

Биомаркеры неонатального сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин

В. В. Вельков, к.б.н., директор по науке

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

Biomarkers of neonatal sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin

V. V. Velkov

DIAKON Co., Pushchino, Moscow region, Russia



В. В. Вельков

Резюме

Краткий обзор международных исследований, посвященный определению эффективности С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и нового маркера сепсиса пресепсина (ПСП) для ранней диагностики и мониторинга неонатального сепсиса (НС). Приводятся данные о том, что гемокультуры не имеют необходимой чувствительности и специфичности для дискриминации между НС и неинфекционными критическими состояниями. Подчеркивается, что уровни СРБ и ПКТ у новорожденных повышаются не только при сепсисе, но и при состояниях, не связанных с инфекциями и сильно зависят от гестационного возраста (ГВ) от массы тела при рождении и от раннего постнатального возраста.

Подробное рассмотрение результатов исследований диагностической ценности ПСП позволяет заключить, что, в отличие от СРБ и ПКТ, уровни ПСП у новорожденных практически не зависят от ГВ, от массы тела при рождении, от способа родоразрешения и от раннего постнатального возраста. У септических доношенных новорожденных, а также у септических недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела пограничные диагностические уровни ПСП для диагностики как раннего, так и позднего НС составляют более 800 пг/мл. При этом ПСП как ранний маркер НС имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и ПКТ. При мониторинге терапии НС ПСП отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем СРБ и ПКТ. Более того, измерение уровней ПСП в спинномозговой жидкости новорожденных позволяет диагностировать гнойный менингит.

В целом пресепсин может быть рекомендован для ранней диагностики НС и для мониторинга его терапии.

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

Summary

The brief review of international studies dedicated to evaluation of the efficiency of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and new marker of sepsis — presepsin (PSP) for early diagnostics and monitoring of neonatal sepsis. The data demonstrating that hemocultures lacks necessary sensitivity and specificity for the discrimination between neonatal sepsis and non infected critical newborns are discussed. The special attention is given to the facts, that levels of CRP and PCT in newborns are increased not only in sepsis, but in conditions not related to infections and are greatly dependent on gestation age, birth weight and early postnatal age.

The detailed review of the studies of diagnostics performance PSP can lead to the conclusion, that in contrast to CRP and PCT the levels of PSP in newborns are not dependent on gestation age, birth weight, type of delivery and early postnatal age. In septic term and preterm newborns with very low and extremely low birth weight the cut-off level for diagnostics of early and low onset neonatal sepsis consists > 800 pg/ml.

It is essential that PSP as the early marker of neonatal sepsis has the values of sensitivity and specificity higher than that of CRP and PCT. During the monitoring of neonatal sepsis therapy PSP reflects its efficiency more rapidly and reliable than CRP and PT. Moreover the PSP measurement in cerebrospinal fluid of newborns can diagnose the purulent meningitis.

In general, presepsin could be recommended for the early diagnostics of neonatal sepsis and for monitoring its therapy.

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

Неонатальный сепсис (НС) — это септический процесс, происходящий в течение первых четырех недель жизни у доношенных и у недоношенных новорожденных. В среднем заболеваемость НС во всем мире составляет от 1 до 20 случаев на тысячу живых рождений и сильно зависит от конкретных социально-экономических условий, при этом смертность от НС может составлять от 13 до 70% [1].

Актуальность проблемы

Согласно относительно ранним исследованиям, проведенным в 1993–2002 годах в США, часто-

та НС у доношенных новорожденных в то время составляла в целом 0,1% [2]. Согласно общепринятой классификации НС бывает ранним (РНС) и поздним (ПНС).

РНС. РНС начинает развиваться в первые шесть часов после рождения и клинически манифестируется в первые 72 часа жизни. При этом в первые 24 часа диагностируются 85% случаев РНС, а в период от 24 до 48 часов — 5%, основная причина РНС — инфицированность матери [3].

Частота РНС: в Англии — 0,9 на тысячу новорожденных и девять на тысячу новорожденных, поступивших в отделения неотложной терапии

новорожденных (ОИТН) [4]. В США частота случаев РНС, подтвержденных гемокультурами, составляет 0,77–1,0 на тысячу [5].

РНС при поступлении в ОИТН.

В относительно раннем исследовании при наблюдении 119 130 новорожденных было обнаружено, что при поступлении в ОИТН частота РНС составляла 4,42 на тысячу новорожденных (0,42%) [6]. В более позднем исследовании РНС, подтвержденный гемокультурами, регистрировался у 1% новорожденных, поступивших в ОИТН и приводил к 16% всей неонатальной смертности и морбидности [7].

ПНС. ПНС манифестируется после 72 часов жизни и, как правило, в 50% случаев является результатом нозокомиальных инфекций [8]. При исследовании, включавшем 119 130 новорожденных, было обнаружено, что частота ПНС составляла 6,3 на тысячу поступлений в ОИТН (0,63%) [6]. Согласно данным другого исследования частота ПНС составляла три на тысячу рождений и 29 на тысячу новорожденных, поступивших в ОИТН [4].

НС при очень низкой массе тела (ОНМТ). В раннем исследовании у новорожденных, поступивших в ОИТН с ОНМТ (масса тела при рождении 1 000–1 500 г), частота сепсиса составляла 11,0% [2].

РНС. В другом исследовании при наблюдении в течение 1997–2010 годов 104 676 новорожденных с ОНМТ было обнаружено, что в течение первых 72 часов у 1 032 (1%) детей развился РНС. Средний гестационный возраст (ГВ) при этом составлял 26,8 недели, без РНС — 28,3 недели. Смертность при РНС составила при положительных гемокультурах 25,9%, при отрицательных — 11,3% [9].

ПНС. При наблюдении 6 956 новорожденных с ОНМТ (масса тела при рождении 401–1 500 г), поступивших в течение 1998–2000 годов, из 6 215 детей, выживших в течение 72 часов, 1 313 детей (21%) имели один или более эпизодов ПНС, подтвержденного гемокультурами [10]. В более позднем исследовании при наблюдении в течение 1997–2010 годов среди 104 676 новорожденных с ОНМТ ПНС был установлен у 14 628 детей (14%). Средний ГВ составлял: при ПНС 26,6 недели, без ПНС 27,7 недели. Смертность при ПНС с положительными гемокультурами составила 15,1%, при отрицательных — 8,5%. Отношение рисков смерти при РНС составило 1,43, при ПНС — 1,35 [9].

Смертность от тяжелых инфекций при ОНМТ может составлять от 20 до 40% [11]. По другим данным, летальность у новорожденных с ОНМТ и ПНС в среднем составляла ~18%, при грамотрицательном сепсисе — 36% [10].

Согласно недавнему исследованию новорожденные с ОНМТ и перенесшие ПНС страдают от значительной неврологической и пульмонарной морбидности (18–36%) [12].

НС при экстремально низкой массе тела (ЭНМТ). Согласно раннему исследованию у новорожденных с ЭНМТ (масса тела при рождении 500–1 000 г) частота НС составляла 34,6% [2].

