЛПС со специфическими рецепторами (TLR-рецепторы и др.) на антиген-презентирующих клетках последние способны вызывать бурную провоспалительную реакцию с выбросом ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α [4]. Подобная реакция может привести к формированию гипотензии, септического шока. В ходе ряда исследований выявлено наличие существенной корреляции между уровнем ИЛ-8 как генератора активных форм кислорода, увеличивающих сосудистую проницаемость и усиливающих адгезивные свойства нейтрофилов по отношению к эндотелию, и количеством вовлечённых в патологический процесс органов у новорождённых в первые сутки жизни. У детей с СФВР отмечались повреждения лёгких, кожи, диффузное повреждение белого вещества головного мозга, миокардиальная дисфункция, гематологические и эндокринные нарушения, которые могут быть проявлением раннего неонатального сепсиса [18, 28].

В. А. Сергеевой и др. [12] удалось показать ступенчатое увеличение уровня ИЛ-8 по мере ухудшения состояния ребёнка, а также статистически значимое преобладание содержания данного цитокина в крови детей с осложнённым течением раннего неонатального периода по сравнению со здоровыми новорождёнными. Получены данные о наличии тесной корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-8 в крови новорождённых и развитием у них респираторных нарушений и синдрома энтеральной недостаточности.

Н. Р. Пименовой и Г. Р. Сагитовой установлено, что концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови зависит от наличия воспалительного процесса в лёгких [7]. Они показали, что у пациентов с внутриутробной пневмонией по сравнению с новорождёнными с респираторным дистресс-синдромом (РДС) отмечалось достоверное увеличение концентраций ИЛ-8 в момент поступления в отделение реанимации новорождённых ($p < 0,05$). У новорождённых с бактериальной пневмонией, развившейся на фоне РДС, концентрация ИЛ-8 через 10–14 дней была статистически значимо выше по сравнению с таковой у детей с РДС, не осложнившимся пневмонией ($p < 0,05$). Отмечалась прямая зависимость уровня ИЛ-8 от тяжести заболевания и длительности пребывания ребёнка на искусственной вентиляции лёгких.

Е. Kocabas et al. в исследованиях показали увеличение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови при неонатальном сепсисе по сравнению с новорожденными без сепсиса. ИЛ-8 у новорожденных с положительным посевом культуры был значительно выше, чем с отрицательной культурой ($p < 0,05$) [29]. Это доказывает возможность использования данного показателя для дифференциальной диагностики между заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы.

Большой интерес представляет исследование роли ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в патогенезе сепсиса новорожденных. Доказано, что моноциты новорожденных детей способны продуцировать биоактивные и иммунореактивные ИЛ-1 и ФНО- α . Более того, уже в I триместре беременности эмбриональные купферовские клетки печени обладают характеристиками зрелых макрофагов, способных продуцировать ИЛ-1 и ФНО- α и играть значительную роль в противoinфекционной защите плода. Установлено, что в плазме периферической крови новорожденных детей с клинической картиной сепсиса по сравнению со здоровыми новорожденными детьми были статистически значимо повышены уровни ФНО- α и ИЛ-6 и в меньшей степени ИЛ-1. После начала антибактериальной терапии плазменные уровни как ФНО- α , так и ИЛ-6 снижались параллельно улучшению клинического состояния в течение 2 дней. Эти данные подтверждают наличие больших количеств ФНО- α и ИЛ-6 при неонатальном сепсисе, в то время как ИЛ-1 имеется лишь в небольшом количестве.

С ФНО- α и ИЛ-1 начинается выработка цитокинов. Эти цитокины стимулируют выработку других, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Важным медиатором в начале реакции организма на инфекцию является ИЛ-6. ИЛ-6, согласно многим исследованиям, является ранним индикатором неонатального сепсиса вследствие его быстрого увеличения после воздействия эндотоксина. Он секретируется моноцитами и макрофагами в ответ на бактериемию. В норме происходит минимальная выработка ИЛ-6, но при встрече с патогенами его содержание в циркуляторном русле увеличивается. Данный маркер является главным регулятором иммунного ответа, реакцией острой фазы воспаления гемопоеза, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей. Его концентрация резко увеличивается после воздействия бактериальных продуктов и предшествует увеличению концентрации С-реактивного белка. Исследование пуповинной крови показало, что ИЛ-6 является чувствительным маркером для диагностики врожденной инфекции в первые 72 ч жизни от рождения. Чувствительность и отрицательная прогностическая значимость составили 87–100 и 93–100% соответственно [38]. По мнению ряда авторов, определение уровня ИЛ-6 у новорожденных необходимо

для подтверждения бактериального сепсиса, так как этот цитокин имеет высокую чувствительность и специфичность. Однако было высказано предположение, что ИЛ-6, будучи маркером острой фазы ответа на повреждение тканей, не является чувствительным индикатором фуникулита, развитие которого сопряжено с активацией факторов миграции и хемотаксиса плодовых нейтрофилов в стенку сосудов пупочного канатика и хориона, к которым ИЛ-6 не относится. Кроме того, диагностическое «окно» для ИЛ-6 – короткое, в связи с его нестабильностью (период полураспада – менее 20 мин), затем его концентрация стремительно снижается с течением времени и становится неизменной у большинства инфицированных пациентов через 24 ч от начала выработки [38].

По данным С. А. Перепелицы и др., у всех новорожденных после рождения низкая внутриутробная продукция ИЛ-6 сменяется активацией иммунной системы, нарастанием экспрессии ИЛ-6, продолжающейся до трёх суток жизни. Нормализация продукции ИЛ-6 у всех новорожденных происходит лишь к пятым суткам жизни и совпадает с окончанием периода постнатальной адаптации [6].

Публикации данных о значимости ФНО- α также расходятся. Ряд исследований демонстрировал диагностическую значимость данного дистального цитокина, а другие же – даже более низкие уровни у детей с сепсисом по сравнению со здоровыми новорожденными [32].

Установлено, что в плазме крови новорожденных детей с клиникой сепсиса были достоверно повышены уровни ФНО- α , ИЛ-6 и в меньшей степени ИЛ-1 по сравнению со здоровыми новорожденными. После начала антибактериальной терапии, наряду с улучшением клинического состояния, отмечалось снижение уровней ФНО- α и ИЛ-6 в течение 2 дней, в то время как ИЛ-1 снижался незначительно. Эти данные подтверждают наличие больших количеств ФНО- α и ИЛ-6 при неонатальном сепсисе, в то время как ИЛ-1 имеется, похоже, лишь в небольшом количестве [29].

Аналогичные данные получены в исследованиях ряда авторов, которые показали статистически более низкие уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α у новорожденных после проведения лечения по сравнению с уровнем на момент постановки диагноза ($p < 0,05$). В связи с этим было высказано предложение об использовании уровня ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови для диагностики и оценки терапевтической эффективности неонатального сепсиса.

Интересно сообщение I. Srugo et al. о том, что секреция ИЛ-1 у недоношенных новорожденных в остром периоде сепсиса была ниже, чем у здоровых недоношенных детей. Секреция ИЛ-1 моноцитами недоношенных новорожденных с сепсисом статистически значимо повышалась в фазу реконва-

лесценции по сравнению с острым периодом. Сниженная секреция ИЛ-1 моноцитами недоношенных новорождённых детей в остром периоде инфекции по сравнению с периодом выздоровления может быть одной из причин их неспособности формировать адекватный иммунный и воспалительный ответ на инфекцию.

Как показала Е. Ю. Скарреднова и др., увеличение концентрации первичных провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в пуповинной крови и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия (С-реактивный белок) на первые-третьи сутки жизни может служить ранним диагностическим признаком гипоксического воздействия на функциональную активность иммунокомпетентных клеток [13].

Цитокины также участвуют в противовоспалительном каскаде. Когда запускается воспалительная реакция, одновременно активируются противовоспалительные механизмы. Согласно современным гипотезам, баланс между про- и противовоспалительным ответом при системной реакции более важен, чем изолированная степень провоспалительного ответа [1, 4, 15].

По мнению ряда авторов, причиной прогрессирующей системной воспалительной реакции, в том числе СФВР, является несбалансированность провоспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов. Как недостаточная, так и избыточная противовоспалительная реакция имеет неблагоприятные последствия. Гиперактивация ИЛ-10 ведёт к снижению противоинфекционного защитного барьера. ИЛ-10 является универсальным ингибитором всех провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-8 и ФНО- α . Наряду с этим, существуют данные о том, что ИЛ-10 в присутствии ЛПС на 300% увеличивает продукцию ИЛ-8. Это не позволяет ограничивать роль ИЛ-10 только участием в супрессии воспалительного ответа.

Согласно полученным результатам В. А. Сергеевой и др., из всех изученных медиаторов воспаления только содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 тесно коррелировало с тяжестью состояния пациента у новорождённых с СФВР [11]. Выявлена корреляция между уровнем ИЛ-10 и выраженностью полиорганной недостаточности. Более высокое исходное содержание ИЛ-10 отмечалось в крови умерших новорождённых по сравнению с выжившими.

Это подтверждается результатами ряда исследований, продемонстрировавших прогностическую значимость повышения уровня ИЛ-10 в крови новорождённых с сепсисом, и позволяет относиться к данному цитокину как к одному из интегральных показателей, определяющих тяжесть состояния новорождённых [11, 38, 40]. Кроме того, предложено использовать уровень этого цитокина в качестве прогностического критерия летального исхода.

В последние годы, наряду с интерлейкинами, большое внимание уделяется С-реактивному белку (СРБ) и прокальцитонину (ПКТ) в диагностике системной воспалительной реакции при неонатальном сепсисе [3, 17].

СРБ является белком острой фазы воспаления, его концентрация повышается при воспалительных заболеваниях тканей и травме. Серийные измерения СРБ, как было показано, более информативны, чем однократное определение уровня СРБ в диагностической оценке новорождённых с подозрением на инфекцию. По данным ряда авторов, СРБ является диагностическим маркером с высокой специфичностью и чувствительностью. Однако концентрация СРБ увеличивается довольно медленно в начальной фазе воспаления, чувствительность на этом этапе составляет лишь 60%. Последовательные измерения через 24 и 48 ч после начала заболевания значительно улучшают чувствительность (82 и 84% соответственно). Специфичность составляет от 93 до 100% на протяжении всего периода. Таким образом, СРБ можно рассматривать как специфический, но поздний маркер неонатальной инфекции [38].

В литературе сообщаются случаи об угрожающих жизни кандидозах центральной нервной системы, которые не были определены СРБ и другими маркерами инфекции. И наоборот, повышенные концентрации СРБ были отмечены у неинфицированных новорождённых при таких состояниях, как аспирация мекония, недавняя вакцинация и в хирургии новорождённых.

Т. В. Бирюковой и др. выявлено, что терапия дексаметазоном вызывает достоверное снижение уровней ПКТ и СРБ, что может приводить к неправильной интерпретации результатов тестов при сепсисе [3].