Весьма показателен недавний анализ проспективных регистров 4 636 новорожденных с ЭНМТ, масса при рождении 401–1 500 г, ГВ 22–28 недель, наблюдение с 1993 по 2012 год [13]. РНС имели 2% новорожденных, и эта частота за весь период наблюдений не изменилась, несмотря на широкое применение антибиотикотерапии (АБТ) матерей. Среди выживших в течение более трех дней ПНС имели 32% детей. Частота ПНС повышалась со снижением ГВ, при ГВ 28 недель частота ПНС составляла 20%, при ГВ 22 недели — 61%.

С 1993 по 2004 год частота ПНС не изменялась, однако с 2005 по 2012 год начала снижаться при каждом ГВ. При ГВ 27 недель (медиана), частота ПНС снизилась с 37 до 27%, что сопровождалось снижением смертности.

С 2005 по 2012 год частота ПНС снижалась:

- при ГВ 24 недели с 54 до 40%;
- при ГВ 26 недель с 37 до 27%;
- при ГВ 28 недель с 20 до 8%.

С 2009 г по 2012 год выживаемость при ЭНМТ повысилась:

- при ГВ 23 недели с 27 до 33%;
- при ГВ 24 недели с 63 до 65%;
- и в меньшей степени повысилась при ГВ 25 и 27 недель, при этом изменений выживаемости при ГВ 22, 26 и 28 недель не наблюдалось.

В целом при ГВ 25–28 недель выживаемость без основных осложняющих морбидностей каждый год повышалась приблизительно на 2%, однако при ГВ 22–24 недели выживаемость не изменялась [13].

Хотя сравнивать результаты различных исследований, касающиеся частоты РНС и ПНС у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ весьма затруднительно из-за гетерогенности исследованных когорт и различных

диагностических критериев, в качестве предварительного вывода можно заключить, что:

- при ОНМТ частота РНС может составлять ~1%, а смертность ~25%, для ПНС частота 14–20%, смертность 15–40%;
- при ЭНМТ частота НС может составлять ~35%, при этом частота РНС ~2%; частота ПНС 25–50%, смертность 20–50%.

Чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении, тем выше риск неонатального сепсиса и его неблагоприятных исходов.

Гемокультуры в диагностике НС. Проблемы и перспективы

Длительный срок получения результатов и неприемлемо большой объем образца. Результаты гемокультур могут быть получены через 24–48 часов, а то и позже, при этом чувствительность гемокультур новорожденных сильно зависит от объема образца крови [14]. Если инфекция в кровотоке ниже четырех колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл, то образец в 0,5 мл не позволяет надежного выявления бактериемии [14, 15]. Для получения более или менее удовлетворительных результатов гемокультур необходимо минимум 0,5 мл крови. Это может быть весьма проблематичным, особенно для больных детей с ОНМТ и тем более с ЭНМТ. Более того, для выявления начальной бактериемии (менее 4 КОЕ на 1 мл) необходимы объемы, составляющие 1–2 мл [14]. Отметим, что в зависимости от ГВ и массы тела у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ объем циркулирующей крови может составлять от 60 мл до более 200 мл [16].

Теоретически оптимальный объем образца должен составлять 6 мл, что неприемлемо. Таким образом, отрицательные гемокультуры — это не гарантия отсутствия сепсиса. С другой стороны, наличие бактерий в гемокультурах может отражать асимптоматическую бактериемию или бактериальную контаминацию [16, 17].

Полагается, что при подозрении на инфекцию в кровотоке следует взять по крайней мере один образец крови объемом в 1 мл, чувствительность гемокультур при этом, как ожидается, будет составлять примерно 90% [18].

Предшествующая антибиотикотерапия снижает надежность гемокультур. В ОИТН новорожденные весьма часто подвергаются АБТ, весьма часто и при внутриутробном развитии при АБТ матери. Это при наличии исходно низкого уровня бактериемии может приводить к ложно-отрицательным гемокультурам, поэтому применение АБТ до отбора образцов крови должно строго учитываться и приниматься во внимание при интерпретации [17].

Сепсис при отрицательных гемокультурах: правило или исключение из правил?

Сепсис у новорожденных при отрицательных гемокультурах. Как быть, если у пациента ОИТН признаки, характерные для сепсиса, а гемокультуры отрицательные? Какие «стерильные» патологии могут создавать видимость сепсиса?

Согласно данным National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network частота клинических диагнозов НС, выставляемых при АБТ, превышает частоту бактериальных инфекций, подтверждаемых гемокультурами. Несмотря на то что 50% новорожденных с ОНМТ в течение пяти и более дней получали антибиотики, только 1,9% из них имели инфекции, подтвержденные гемокультурами [2]. Действительно, при пребывании в ОИТН 65% новорожденных с ЭНМТ подвергаются одной и более инфекциям, при этом 39% таких инфекций диагностируются на основании только клинических признаков при отсутствии каких-либо положительных гемокультур [19]. В целом «многие дети, находящиеся в ОИТН и считающиеся „септическими“, имеют клинический синдром, не связанный с положительными гемокультурами» [19]. Может быть, сепсис с отрицательными гемокультурами встречается преимущественно только у новорожденных?

Сепсис с отрицательными гемокультурами у взрослых пациентов. Согласно текущему международному определению, «сепсис это системный вредоносный (deleterious) ответ организма на инфекцию, которая характеризуется как документированная или подозреваемая» [20]. Таким

образом, строго говоря, отсутствие положительных гемокультур не является обязательным для исключения сепсиса. Согласно недавним публикациям, от 40 до 60% взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком имеют отрицательные гемокультуры [21]. В ранних исследованиях показано, что 49% пациентов, госпитализированных с сепсисом, имели отрицательные гемокультуры [22]. В целом многоцентровые исследования показали, что доля случаев «взрослого» сепсиса с отрицательными гемокультурами составляет: в США 28% [23], в Испании 35% [24] во Франции 38% [25] и в Канаде 48% [26]. В странах Европы сепсис с отрицательными гемокультурами имели 40% взрослых пациентов [27]. Более того, специальное исследование показало, что 30% всех случаев инфекций в ОИТ характеризовались отрицательными гемокультурами [28].

Смертность при сепсисе с отрицательными гемокультурами. В раннем исследовании при наблюдении 11 828 взрослых пациентов, поступивших в 170 различных ОИТ с тяжелым сепсисом, смертность оставила: при положительных гемокультурах 56%, при отрицательных 60% [29]. В более позднем наблюдении сходная смертность наблюдалась у 608 септических пациентов с положительными и у 1 656 пациентов с отрицательными гемокультурами [23]. При наблюдении 469 пациентов с отрицательными гемокультурами и 454 пациентов с положительными смертность составляла 40 и 39% соответственно [27]. И наконец, в недавнем исследовании, в котором наблюдался 1 001 пациент с сепсисом, 415 (41,5%) больных имели отрицательные гемокультуры, внутригоспитальная смертность составила 35,9%, а 586 (58,5%) больных имели положительные гемокультуры, внутригоспитальная смертность — 44,0% [30].

Причины сепсиса с отрицательными гемокультурами. Полагается, что такими причинами могут быть: предшествующая АБТ; наличие в кровотоке медленно растущих бактерий; наличие бактерий, требующих для роста особых сред и особых ус-

ловий культивирования; малый объем пробы; неудовлетворительные условия транспортировки проб.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) может улучшать уровень выявления бактерий. Так, при наблюдении 142 пациентов было обнаружено, что при тяжелом сепсисе 34,7% пациентов были «ПЦР-положительными» и только 16,5% среди них имели положительные гемокультуры [31]. В недавнем наблюдении 245 пациентов с подозреваемым сепсисом оказалось, что у 45 (14,5%) индивидов были положительные гемокультуры, а «положительная ПЦР» была у 93 (30,1%) пациентов [32].

Означает ли это, что ПЦР выявляет большее количество случаев сепсиса, чем гемокультуры? В многоцентровом исследовании было показано, что из 70,3% пациентов с положительными гемокультурами только 21,4% имели положительный результат ПЦР [32]. Теперь более подробно рассмотрим НС с отрицательными гемокультурами.

Неонатальный сепсис с отрицательными гемокультурами

В настоящее время термин «сепсис новорожденных с отрицательными гемокультурами» применяется в качестве рабочего для случаев, «когда у новорожденных при отсутствии микроорганизмов в правильно отобранных образцах крови, СМЖ или мочи манифестируются признаки и симптомы ССВО, относимые к бактериальной этиологии» [18].

Частота назначений АБТ превышает частоту НС с положительными гемокультурами. Обзор обсервационных исследований показал, что: 1) у бессимптомных новорожденных подтвержденные инфекции были документированы в 2,3% случаев, а АБТ подвергались 38,2% детей, 2) у критически больных новорожденных инфекции были подтверждены у 10,4% детей, а АБТ назначалась в 74,8% случаев [33].

В целом полагается, что большое количество новорожденных, особенно с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся в ОИТН и характеризующихся как септические, имеют клинические синдромы, не связанные с положи-

тельными гемокультурами. Несмотря на это в практике «почти все эпизоды неонатального ССВО полагаются имеющими инфекционную этиологию. Результатов такой „презумпции виновности“ может быть два: частое нецелесообразное и неуместное использование антибиотиков и некорректная постановка диагноза.» [18].

Инфекционные причины ССВО с отрицательными гемокультурами у недоношенных новорожденных. Полагается, что такими причинами могут быть:

- бактериальная инфекция микроорганизмом, требующим особых сред или анаэробными микроорганизмами;
- вирусные инфекции: энтеровирусами, вирусом герпеса; цитомегаловирусом, вирусами гриппа; аденовирусом; вирусом парагриппа;
- токсоплазмоз;
- фунгемия;
- менингиты;
- кардиопульмонарные патологии;
- неврологические и желудочно-кишечные патологии;
- метаболические и аутовоспалительные патологии [18].

Исходы при НС с отрицательными гемокультурами. Как уже говорилось, весьма часто (если не всегда) при подозрении на НС пациенты ОИТН получают антибиотики практически независимо от того, подтверждены ли эти подозрения гемокультурами.

В недавнем исследовании оказалось, что исходы терапии детей, имеющих так называемый «синдром сепсиса с отрицательными культурами» (syndrome of culture negative sepsis) и детей с положительными гемокультурами весьма сходны. Более того, исходы у пациентов с сепсисом и отрицательными гемокультурами оказались практически такими же, как и у пациентов, у которых инфекций обнаружено не было [18].

Весьма показательно в этом отношении широкомасштабное исследование новорожденных с ЭНМТ, в котором с 1993 по 2001 год наблюдались 6 093 ребенка с массой тела 401–1 000 г. Как оказалось, терапия НС как с положительными, так и с отрицательными гемокультурами дает сходные результаты. Однако

у новорожденных с положительными гемокультурами более часто встречались серьезные осложнения по сравнению с новорожденными, у которых гемокультуры были отрицательными, а именно: неблагоприятные исходы неврологического (нервно-психического) развития; детский церебральный паралич, отношение шансов (ОШ) 1,4–1,7; низкие значения индекса психического развития по шкале развития младенцев Бейли (вторая версия), ОШ 1,3–1,6; низкий индекс психомоторного развития, ОШ 1,5–2,4; нарушения зрения, ОШ 1,3–2,2 [19].

Сепсис системного воспалительного ответа (ССВО)

Считается, что для диагностики сепсиса необходимо наличие по крайней мере двух признаков ССВО. А если их нет, но подозрения на сепсис есть? Чтобы ответить на этот вопрос, были проанализированы данные, полученные в 172 различных ОИТ в Австралии и Новой Зеландии за период с 2000 по 2013 год. Взрослые пациенты с инфекцией и органной недостаточностью были разделены на группы: первая группа — «ССВО — положительный тяжелый сепсис» и вторая группа — «ССВО — отрицательный сепсис».

Из 1 171 797 пациентов 109 633 лица имели инфекцию и органную недостаточность. Из них 93 385 пациентов (87,9%) имели ССВО — положительный тяжелый сепсис и 13 278 (12,1%) — ССВО — отрицательный тяжелый сепсис. В течение 14 лет обе группы больных имели сходные клинические характеристики и сходные изменения смертности: в ССВО — положительной группе смертность снизилась от 36,1% (829 из 2 296 пациентов) до 18,3% (2 037 из 11 119); в ССВО — отрицательной группе от 27,7% (100 из 361) до 9,3% (112 из 1 315). Более того, эти закономерности сохранились после поправок на исходные клинические характеристики. Авторы полагают, что «один из восьми пациентов (12,5%) с тяжелым сепсисом является ССВО-отрицательным». При этом смертность возрастает линейно с увеличением количества признаков ССВО от 0 до 4 без всякого порогового повышения» [34].

Из этих данных может следовать, что, «во-первых, сепсис не представляет собой плавного градиента повышения тяжести, начиная от простой инфекции до септического шока. Различные манифестации сепсиса могут быть вызваны различными патологическими механизмами и нуждаться в различных терапевтических подходах. Во-вторых, пациенты с одинаковой степенью тяжести сепсиса могут иметь различные патологические механизмы, которые могут проявляться сходными клиническими фенотипами» [35].

Таким образом, хотя положительные гемокультуры и наличие не менее двух признаков ССВО и считаются «золотым стандартом» диагностики сепсиса, тем же доверием, что и «золотой рубль» они, к сожалению, не пользуются.

Может быть, применение биомаркеров поможет если не решить, то хотя бы приблизиться к решению этой проблемы?

Биомаркеры сепсиса

Наиболее широко используемыми маркерами сепсиса, в частности, неонатального, являются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и с недавних пор пресеписин (ПСП).