G. Distefano et al. показали, что ПКТ является более чувствительным маркером в диагностике перинатальной бактериальной инфекции у недоношенных новорождённых, чем СРБ [22]. Кроме того, диагностическая информативность определения уровня ПКТ в сыворотке крови детей с ранним неонатальным сепсисом выше, чем таковая при определении уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО- α [3].

Доказано, что выработка ПКТ начинается через 3 ч после введения эндотоксина в кровоток здорового человека, пик концентрации достигается через 6 ч. В то же время уровень СРБ не повышается через 6 ч после инъекции эндотоксина, в связи с этим ПКТ в настоящее время рассматривается как более предпочтительный маркер бактериального воспаления в педиатрии, особенно на ранних сроках заболевания. Однако A. R. Franz et al. (1999) выявили большую диагностическую эффективность сочетания показателей ИЛ-8 и СРБ по сравнению с ПКТ.

К сожалению, до настоящего времени в литературе недостаточно работ, посвящённых изучению

особенностей диагностики СВР у новорождённых детей различного гестационного возраста при подозрении на неонатальный сепсис. Отсутствует сравнительная характеристика диагностической значимости маркёров в сыворотке крови детей различного гестационного возраста при раннем неонатальном сепсисе, имеется крайне мало информации о возможном влиянии медикаментозной терапии на показатели СВР в раннем неонатальном периоде [3].

На сегодняшний день известно более 300 медиаторов воспаления, что вносит определённые методологические сложности в выделение ключевых звеньев патогенеза СВР. В табл. 1 суммированы

Таблица 1

**Диагностические маркёры инфекции
у новорождённых**

Гематологические тесты: – общее количество лейкоцитов – общее количество нейтрофилов – количество незрелых форм нейтрофилов – отношение незрелых форм к общему числу нейтрофилов – морфология нейтрофилов (вакуолизация, токсическая зернистость и т. д.) – количество тромбоцитов – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Д-димер – фибриноген – комплекс тромбин-антитромбин-III – ингибитор активатора плазминогена-1 – тканевый активатор плазминогена
Белки острой фазы воспаления: – альфа-1-антитрипсин – С-реактивный белок – фибронектин – гаптоглобин – лактоферрин – неоптерин – орозомукоид – прокальцитонин
Компоненты системы комплемента: – C3a-desArg – C3bBbP – sC5b-9
Хемокины, цитокины и молекулы адгезии: – интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2, sИЛ-2R, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 – фактор некроза опухоли (ФНО), 11sTNFR-p55, 12sTNFR-p75 – интерферон-гамма – Е-селектин, L-селектин – sICAM-1, VCAM-1
Маркёры поверхности клеток нейтрофилов: – CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD33, CD64, CD66b
Маркёры поверхности клеток моноцитов: – HLA-DR
Маркёры поверхности клеток лимфоцитов: – CD3, CD19, CD25, CD26, CD45RO, CD69, CD71

основные известные в настоящее время диагностические маркёры инфекции у новорождённых. Лишь десятки из них применяют в клинической практике, остальные нуждаются в обсуждении с позиции достоверности [16, 43].

Повышенная восприимчивость новорождённых к инфекции может быть связана с незрелостью у них иммунной системы, как врождённой, так и приобретённой. Адаптивная (приобретённая) иммунная защита снижена в связи с низкой внутриутробной антигенной нагрузкой и нарушением функции эффекторных Т- и В-клеток, в связи с чем в период новорожденности важную роль играет врожденная иммунная система. Врожденный иммунитет является естественным защитным механизмом, который эффективно работает без воздействия микроорганизмов или его антигенов. Эта система состоит из поверхностного барьера (кожа и слизистые оболочки), клеточного иммунитета (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, клетки-киллеры) и гуморального фактора (комплемент).

Поверхностный барьер (слизистые оболочки и кожные покровы, имеющие тканевые макрофаги) является первой линией защиты против микроорганизмов у новорождённых. Эти клетки первыми распознают патоген и активируются для секреции воспалительных цитокинов. После рождения происходит быстрая колонизация микроорганизмами кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Кожа новорождённого имеет защитный механизм – первородную смазку и защитные эпителиальные клетки. ЖКТ является важным иммунным органом, где секретируются пептиды, белки и другие защитные механизмы. Некоторые виды поверхностных рецепторов слизистой оболочки кишечника служат для распознавания патогена. Секретируемые бактерицидные пептиды кишечным эпителием представляют ещё один важный элемент врождённой иммунной защиты. Мутации в паттернах распознавания рецепторов и дисфункция секреторных бактерицидных пептидов могут ухудшить врождённую иммунную защиту и приводить к инвазии патогенов, в результате чего развивается хроническое воспаление. Кроме того, ЖКТ служит «мостом» для активации адаптивной иммунной системы.

Врожденная иммунная система играет ключевую роль в запуске СВР. Нейтрофилы являются одним из крупнейших компонентов врождённого иммунитета, которые отвечают за поглощение и уничтожение патогенных бактерий во время инфекции. Нормальная продолжительность жизни зрелых нейтрофилов коротка, период полураспада в организме человека – 7–10 ч. Костный мозг компенсирует короткую продолжительность жизни нейтрофилов повышенной продукцией гранулоцитов (около 120 млрд гранулоцитов в день). Во время бактери-

альной инфекции продукция гранулоцитов костным мозгом значительно увеличивается. Сначала возрастает продукция зрелых форм, затем активируется и увеличивается скорость продукции клеток-предшественников. В кровотоке обнаруживаются как зрелые, так и незрелые формы. Концентрация незрелых нейтрофилов начинает расти в периферической крови, и это представлено повышением коэффициента отношения незрелых форм к зрелым. Множество данных свидетельствует о том, что ответ нейтрофилов на инфекцию у новорождённых недостаточный. Новорождённый ребёнок имеет количественные и качественные недостатки нейтрофилов, значительно уменьшая их способность борьбы с инфекцией [34]. Низкий гестационный возраст и низкая масса тела при рождении сильно коррелируют с частотой развития сепсиса и нейтропении у новорождённых, в связи с чем созревание иммунной системы является возраст-зависимым [26, 31].