С-реактивный белок

СРБ — один из центральных компонентов острой фазы (ОФ) воспаления. При развитии воспалений различной этиологии повышенный ИЛ-6 и другие провоспалительные цитокины стимулируют синтез СРБ в печени (пик концентрации которого достигается через 48 часов), что сопровождается активацией системы комплимента, повышением фагоцитоза, активацией макрофагов и моноцитов, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [36]. Принципиально, что повышение уровней широко применяемых для диагностики воспалений белков ОФ воспаления происходит не только при инфекциях, но и в случаях, не связанных с инфекциями. Поэтому измерение уровней СРБ применяется не для диагностики, а для мониторинга эффективности терапии широкого спектра воспалений различной этиологии [37].

Применение СРБ для диагностики НС в первые три дня жизни имеет серьезные ограничения, связанные с его нормальным физиологическим повышением у новорожденных.

Нормальная динамика уровней СРБ (мг/л) у новорожденных [38]:

- а) у доношенных новорожденных:
- после рождения — 0,1 (0,01–0,65),
 - через 4 часа — 1,5 (0,2–10,0),
 - через 56–70 часов — 1,9 (0,3–13,0),
 - через 96 часов — 1,4 (0,2–9,0);
- б) у недоношенных новорожденных:
- после рождения — 0,1 (0,01–0,64),
 - 24–36 часов — 1,7 (0,3–11,0),
 - через 90 часов — 0,7 (0,1–4,7),
 - через 120 часов — 4,9 (0,7–32,0) [38].

Таким образом, у новорожденных значения нормальных референтных уровней СРБ зависят от ГВ и момента взятия пробы.

Кроме этого, некоторые неинфекционные перинатальные и материнские состояния повышают СРБ безотносительно к инфекции, что может быть связано с такими патологическими неинфекционными состояниями, как синдром аспирации мекония, травматические или ишемические повреждения тканей, гемолиз, гистологически подтвержденный хориоамнионит [39].

В целом различные авторы рекомендуют для диагностики НС пограничные уровни СРБ в весьма широком диапазоне от 0,2 до 95 мг/л, среднее значение 1,7 мг/л, медиана 10 мг/л, что соответствует чувствительности от 41 до 96% и специфичности от 72 до 100%. При вирусных инфекциях у новорожденных уровни СРБ обычно ниже 5 мг/л, см. обзор [40].

Проблем с низкими чувствительностью и специфичностью СРБ для диагностики НС можно в какой-то степени избежать за счет серийных измерений течение 24–48 часов после начала воспаления, что повышает чувствительность (до 74–98%) и специфичность (до 71–94%) и применяется для мониторинга АБТ. Действительно, наилучшие предиктивные характеристики по отношению к развитию НС имеет динамика серийных измерений СРБ в интервале от 24 до 48 часов после начала подозреваемой инфекции. Два нормальных результата измерения

уровня СРБ (в период от 8 до 24 часов после рождения и еще один через 24 часа) имеют отрицательное предиктивное значение, составляющее 99,7% [42, 42].

СРБ у новорожденных с ЭНМТ. В специальном исследовании наблюдались 483 новорожденных с подозреваемым (36%) и установленным (64%) сепсисом. Из них 35,3% были доношенными и 12,7% с ЭНМТ. Средний ГВ у всех детей составлял $32,99 \pm 4,7$ недели, а средняя масса тела 2050 ± 937 г. Пиковые значения СРБ (мг/л) у детей с ЭНМТ и установленным сепсисом были сходны с таковыми для доношенных новорожденных и составляли $37,49 \pm 51,79$ (17,6; 0–189) и $32,79 \pm 45,6$ (15,1; 0–195) соответственно. Даже у септических новорожденных с массой менее 750 г уровни СРБ были сходны с таковыми у доношенных новорожденных и составляли $33,3 \pm 42,16$ (14,4; 0–167) и $32,79 \pm 45,6$ (15,1; 0–195) мг/л соответственно. Однако у новорожденных с ЭНМТ повышение СРБ происходило на 24 часа позже, чем у доношенных детей. При ЭНМТ пиковые значения СРБ достигались через 48 часов, а у доношенных через 24 часа. Наиболее высокими уровни СРБ у всех новорожденных были при грамотрицательных инфекциях, но не при грамположительных и составляли $24,18 \pm 40,61$ (3,34; 0–195) и $52,09 \pm 50,54$ (40; 0–184) мг/л соответственно [43].

Можно ли применять информацию об уровнях СРБ для исключения НС и для решений о назначении или отмене АБТ?

Для ответа на этот вопрос в специальном исследовании 986 новорожденных с сепсисом, подтвержденном гемокультурами, были разделены на три группы согласно уровням СРБ: низкий СРБ (до 10 мг/л), промежуточный (11–100 мг/л) и высокий (выше 100 мг/л). Из них 247 (25,1%) имели СРБ до 10 мг/л при начале развития клинического сепсиса. Пациенты с низким СРБ имели более низкие ГВ, массу при рождении и более ранние инфекции в кровотоке. Наиболее распространенными патогенами были коагулазо-отрицательный стафилококк (55,9%), грамотрицательные бациллы (19,0%), грибки (2,8%).

Существенно, что в этой группе 29,1% детей получали неадекватные антибиотики, 13,0% прогрессировали к септическому шоку и 5,3% имели инфекционные осложнения. Смертность, связанная с сепсисом, в группе с низким СРБ составляла 4,9%, а в группе с высоким — 13,6%. Авторы заключили, что «значительная доля детей с НС исходно имеет нормальный и низкий уровень СР (до 10 мг/мл), который связан с более низкой массой тела при рождении, с низким ГВ и более ранним началом развития сепсиса и инфицированностью коагулазо-отрицательным стафилококком». Подчеркивается, что «плазменные уровни СРБ нельзя использовать ни для исключения сепсиса, подтвержденного гемокультурами, ни для принятия решений об эмпирическом выборе антибиотиков» [44].

Прокальцитонин

Применение ПКТ для диагностики НС имеет такие же ограничения, как и применение СРБ. ПКТ также по физиологическим причинам, не связанным с инфекциями, повышается в первые три дня жизни.

Нормальная динамика уровней ПКТ (нг/мл):

- а) у доношенных новорожденных:
- после рождения — 0,08 (0,01–0,55),
 - через 24 часа — 2,9 (0,4–18,7),
 - через 80 часов — 0,3 (0,04–1,8),
 - через 96 часов — 0,6 (0,1–4,2);
- б) у недоношенных новорожденных:
- после рождения — 0,07 (0,01–0,56),
 - через 24 часов — 6,5 (0,9–48,4),
 - через 5 дней — 0,10 (0,01–0,8) [38].

Таким образом, при диагностике РНС следует использовать пограничные значения СРБ и ПКТ, соответствующие моменту взятия образца крови.

Действительно, физиологическое постнатальное повышение СРБ и ПКТ было обнаружено уже в ранних исследованиях. Так, при наблюдении 197 новорожденных, поступивших с подозрением на НС, у 46 детей была клинически подтверждена инфекция в кровотоке, но положительные гемокультуры были только у девяти (4,6%) пациентов. Пограничный уровень ПКТ более 5,0 нг/мл выявлял пациентов

с положительными гемокультурами с чувствительностью 57 % и специфичностью 66 %. При этом уровни ПКТ как у инфицированных, так и у неинфицированных детей имели тенденцию повышению в течение 24 часов после первого измерения и затем снижались [45].

В другом исследовании наблюдались 150 новорожденных, ГВ — 24–41 недели. У 19 детей на основании микробиологического тестирования крови или СМЖ, или на основании характерных клинических симптомов была диагностирована инфекция. Уровни ПКТ сильно варьировали как в группе детей с инфекциями, так и в неинфицированной группе и составляли (медианные значения) 43,0 нг/мл (при инфекции) против 4,5 нг/мл у неинфицированных детей.

При пограничном уровне 5 нг/мл чувствительность для выявления бактериальной инфекции составляла 84 %, а специфичность, как отметили авторы, была «поразительно низкой» и составляла 50 %. По мнению авторов, «высокий ПКТ у неинфицированных новорожденных частично может объясняться синдромом респираторного дистресса или гемодинамической недостаточностью» [46].

С-реактивный белок и прокальцитонин в диагностике РНС и ПНС

Клинические признаки РНС весьма неспецифичны и практически не отличаются от патологий, имеющих неинфекционную этиологию, что подчеркивает важность применения как биомаркеров, так и гемокультур.

РНС. В специальном исследовании СРБ и ПКТ измеряли в течение 0–48 часов после рождения у 134 новорожденных, 19 из которых имели РНС, а 115 были неинфицированными. Как оказалось, уровни СРБ и ПКТ в течение 48–96 часов повышались как у неинфицированных, так и у детей с РНС. При этом более сильным повышением было в группе с РНС. В итоге с учетом «неинфекционного» повышения СРБ и ПКТ в первые сутки после рождения для диагностики РНС были установлены пограничные уровни СРБ и ПКТ, специфические для измерений, проводимых в 0, 24 и 48 часов. Эти уровни составляли:

а) для СРБ (мг/л):

- 0 часов — ≥ 4 , специфичность 83 %;
- 24 часа — ≥ 10 , специфичность 87 %;
- 48 часов — ≥ 10 , специфичность 84 %;

б) для ПКТ (нг/мл):

- 0 часов — ≥ 1 , специфичность 95 %;
- 24 часа — ≥ 100 , специфичность 96 %;
- 48 часов — ≥ 50 , специфичность 100 % [47].

В относительно недавнем исследовании уровни СРБ и ПКТ измеряли в пуповинной крови у 46 новорожденных с РНС и с документированной инфекцией и у 240 новорожденных без инфекций.

Пограничный уровень ПКТ для выявления РНС составлял более 1,22 нг/мл, чувствительность 80,43 %, специфичность 71,6 %, положительное предиктивное значение 35,24 %, отрицательное — 95,03 %.

Пограничный уровень СРБ для выявления РНС составлял более 1,0 мг/л, чувствительность 73,91 %, специфичность 77,92 %, положительное предиктивное значение 39,08 %, отрицательное — 93,97 %.

Для повышения надежности диагноза был предложен комплексный алгоритм, включавший следующие показатели:

- концентрации СРБ и ПКТ в пуповинной крови;
- токолиз;
- статус питания новорожденного;
- показатели по шкале Апгар;
- количество эритроцитов в венозной крови.

Данный алгоритм обеспечивал чувствительность 91,3 % (83–99 %) и специфичность 90 % (86–94 %), положительное предиктивное значение 63,64 % и отрицательное предиктивное значение 98,18 %, AUC ROC 0,973 [48].

В другом исследовании наблюдался 171 новорожденный, поступивший с подозрением на сепсис. После рождения уровни ПКТ составляли: в контрольной группе 0,48 (0,07–3,48) и 0,51 (0,09–2,86) нг/мл у пациентов с РНС и достоверно не различались. Через 24 часа уровни ПКТ составляли в контрольной группе 1,72 (0,21–18,23)

против 16,17 (0,17–100) нг/мл у пациентов. Для диагностики РНС пограничные уровни ПКТ составляли: при рождении 0,59 нг/мл, чувствительность 48,7 %, специфичность 68,6 %; через 24 часа 5,38 нг/мл, чувствительность 83,3 %, специфичность 88,6 % [49].

ПНС. В специальном исследовании наблюдали 67 новорожденных с ОНМТ, ГВ менее 37 недель, масса при рождении до 1500 г, возраст до 7 дней, без АБТ в течение 48 часов до измерения маркеров, поступили с подозрением на ПНС. Показано, что средний уровень СРБ в группе с ПНС составлял 40,4 против 9,6 мг/л без сепсиса, в контрольной группе 8 мг/л. При пограничном уровне СРБ 8 мг/л чувствительность для выявления сепсиса составляла 72 %, а специфичность 93 %.

Средние уровни ПКТ составляли 5,41 против 0,43 нг/мл без сепсиса, в контрольной группе 0,32 нг/мл. При пограничном уровне 0,5 нг/мл чувствительность ПКТ составляла 97 %, специфичность 80 %. При проведении АБТ уровни ПКТ снижались через 24–48 часов после ее начала, и затем в течение пяти дней. Однако уровни СРБ оставались высокими в течение 24–48 часов после начала АБТ и только потом снижались в течение пяти дней [50].

Нозокомиальный неонатальный сепсис

Уровни СРБ и ПКТ измеряли у 36 недоношенных новорожденных (ГВ 24–36 недель) при выявлении клинических симптомов сепсиса в течение 18,1 \pm 3,1 (4–66) дня. В группе с документированным сепсисом уровни ПКТ (медиана, нг/мл) составляли: при первом измерении 2,7 (сепсис) против 0,5 (контроль), через 1–24 часа после выявления сепсиса 4,6 против 0,6 соответственно, через 25–48 часов 6,9 против 2,0 соответственно.

Уровни СРБ (мг/л, медиана) составляли при первом измерении 19 (сепсис) против 12 (контроль).

Для выявления нозокомиального НС пограничный уровень ПКТ, составлявший 2,3 нг/мл и уровень СРБ, составлявший 30 мг/л, имели высокую специфичность и высокие положительные предиктивные значения (ПКТ 97 и 91 % соответствен-

но, СРБ 96 и 87% соответственно), но низкую чувствительность (ПКТ 48%, СРБ 41%). Авторы полагают, что ПКТ выше 2,3 нг/мл или СРБ выше 30 мг/л свидетельствуют о высокой вероятности нозокомиального НС, и что при этом АБТ должна продолжаться, даже если гемокультуры отрицательные [51].

В недавнем исследовании наблюдались 762 новорожденных, среди них 205 с ОНМТ, поступивших в ОИТН (новорожденные с РНС не наблюдались). У новорожденных только с клинически установленным сепсисом уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли 3,58 против 0,49 (без сепсиса), а при сепсисе, подтвержденном гемокультурами, 10,83 против 2,73 при сепсисе с отрицательными гемокультурами. У новорожденных с массой тела более 1 500 г уровни ПКТ до 2,4 нг/мл были связаны с низкой вероятностью сепсиса. В целом у недоношенных новорожденных с ОНМТ пограничный уровень ПКТ более 2,4 нг/мл указывал на необходимость эмпирического назначения антибиотиков [52].