Кроме того, в неонатальный период отмечается избирательное нарушение функционирования иммунной системы: подавляется действие Т-хелперов 1-го типа (Th1), и наоборот, повышается – Т-хелперов 2-го типа (Th2). Т-регуляторные клетки являются центральным звеном иммунного ответа. Th1 преимущественно ответственны за выделение ИЛ-2 и интерферона- γ , продукция которого в период новорожденности снижена. Th2 активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, продуцируют интерлейкины 4, 5, 10, 13.

Ключевыми факторами, запускающими механизмы врождённого ответа, являются толл-подобные рецепторы (ТПР). Они представляют собой группу жизненно важных трансмембранных рецепторов, инициирующих врождённый, генетически детерминированный иммунный ответ, направленный на большинство микроорганизмов, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, грибы, микоплазмы и спирохеты. Толл-рецепторы были впервые выделены у дрозофил. В 1997 г. Janeway et al. выявили у человека Toll like receptor-4 (TLR4). Они обнаружили, что активация ТПР-4 приводит к активации различных воспалительных цитокинов, таких как NF- κ B, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Макрофаги являются важнейшими акцепторами и эффекторами врождённого иммунитета. Они обладают чрезвычайно чувствительными ТПР, благодаря которым распознают патогены, активируют врождённые защитные реакции и запускают воспалительный ответ. Они играют ключевую роль между обнаружением микробных патогенов и активацией адаптивного иммунитета.

Некоторые из ТПР расположены на клеточной поверхности, а некоторые из них находятся в эндоплазматическом ретикулуле. ТПР 1, 2, 4, 5 и 6 присутствуют на клеточной мембране и распознают основные микробные компоненты, такие как липи-

ды, липопротеины и белки, в то время как ТПР 3, 7, 8 и 9 являются внутриклеточными и распознают микробные нуклеиновые кислоты.

Лигандами для ТПР являются патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), среди которых выделяют микробно-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs) и дэнжер-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs). MAMPs представляют собой относительно неизменные микробные структуры, обладающие надёжными для иммунного распознавания признаками. Такими структурами являются липиды, протеины, полисахариды и нуклеиновые кислоты. Повреждённая ткань может генерировать внутренние DAMPs, такие как белки теплового шока, белок S100, высвобожденная РНК, кристаллы мочевой кислоты (MSU) и т. д.

ТПР-4 реагируют на бактериальные ЛПС, внешние компоненты мембран грамотрицательных бактерий. Кроме того, участвуют в распознавании респираторно-синцитиального вируса. ТПР-2, образуя гетеродимер с ТПР-1 или ТПР-6, различают микробные компоненты, такие как пептидогликаны, липопротеины и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий. ТПР-5 участвуют в признании белкового компонента флагеллина бактериального жгутика. ТПР 3, 7, 9 идентифицируют геномную РНК вируса, в том числе респираторно-синцитиальный вирус. ТПР-3 вызывают в основном противовирусный иммунный ответ.

С открытием данных рецепторов существенно улучшилось понимание механизмов взаимодействия макроорганизма с возбудителем заболевания. Кроме того, указанные рецепторы играют важную роль в механизмах патогенеза многочисленных состояний у новорождённого, в частности таких, как сепсис и повреждение головного мозга [50].

У новорождённых базальная экспрессия ТПР эквивалентна уровню взрослых, но активация ТПР снижена. Обнаружено снижение экспрессии ТПР-4 после стимуляции ЛПС у новорождённых с гестационным возрастом менее 30 недель.

Экспрессия ТПР-2 и ТПР-4 усиливается у недоношенных новорождённых от матерей с хориоамнионитом. Исследование на крысах показало избыточную экспрессию ТПР-2, а также NF κ B кишечными эпителиальными клетками, что коррелировало с тяжестью поражения слизистой кишечника при некротическом энтероколите. Увеличение экспрессии ТПР в эксперименте отмечалось до гистологического подтверждения некроза слизистой кишечника.

E. Forster-Waldl et al. считают, что распознавание патогенных бактерий у новорождённых ограничено и связано с недостатком ТПР [23]. При сепсисе новорождённых не обнаружено статистически значимых различий в экспрессии ТПР-4. В то же время отмечается незначительное снижение экспрессии лейкоцитарных ТПР-2. Экспрессия ТПР-2 моноцитами в качестве маркера ран-

него сепсиса сопоставима по своей клинической значимости с определением С-реактивного белка, ИЛ-8 и ИЛ-6 [48].

Таким образом, моноциты у недоношенных детей можно считать фенотипически и функционально незрелыми. Дефекты деятельности ТПР вызывают восприимчивость к инфекции в неонатальном периоде. Учитывая незначительное количество публикаций в специальной литературе, значение ТПР в патогенезе инфекций у новорождённых нуждается в дальнейшем изучении.