Прокальцитонин в диагностике неонатального сепсиса: результаты мета-анализов

Исследований надежности ПКТ для диагностики НС проведено много. Мета-анализ результатов 22 исследований показал умеренную (moderate) диагностическую эффективность ПКТ для выявления РНС и ПНС. Результаты 13 исследований показали, что для выявления подтвержденного гемокультурами или подозреваемого РНС измерение ПКТ имеет чувствительность 70–80% и специфичность 75–97%. Согласно результатам восьми исследований для выявления ПНС, подтвержденного гемокультурами, измерение ПКТ имеет чувствительность 74% и специфичность 82%. Авторы заключили, что «применение ПКТ как маркера неонатального сепсиса показало его умеренную точность вне зависимости от различных диагностических критериев сепсиса и времени измерения ПКТ» [53].

Другой мета-анализ результатов 16 исследований, включавших 1 959 новорожденных, показал следующее: для диагностики неонатального сепсиса (РНС и ПНС в целом)

чувствительность ПКТ составляла 81% (74–87%), специфичность 79% (69–87%); для диагностики РНС (шесть исследований, 780 новорожденных) чувствительность ПКТ 76% (68–82%); для диагностики ПНС (пять исследований, 535 новорожденных) чувствительность ПКТ 90% (73–97%), специфичность 90% (73–97%). Авторы отмечают, что «исходя из значительной статистической гетерогенности и отсутствия общепринятого определения НС, к интерпретации результатов данного мета-анализа следует относиться с должной осмотрительностью» [54].

Пресепсин: краткая информация

Пресепсин (ПСП) — это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, впервые был описан в 2005 году группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, (Япония). Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов / моноцитов, на поверхности которых расположен *мембранный рецепторный белок mCD14* с молекулярной массой 55 Кда. Рецептор mCD14 «узнает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс (см. обзоры [55–60], текущую информацию о пресепсине можно найти в интернете на сайте www.presepsintest.ru).

При попадании в кровотоки бактерий и грибков компоненты их клеточных стенок связываются с рецептором моноцитов mCD14. Это активирует неспецифический иммунитет и затем фагоцитоз, при котором из моноцитов высвобождаются протеиназы, необходимые для фаголизиса инфицирующих агентов. Затем протеиназы расщепляют белковые компоненты инфицирующих агентов и одновременно расщепляют рецептор mCD14 в строго специфическом месте с образованием специфического белкового фрагмента с молекулярной массой 13 Кда, который выходит в кровоток. Этот фрагмент и получил название пресепсин (в международной литературе Presepsin или [sCD14-ST]).

При развитии сепсиса ПСП повышается через один час после появления в крови инфицирующих агентов, то есть раньше, чем СРБ и ПКТ.

ПСП повышается при грамотрицательных, грамположительных и грибковых инфекциях, но не повышается при вирусных. Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS. При мониторинге терапии сепсиса ПСП быстро (в течение часов) снижается или повышается и, в отличие от других маркеров, отражает реальную динамику сепсиса. ПСП также прогнозирует исходы и даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы. Уровни ПСП при поступлении прогнозируют течение сепсиса и развитие полиорганной недостаточности. При остром повреждении почек (ОПП) и отсутствии инфекций ПСП повышается до уровней, характерных для сепсиса, поэтому для пациентов с ОПП применяются более высокие пограничные уровни ПСП [55–60].

Диагностические уровни ПСП для взрослых пациентов (нг/мл):

- 100–200 — норма;
- менее 300 — сепсис исключен;
- 300–500 — системная инфекция возможна;
- 500–1 000 — умеренный риск развития сепсиса и тяжелого сепсиса;
- более 1 000 — высокий риск развития сепсиса, тяжелого сепсиса/септического шока [55–60].

Насколько эффективен ПСП для диагностики НС?

Диагностическое значение ПСП при неонатальном сепсисе

В первом исследовании, направленном на определение референтных уровней ПСП, наблюдались 26 новорожденных, ГВ 26–36 недель, которые в первый день после рождения поступили в ОИТН с различными тяжелыми заболеваниями, но без сепсиса. Средний уровень ПСП составлял 643,1 нг/мл, стандартное отклонение (СО) 303,8 нг/л, медиана 578 нг/л.

Связи между ГВ и уровнями ПСП не обнаружено. Авторы заключили, что «указанные концентрации ПСП целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель» [61].

В дальнейшем в специальном исследовании наблюдались 188 новорожденных, поступивших в ОИТН; из них 124 были с НС, 64 без НС. В течение первых трех дней измерялись уровни СРБ, ПКТ и ПСП. Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые три дня составляли: для ПСП 781 пг/мл; для ПКТ 0,5 нг/мл и для СРБ 10 мг/л. Существенно, что наиболее высокие значения AUC ROC в первый день были у ПСП. В целом значения AUC ROC составляли:

- в первый день: ПСП 0,97; ПКТ 0,90; СРБ 0,68;
- во второй день: ПСП 0,98; ПКТ 0,92; СРБ 0,75;
- на третий день: ПСП 0,98; ПКТ 0,93 и СРБ 0,77.

Авторы заключили, что уже «в первый день поступления ПСП — более ранний, более чувствительный и более специфический маркер НС, чем ПКТ и СРБ. В целом, ПКТ — чувствительный и специфический маркер НС, повышается на поздних стадиях инфекции; СРБ — поздний и неспецифический маркер НС неонатального сепсиса, не способный дифференцировать бактериальную инфекцию от ССВО» [62].

В недавнем исследовании наблюдали 40 новорожденных, поступивших в ОИТН с подозрением на НС, ГВ $37,5 \pm 1,23$, масса тела при рождении $2518,0 \pm 532,41$ г.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- в контрольной группе ($n = 15$) — 549,60;
- у всех пациентов ($n = 40$) — 1176,20;
- у пациентов с положительными гемокультурами ($n = 23$), установленный НС — 1453,78;
- у пациентов с отрицательными гемокультурами ($n = 17$), вероятный НС — 800,64;
- при РНС ($n = 17$) — 1109,76;
- при ПНС ($n = 23$) — 1225,30.

Для диагностики РНС и ПНС пограничный уровень ПСП составлял 875 пг/мл, чувствительность 95,7%,

специфичность 87,5%. При этом уровни ПСП не зависели ни от способа родоразрешения, ни от того, являлся ли НС ранним или поздним. Авторы заключили, что «ПСП — новый биомаркер с высокой чувствительностью и хорошей специфичностью, пригодный для ранней диагностики НС» [63].

Аналогичные данные были получены в относительно раннем исследовании, когда наблюдали 45 новорожденных. Группа I — 27 детей с РНС, ГВ $35,2 \pm 3,35$ недели, масса при рождении 2270 ± 801 ($1200–3700$) г; группа II — 18 новорожденных без установленных инфекций, но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции; ГВ $38,8 \pm 1,46$ (36–41) недели, масса при рождении 3340 ± 349 ($2800–3960$) г. Средние уровни ПСП (пг/мл) составляли при НС 1772 ± 1009 (448–4150) и не зависели ни от ГВ, ни от массы при рождении. Уровни ПСП у детей без инфекций составляли 556 ± 158 пг/мл. Авторы заключили, что «измерение пресепсина в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики РНС» [64].