Международная согласительная конференция по педиатрическому сепсису (International Pediatric sepsis consensus conference – IPSCC) предложила критерии диагностики СВР у детей и новорождённых (табл. 2) [24]. Однако показатели витальных функций очень сильно отличаются не только между доношенными и недоношенными детьми, но и имеют разные значения у недоношенных различных сроков гестации, что не нашло отражения в консенсусе [2]. Клинические симптомы у новорождённых неспецифичны или могут отсутствовать, а чувствительность и специфичность рутинных лабораторных тестов низка, в связи с чем имеют ограниченное значение в постановке диагноза сепсиса [35].

Таблица 2

Критерии диагностики СВР у новорождённых. Рекомендации IPSCC (Goldstein B. et al., 2005 г.)

Наличие как минимум двух из нижеприведённых критериев, один из которых – изменение либо температуры, либо числа лейкоцитов.
1. Центральная температура выше 38,5°C или меньше 36,0°C.
2. Тахикардия при отсутствии внешней стимуляции, постоянной терапии или болезненного раздражителя, идиопатическое увеличение ЧСС в течение 30 мин – 4 ч у детей младше одного года.
3. Брадикардия при отсутствии внешней вагусной стимуляции, применения β-блокаторов или врождённого порока сердца, идиопатическая брадикардия в течение 30 мин и более.
4. Тахипноэ или искусственная вентиляция лёгких, обусловленные острым патологическим состоянием при отсутствии нейромышечных заболеваний и посленаркозной депрессии дыхания.
5. Повышение или понижение количества лейкоцитов для конкретного возраста, отношение незрелых форм нейтрофилов превышает 10%.

В 2010 г. J. L. Wynn и H. R. Wong предложили новые критерии диагностики СВР у недоношенных новорождённых (табл. 3), однако существенных изменений диагностических критериев авторами не представлено.

Таким образом, анализ данных литературы по проблеме раннего неонатального сепсиса свиде-

Таблица 3

Критерии диагностики СВР у недоношенных новорождённых (Wynn J. L., Wong H. R., 2010 г.)

Наличие как минимум двух из нижеприведённых критериев, один из которых – изменение либо температуры, либо числа лейкоцитов.
1. Центральная температура выше 38,0°C или меньше 36,0°C.
2. Тахикардия при отсутствии внешней стимуляции, постоянной терапии или болезненного раздражителя, идиопатическое увеличение ЧСС в течение 30 мин – 4 ч у детей младше одного года.
3. Брадикардия при отсутствии внешней вагусной стимуляции, применения β-блокаторов или врождённого порока сердца, идиопатическая брадикардия в течение 30 мин и более.
4. Тахипноэ или искусственная вентиляция лёгких, обусловленные острым патологическим состоянием при отсутствии нейромышечных заболеваний и посленаркозной депрессии дыхания.
5. Повышение или понижение количества лейкоцитов, отношение незрелых форм нейтрофилов превышает 20%, концентрация С-реактивного белка > 10 мг/дл.

тельствует о значительном интересе исследователей и клиницистов к этой патологии. Сложность патогенеза СВР обуславливает неоднозначные позиции учёных в отношении его диагностики. Интегральный подход к диагностике СВР и раннего неонатального сепсиса, включающий оценку клинического статуса новорождённого, основных лабораторных показателей и диагностических маркёров, является наиболее оправданным и позволяет своевременно выявить ранние признаки развития сепсиса. Приведённые данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в патогенезе осложнений неонатального периода, об их влиянии на клиническое состояние новорождённых детей, интенсивность воспалительных реакций и прогнозы. Благодаря открытию ТПР, представляющих группу жизненно важных трансмембранных рецепторов, существенно улучшилось понимание механизмов взаимодействия макроорганизма с возбудителем заболевания. ТПР могут считаться потенциальной мишенью для терапии при сепсисе.

В настоящее время усилия клиницистов должны быть сосредоточены на ранней диагностике неонатального сепсиса, основанной на принципах доказательной медицины. Ранняя и точная диагностика инфекций при критических состояниях позволяет как можно быстрее начать адекватную терапию и повышает вероятность благоприятного исхода. Становятся всё более актуальными поиск и внедрение в практику новых биохимических маркёров сепсиса у новорождённых, которые должны обладать основными характеристиками «идеального» маркёра (табл. 4). Но поиски одного «идеального» маркёра могут в конечном итоге

Таблица 4

Характеристика «идеального» маркера раннего неонатального сепсиса

Клинические характеристики
1. Единые значения и допустимые границы для всех отделений реанимации и интенсивной терапии новорождённых.
2. Благоприятные диагностические характеристики:
– чувствительность приближается к 100%,
– специфичность 85%,
– положительная прогностическая ценность 85%,
– отрицательная прогностическая ценность приближается к 100%.
3. Обнаружение инфекции на ранней стадии.
4. Идентификация различных возбудителей (вирусы, бактерии).
5. Мониторинг лечения.
6. Прогнозирование.
Лабораторные характеристики:
1. Адекватное окно времени отбора проб образцов (устойчивое увеличение или снижение уровня в течение 48 ч после появления клинических проявлений).
2. Количественное измерение.
3. Малый объём образца.
4. Лёгкость метода измерения.
5. Быстрое получение результата в лаборатории.
6. Сопоставимость результатов между лабораториями.
7. Низкая стоимость.

не увенчаться успехом и стать бесплодными. Лишь комбинация маркеров может улучшить диагностику, прогноз и эффективность лечения и, тем самым, выживаемость новорождённых детей.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Крючкова Ольга Георгиевна

ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр»,
заведующая отделением анестезиологии-реанимации

№ 2,
650066, г. Кемерово, просп. Октябрьский, д. 22.