В специальном недавнем исследовании наблюдались 28 новорожденных с ПНС, ГВ $37,6 \pm 1,7$ недели, масса при рождении 3242 ± 269 г, из них 16 (57%) детей с положительными гемокультурами, контрольная группа — 34 здоровых новорожденных, ГВ $38,3 \pm 1,3$; масса при рождении 3198 ± 235 г.

Уровни маркеров составляли:

- ПСП (пг/мл) — у пациентов $872,6 \pm 234,1$; в контроле $379,8 \pm 127,3$;
- СРБ (мг/л) — у пациентов $58,3 \pm 49,2$; в контроле $2,6 \pm 1,7$.

При эффективной АБТ ПСП снижался от $872,6 \pm 234$ до $325,1 \pm 87,2$ пг/мл, а СРБ от $58,3 \pm 49,2$ мг/л до $17,2 \pm 3,24$.

Диагностические характеристики для выявления РНС составляли:

- для ПСП — пограничный уровень 672 пг/мл; AUC ROC 0,95; чувствительность 97%; специфичность 98%; отрицательное предиктивное значение 92%; положительное предиктивное значение 96%;
- для СРБ — пограничный уровень 8,12 мг/л; AUC ROC 0,67; чувстви-

тельность 58%; специфичность 92%; отрицательное предиктивное значение 72%; положительное предиктивное значение 84%.

Авторы заключили, что «ПСП — это перспективный биомаркер для ранней диагностики РНС с чувствительностью и специфичностью, превышающими таковые у СРБ» [65].

Сходные данные были получены, когда наблюдали 49 новорожденных, поступивших в ОИТН с установленным или подозреваемым сепсисом, контрольная группа — 21 здоровый новорожденный.

Уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: в группе пациентов 2879 (медиана), в контроле 686; уровни СРБ (мг/л, медиана) составляли 6,0, а в контроле 0,0.

У пациентов с положительными ($n = 31$) и отрицательными ($n = 14$) гемокультурами уровни ПСП (пг/мл) составляли 2879 и 2624 соответственно, уровни СРБ (мг/л) — 10,0 и 6,0 мг/л соответственно.

Уровни ПСП составляли: при РНС ($n = 28$) 2489 пг/мл, при ПНС ($n = 21$) 3647 пг/мл соответственно; уровни СРБ 6,0 и 10,0 мг/л соответственно.

В целом для диагностики НС диагностические характеристики пограничного уровня ПСП 1807,5 пг/мл имели чувствительность 85,2%, специфичность 72,2%, AUC ROC 0,784 и превышали таковые для СРБ при пограничном уровне 2 мг/л, составлявшие 65,3%, 71,4% и 0,659 соответственно [66].

Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании 124 новорожденных, из которых 41 ребенок был с сепсисом, ГВ $36,2 \pm 3,3$ (29–41) недели, масса при рождении 2495 ± 830 г. У всех детей с НС были положительные гемокультуры, у 33 детей грамположительные, у шести грамотрицательные; признаки воспаления присутствовали, по крайней мере, в двух органах: в основном это были пневмония, гнойный менингит, инфекции мочевого тракта, метаболический ацидоз, гипергликемия, тромбоцитопения, анемия, гипербилирубинемия и повышенные уровни СРБ, ПКТ и Д-димера.

При этом:

- 19 детей имели РНС;
- 22 ребенка имели ПНС;

- 37 детей имели локальные инфекции без бактериемии;
- 16 детей были без инфекций, но с признаками ССВО и с перинатальными факторами риска;
- контрольная группа — 30 здоровых доношенных новорожденных. Средние уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- при сепсисе — $1\,389,5 \pm 861,9$ (294–4150);
- при локальных инфекциях — $717,3 \pm 382,2$, (209–1939);
- без инфекций, но с факторами риска — $530,0 \pm 180,3$ (269–953);
- в контрольной группе — $391,3 \pm 83,6$ (194–579).

При этом уровни ПСП не зависели от пола, ГВ, асфиксии и способа родоразрешения.

Уровни СРБ и ПКТ между группами с сепсисом и с локальными инфекциями не различались.

Предложен пограничный уровень ПСП для диагностики НС — 1066 пг/мл, специфичность 89,2%, чувствительность 63,4%.

Авторы полагают, что «ПСП может использоваться как высокоспецифичный биомаркер для ранней диагностики раннего и позднего НС и также для тяжелых локальных инфекций.» [67]

В другом, более масштабном исследовании, наблюдали новорожденных, которые были разделены три группы: группа I — контрольная, группы II и III — новорожденные, поступившие в ОИТН.

Группа I. N = 487, здоровые доношенные, ГВ 38,9 недель, масса при рождении $3\,211 \pm 417,6$ г, средний уровень ПСП (пг/мл) 650,17 пг/мл, стандартное отклонение (СО) 258,18. Уровни ПСП не зависели от ГВ, пола, способа родоразрешения, наличия материнской лихорадки, уровня СРБ.

Группа II. N = 160, недоношенные без клинических признаков сепсиса, ГВ $33,9 \pm 2,5$ недели, масса при рождении $2\,052,2 \pm 594,8$ г. Уровни ПСП составляли в среднем 722,32 пг/мл, СО 339,39 и не зависели от ГВ.

Группа III. N = 42, доношенные и недоношенные, поступили с клиническими признаками сепсиса, ГВ $32,4 \pm 5,9$ недели, масса при рождении $1\,811 \pm 1\,204$ г, получали АБТ.

Уровни ПСП и СРБ измеряли при поступлении (Т0) и затем каждые 12 часов в течение следующих 48 часов (Т1, Т2, Т3, Т4) и при окончании АБТ (Т5). Образцы на гемокультуры отбирались в Т0.

14 детей (33,3%) имели положительные гемокультуры, 26 детей (61,9%) — отрицательные, у двух детей анализ гемокультур проведен не был.

ПСП при поступлении с сепсисом составлял 1243,05 (СО 653).

При сепсисе пиковые значения ПСП наблюдались в день поступления (день нулевой), пиковые значения СРБ в день второй.

При эффективной АБТ имело место снижение ПСП до 754,41 пг/мл (СО 386,37). Один ребенок умер, ПСП перед летальным исходом 1888 пг/мл.

Дети с подтвержденным сепсисом по сравнению с детьми, имевшими только клинические признаки сепсиса, характеризовались: более малым ГВ ($31,5 \pm 5,7$ против $33,3 \pm 6,1$ недели) и более низкой массой при рождении ($1\,501,3 \pm 1\,039$) против $2\,064,2 \pm 1\,262,4$ [68].

Показательно недавнее исследование, в котором наблюдали 65 критически больных доношенных и недоношенных новорожденных, поступивших в ОИТН, и которые были разделены на три группы.