Тел.: 8 (3842) 39-21-07.

E-mail: kruchkova.og@mail.ru

Великанова Елена Анатольевна

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем

сердечно-сосудистых заболеваний»,
младший научный сотрудник лаборатории клеточных

технологий
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Тел.: 8 (3842) 64-46-50.

E-mail: veliea@kemcardio.ru

Григорьев Евгений Валерьевич

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная

медицинская академия»,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий

кафедрой анестезиологии и реанимации,
650036, Кемеровская область, г. Кемерово,

ул. Волгоградская, д. 39А.

Тел.: 8 (3842) 64-36-04.

E-mail: grigev@kemcardio.ru

Литература

- Александрова Ю. Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода // Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 116–118.
- Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия новорождённых. – СПб., 2013. – С. 480–518.
- Бирюкова Т. В., Солдатова И. Г., Володин Н. Н. и др. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 43–51.
- Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Солдатова И. Г. Сепсис новорождённых // Детские болезни. Неонатология. – М., 2011. – С. 228–243.
- Гордеев В. И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей. – СПб., 2014. – С. 84–100.
- Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. и др. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорождённых с ОРДС // Общ. реаниматология. – 2009. – № 6. – С. 21–30.
- Пименова Н. Р., Сагитова Г. Р. Значение интерлейкина-8 у новорождённых с острой дыхательной недостаточностью // Вопр. практ. педиатрии. – 2012. – № 5. – С. 16–18.
- Самсыгина Г. А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 32–37.
- Сепсис // Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н. Н. Володиной. – М., 2014. – С. 762–775.
- Серебрякова Е. Н., Волосников Д. К., Глазырин Г. А. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2013. – № 5. – С. 60–67.
- Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Шабалов Н. П. и др. Влияние фетального воспалительного ответа на тяжесть течения раннего неонатального периода у новорождённых с внутриутробным инфицированием // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 80–88.
- Сергеева В. Л., Шабалов Н. П., Александрович Ю. С. и др. Влияние системного фетального воспалительного ответа на состояние здоровья детей на первом году жизни // Педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 40–46.
- Скарденнова Е. Ю., Ковалев В. В., Чистякова Г. Н. и др. Содержание маркеров воспаления у новорождённых, перенёсших внутриутробную гипоксию // Урал. мед. журн. – 2008. – № 12. – С. 89–90.
- Суханова Л. П., Бушмелева Н. Н., Сорокина З. Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности её регистрации // Соц. аспекты здоровья населения. – 2012. – Т. 28, № 6. – С. 2.
- Толстомятова М. А., Буслева Г. А., Козлов И. Г. Роль рецепторов врождённого иммунитета в развитии инфекционной патологии новорождённых детей // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 115–119.
- Черневская Е. А., Белобородова Н. В., Цыденжапов Е. Ц. Биомаркеры инфекций, при критических состояниях детей. Часть 1 // Рос. вестн. дет. хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 2. – С. 90–94.
- Ali A. M., Elkhatab W. F., Abdelaziz S. S. Procalcitonin versus C-reactive protein in neonatal sepsis // J. Immunol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 103. doi: 10.15744/2394-6512.1.103.
- Arai H., Matsuda T., Goto R. et al. Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis // Pediatr. Int. – 2008. – Vol. 50, № 2. – P. 184–188.
- Ayazi P., Daneshi M. M., Hashemi H. J. The role of serial Serum C-reactive protein level in the diagnosis of neonatal infection // Iran. J. Pediatr. Soc. – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 47–51.
- Cohen J., Vincent J. L., Adhikari N. K. et al. Sepsis: a roadmap for future research // Lancet Infect. Dis. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 581–614.

21. D'Alquen D., Kramer B. W., Seidenspinner S. et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 57, № 2. – P. 263–269.
22. Distefano G., Curreri R., Betta P. et al. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 216–219.
23. Forster-Waldl E., Sadeghi K., Tamandl D. et al. Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS induced cytokine production increase during gestational aging // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 58. – P. 121–124.
24. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 2–8.
25. Haque K. N. Definitions of blood stream infection in the newborn // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 545–549.
26. Hayun M., Alasiry E., Daud D. et al. The risk factors of early onset neonatal sepsis // *Am. J. Clin. Experim. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 78–82.
27. Kartal Ö., Kartal A. T. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis: correspondence I // *Indian. J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 82, № 1. – P. 99.
28. Kim Y. M., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes // *Histopathology.* – 2006. – Vol. 49, № 5. – P. 506–514.
29. Kocabas E., Sarikcioglu A., Aksaray N. et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor α in the diagnosis of neonatal sepsis // *Turk. J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 7–20.
30. Lee J., Oh K. J., Yang H. J. et al. The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, № 10. – P. 917–923.
31. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 379–390.
32. Lv B., Huang J., Yuan H. et al. Tumor necrosis Factor- α as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis // *Sci. World J.* – 2014. – Article ID 471463, 14 p. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/471463> (date accessed: 25.05.2015).
33. Mally P., Xu J., Hendricks-Muñoz K. D. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments // *Res. Rep. Neonat.* – 2014. – Vol. 4. – P. 157–168.
34. Melvan J. N., Bagby G. J., Welsh D. A. et al. Neonatal sepsis and neutrophil insufficiencies // *Int. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 315–348.
35. Murtagh Kurowski E., Shah S. S., Thomson J. et al. Improvement methodology increases guideline recommended blood cultures in children with pneumonia // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. e1052–e1059.
36. Naydeva-Grigorova T., Manzoor A., Ahmed M. Management of early-onset neonatal infections // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2015. – Vol. 100, № 1. – P. 93–94.
37. Nese Citak Kurt A., Denizmen Aygun A., Godekmerdan A. et al. Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis // *Mediators Inflamm.* – 2007. – Article ID 31397, 5 pages – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/31397>.
38. Ng P. C., Li K., Wong R. P. O. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2003. – Vol. 88. – P. 209–213.
39. Qian L., Weng X.-W., Chen W. et al. TREM-1 as a potential therapeutic target in neonatal sepsis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7, № 7. – P. 1650–1658.
40. Shakib J., Buchi K., Smith E. et al. Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: is it time for a kinder, gentler approach? // *Acad. Pediatr.* – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 340–344.
41. Shervin C., Broadbent R., Young S. et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis // *Am. J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 629–636.
42. Stoll B. J., Hansen N. I., Sanchez P. J. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127, № 5. – P. 817–826.
43. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 805–820.
44. Thomas W., Seidenspinner S., Kramer B. W. et al. Systemic fetal inflammation and reduced concentrations of macrophage migration inhibitory factor in tracheobronchial aspirate fluid of extremely premature infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 1. – P. 64–66.
45. Vincent J. L., van Nuffelen M., Lelubre C. Host response biomarkers in sepsis: the role of procalcitonin // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1237. – P. 213–224.
46. Vincent J. L., Opal S. M., Marshall J. C. et al. Sepsis definitions: time for change // *Lancet.* – 2013. – Vol. 2, № 381. – P. 774–775.
47. Vincent J. L., Teixeira L. Sepsis biomarkers. Value and limitations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190, № 10. – P. 1081–1082.
48. Viemann D., Dubbel G., Schleifenbaum S. et al. Expression of toll-like receptors in neonatal sepsis // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 58. – P. 654–659.
49. Woldu A., Guta M. B., Lenjisa J. L. et al. Assessment of the incidence of neonatal sepsis, its risk factors, antimicrobials use and clinical outcomes in Bishoftu General Hospital, Neonatal Intensive Care Unit, Debrezeit-Ethiopia // *Pediatr. Therapeut.* – 2014. – Vol. 4. – P. 4. – URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000214> (date accessed: 02.06.2015).
50. Wynn J. L., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis // *Clin. Perinatol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 307–337.

References

1. Alexandrova Yu.N. Role of cytokine system in the perinatal period pathology. *Pediatrics*, 2007, no. 1, pp. 116–118. (In Russ.)
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenitsnov K.V. *Intensivnaya terapiya novorozhdenykh*. [Intensive therapy of newborns]. St. Petersburg, 2013, pp. 480–518.
3. Biryukova T.V., Soldatova I.G., Volodin N.N. et al. Comparative efficiency of testing the levels of procalcitonin, interleukin-8 and C-reactive protein as criteria of systemic inflammatory response in early neonatal sepsis. *Pediatrics*, 2007, no. 4, pp. 43–51. (In Russ.)
4. Volodin N.N., Degtyareva M.V., Soldatova I.G. *Sepsis novorozhdyonnykh. Detskie bolezni. Neonatologiya*. [Sepsis in newborns. Children diseases. Neonatology]. Moscow, 2011, pp. 228–243.
5. Gordeev V.I. *Praktikum po infuzionnoy terapii pri neotlozhnykh sostoyaniyakh u detey*. [Practicum on infusion therapy for the children in the critical state]. St. Petersburg, 2014, pp. 84–100.
6. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in premature born infants with acute respiratory distress syndrome. *Obshch. Reanimatologiya*, 2009, no. 6, pp. 21–30. (In Russ.)
7. Pimenova N.R., Sagitova G.R. The value of interleukin-8 in newborns with acute respiratory failure. *Vopr. Prakt. Pediatr*, 2012, no. 5, pp. 16–18. (In Russ.)
8. Samsygina G.A. On the predisposing causes and risk factors of neonatal sepsis development and modern approaches to its treatment. *Pediatrics*, 2012, no. 3, pp. 32–37. (In Russ.)
9. *Sepsis. Neonatologiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Sepsis. Neonatology. National Guidelines]. Ed. by N.N. Volodin, Moscow, 2014, pp. 762–775.
10. Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Glazyrin G.A. Multi organ failure syndrome: current understanding of the problem. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2013, no. 5, pp. 60–67. (In Russ.)
11. Sergeeva V.A., Aleksandrovich Yu.S., Shabalov N.P. et al. Impact of fetal inflammatory response on severity of early neonatal period in newborns with prenatal infection. *Kurskiy Nauch. Prakt. Vestn. Chelovek i Ego Zdorov'e*, 2011, no. 1, pp. 80–88. (In Russ.)
12. Sergeeva V.L., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S. et al. Impact of systemic inflammatory response in the state of health in children under 1 year old. *Pediatrics*, 2012, no. 1, pp. 40–46. (In Russ.)
13. Skarednova E.Yu., Kovalev V.V., Chistyakova G.N. et al. Level of inflammatory markers in newborns suffered from pre-natal hypoxia. *Ural. Med. Journ.*, 2008, no. 12, pp. 89–90. (In Russ.)
14. Sukhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.Kh. Infant mortality in Russia from the position of notification reliability. *Sots. Asp. Zdorovya Naseeniya*, 2012, vol. 28, no. 6, pp. 2. (In Russ.)
15. Tolstopyatova M.A., Busleva G.A., Kozlov I.G. Role of inborn immunity receptors in the development of infectious pathology in newborns. *Pediatrics*, 2009, no. 1, pp. 115–119. (In Russ.)

16. Chernetskaya E.A., Beloborodova N.V., Tsydenzhapov E.Ts. Biomarkers of infection in critical states of children. Part 1. *Ros. Vestn. Det. Khir. Anesteziol. i Reanimatol.*, 2011, no. 2, pp. 90-94. (In Russ.)
17. Ali A. M., Elkhatib W.F., Abdelaziz S.S. Procalcitonin versus C-reactive protein in neonatal sepsis. *J. Immunol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 1, no. 1, pp. 103. doi: 10.15744/2394-6512.1.103.
18. Arai H., Matsuda T., Goto R. et al. Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis. *Pediatr. Int.*, 2008, vol. 50, no. 2, pp. 184-188.
19. Ayazi P., Daneshi M.M., Hashemi H.J. The role of serial Serum C-reactive protein level in the diagnosis of neonatal infection. *Iran. J. Pediatr. Soc.*, 2007, vol. 1, no. 1, pp. 47-51.
20. Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K. et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. 581-614.
21. D'Alquen D., Kramer B.W., Seidenspinner S. et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr. Res.*, 2005, vol. 57, no. 2, pp. 263-269.
22. Distefano G., Curreri R., Betta P. et al. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr.*, 2004, vol. 93, no. 2, pp. 216-219.
23. Forster-Waldl E., Sadeghi K., Tamandl D. et al. Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS induced cytokine production increase during gestational aging. *Pediatr. Res.*, 2005, vol. 58, pp. 121-124.
24. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. 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.
25. Haque K.N. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, pp. 545-549.
26. Hayun M., Alasiry E., Daud D. et al. The risk factors of early onset neonatal sepsis. *Am. J. Clin. Experim. Med.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 78-82.
27. Kartal Ö., Kartal A.T. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis: correspondence I. *Indian. J. Pediatr.*, 2015, vol. 82, no. 1, pp. 99.
28. Kim Y.M., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology*, 2006, vol. 49, no. 5, pp. 506-514.
29. Kocabas E., Sarikcioglu A., Aksaray N. et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk. J. Pediatr.*, 2007, vol. 49, no. 1, pp. 7-20.
30. Lee J., Oh K. J., Yang H.J. et al. The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2009, vol. 22, no. 10, pp. 917-923.
31. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, pp. 379-390.
32. Lv B., Huang J., Yuan H. et al. Tumor necrosis Factor- α as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *Sci. World J.*, 2014, Article ID 471463, 14 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/471463> (date accessed: 25.05.2015).
33. Mally P., Xu J., Hendricks-Muñoz K.D. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments. *Res. Rep. Neonat.*, 2014, vol. 4, pp. 157-168.
34. Melvan J.N., Bagby G.J., Welsh D.A. et al. Neonatal sepsis and neutrophil insufficiencies. *Int. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 29, no. 3, pp. 315-348.
35. Murtagh Kurowski E., Shah S.S., Thomson J. et al. Improvement methodology increases guideline recommended blood cultures in children with pneumonia. *Pediatrics*, 2015, vol. 135, no. 4, pp. e1052-e1059.
36. Naydeva-Grigorova T., Manzoor A., Ahmed M. Management of early-onset neonatal infections. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2015, vol. 100, no. 1, pp. 93-94.
37. Nese Citak Kurt A., Denizmen Aygun A., Godekmerdan A. et al. Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators Inflamm.*, 2007, Article ID 31397, 5 p., URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/31397>.
38. Ng P.C., Li K., Wong R.P.O. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2003, vol. 88, pp. 209-213.
39. Qian L., Weng X.-W., Chen W. et al. TREM-1 as a potential therapeutic target in neonatal sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, vol. 7, no. 7, pp. 1650-1658.
40. Shakib J., Buchi K., Smith E. et al. Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: is it time for a kinder, gentler approach? *Acad. Pediatr.*, 2015, vol. 15, no. 3, pp. 340-344.
41. Shervin C., Broadbent R., Young S. et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am. J. Perinatol.*, 2008, vol. 25, no. 10, pp. 629-636.
42. Stoll B.J., Hansen N.L., Sanchez P.J. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 5, pp. 817-826.
43. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, vol. 140, pp. 805-820.
44. Thomas W., Seidenspinner S., Kramer B. W. et al. Systemic fetal inflammation and reduced concentrations of macrophage migration inhibitory factor in tracheobronchial aspirate fluid of extremely premature infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, vol. 198, no. 1, pp. 64-66.
45. Vincent J.L., van Nuffelen M., Lelubre C. Host response biomarkers in sepsis: the role of procalcitonin. *Methods Mol. Biol.*, 2015, vol. 1237, pp. 213-224.
46. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C. et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*, 2013, vol. 2, no. 381, pp. 774-775.
47. Vincent J.L., Teixeira L. Sepsis biomarkers. Value and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 10, pp. 1081-1082.
48. Viemann D., Dubbel G., Schleifenbaum S. et al. Expression of toll-like receptors in neonatal sepsis. *Pediatr. Res.*, 2005, vol. 58, pp. 654-659.
49. Woldu A., Guta M.B., Lenjisa J.L. et al. Assessment of the incidence of neonatal sepsis, its risk factors, antimicrobials use and clinical outcomes in Bishoftu General Hospital, Neonatal Intensive Care Unit, Debrezeit-Ethiopia. *Pediatr. Therapeut.*, 2014, vol. 4, pp. 4. URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000214> (date accessed: 02.06.2015).
50. Wynn J.L., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.*, 2010, vol. 37, pp. 307-337.