Группа А. 25 детей с бактериальными РНС и ПНС, подтвержденными положительными гемокультурами, ГВ 35,0 (31,0–41,0) недель, масса при рождении 2507,5 (1295–3160) г, получали АБТ. Уровни ПСП составляли 1000 (862–1212) пг/мл, СРБ 21,1 (6,0–55,9) мг/л.

Группа В. 15 детей с небактериальным ССВО, ГВ 34,0 (28,8–34,0) недели, масса при рождении 1550 (912–1960) г, ПСП 992 (737–1585) пг/мл, СРБ 8,0 (4,8–16,7) мг/л.

Группа С. 25 детей без клинических или бактериологических признаков системной или локальной инфекции, ГВ 34,0 (29,0–36,0) недели, масса при рождении 1750 (1027–3000) г, ПСП 453 (309–526) пг/мл, СРБ 3,1 (1,0–5,2) мг/л.

Анализ показал, что ПСП имеет более высокую точность для дискриминации детей с НС от контрольной группы, чем СРБ, значения AUC ROC которых составляли 0,995 против

0,827 соответственно. ПСП при пограничном уровне 540 пг/мл для диагностики НС имел чувствительность 100% и специфичность 81,2%.

Авторы особо подчеркивают, что «для выяснения того, как на уровни ПСП влияют тяжелые неонатальные вирусные инфекции, нужны специальные исследования, и что гемокультуры не отвечают требованиям „золотого“ стандарта, так как могут давать значительное количество ложноотрицательных результатов, особенно у новорожденных, для которых доступны только малые объемы образцов крови». Авторы заключили, что «ПСП может быть внедрен в клиническую практику как диагностический инструмент для улучшения диагностики и терапии НС и небактериального ССВО» [69].

ПСП при диагностике позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных

Особую опасность представляет ПНС у недоношенных новорожденных. В предварительном исследовании наблюдали 19 детей (ГВ $25,6 \pm 2,0$ недели), масса при рождении 684 ± 215 г. Из них 79% находились на ИВЛ, длительность пребывания в ОИТН 54 ± 28 дней. Контрольная группа: новорожденные без инфекций (ГВ $28,8 \pm 2,0$ недели), масса при рождении $1\,021 \pm 233$ г, 33% находились на ИВЛ, пребывание в ОИТН 35 ± 18 дней.

Уровни ПСП (медиана) составляли:

- при поступлении — с сепсисом 1295 против 562 пг/мл в контроле;
- через один день — при сепсисе и эффективной АБТ ПСП понижался до 1011 пг/мл (уровни ПКТ и СРБ при АБТ через один день не понижались).

Для диагностики ПНС у недоношенных новорожденных предложен пограничный уровень ПСП 885 пг/мл, чувствительность 94% (95% ДИ 74–100%), специфичность 100% (95% ДИ 84–100%), AUC ROC 0,972 [70].

В следующем исследовании наблюдали 42 недоношенных новорожденных с ПНС, ГВ $28,4 \pm 2,6$ недели, масса при рождении около 1100 г, контрольная группа 40 здоровых новорожденных, ГВ $28,9 \pm 2,8$ недели, масса при рождении около 1100 г.

- Уровни ПСП (пг/мл) составляли: при ПНС — 1 024 (295–8 202);
- без ПНС — 530 (190–782);
 - при грамтрицательной инфекции — 1 200 (438–2 228);
 - при грамположительной инфекции — 1 100 (295–4 785).

У выживших детей уровни ПСП составляли 932 (295–8 202), у невыживших — 1 368 (826–5 078) пг/мл.

Динамика ПСП (пг/мл) при эффективной АБТ была следующей:

- при поступлении — 1 024 (295 8 202),
- на третий день — 717 (213 4 200);
- на седьмой день — 442 (199 901).

Пограничный уровень ПСП для диагностики ПНС у недоношенных новорожденных составлял 800,5 пг/мл, чувствительность 67%, специфичность 100% [71].

Показательными оказались и предварительные результаты отечественного исследования, в котором измерение ПСП было проведено у 16 новорожденных, поступивших в ОРИТ, ГВ 23–35 недель, семь новорожденных имели ЭНМТ. Показано, что из всех 16 недоношенных детей четыре ребенка с ЭНМТ и внутриутробной инфекцией имели уровни ПСП от 911 до 6 882 пг/мл, у детей с уровнями ПСП 3 350 и 6 882 пг/мл был летальный исход. У недоношенных новорожденных, не имевших ЭНМТ, уровни ПСП были в норме и составляли 397–492 пг/мл. Авторы полагают, что эти результаты свидетельствуют о высоком риске повышения ПСП у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и подчеркивают, что целесообразность проведения скрининга с помощью ПСП *всех* новорожденных с ЭНМТ заслуживает самого тщательного изучения [72, 73].

Для более надежного определения референтных уровней ПСП проводилось исследование, включавшее 684 новорожденных. Пробы крови для определения ПСП отбирались: у доношенных новорожденных на 3,6 (СО 0,6) день после рождения; у недоношенных на 3,9 (СО 0,8) день после рождения.

Средние уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- у доношенных — 649 (СО 257),
- у недоношенных — 720 (СО 329).

Медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- у 484 (70,8%) доношенных новорожденных — 603,5 пг/мл, межквартильный диапазон 466–791 пг/мл, 5-я и 95-я процентиля — 315 и 1 178 пг/мл соответственно;
- у 200 (29,2%) недоношенных новорожденных (ГВ 24–36 недель) — 620 пг/мл, межквартильный диапазон 503–864 пг/мл, 5-я и 95-я процентиля — 352 и 1 370 пг/мл соответственно.

Достоверной связи между уровнем ПСП и ГВ, массой при рождении, постнатальным возрастом, нормальным или патологическим статусом матери и другими клиническими переменными обнаружено не было. Отмечается, что большинство физиологических характеристик новорожденных, которые влияют на уровни СРБ и ПКТ, на уровни ПСП не влияли. Авторы заключили: «ПСП может быть эффективным маркером неонатального сепсиса.» [74]

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 [74, 75].

Измерение ПСП в ликворе новорожденных

Весьма принципиальными оказались результаты измерения ПСП в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) новорожденных. Наблюдались новорожденные ($n = 25$, возраст 12 ± 7 суток), которым по показаниям со стороны центральной нервной системы (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции с целью исключения менингита проводилась люмбальная пункция. В СМЖ исследовались количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводилось определение уровня ПСП. Обнаружено, что большинство детей ($n = 22$) не имели лабораторных признаков менингита. Количество клеток в 1 мкл СМЖ у новорожденных данной группы зарегистрировано в пределах $9,76 \pm 4,30$; из них $4,38 \pm 1,86$ нейтрофилов в 1 мкл. Уровень общего белка ликвора также

не превышал нормальных значений $0,73 \pm 0,33$ г/л. Значения ПСП (пг/мл) в СМЖ оказались следующими: медиана — 139,00; 5-я百分иль — 63,8; 95-я百分иль — 268,75. Так как группа новорожденных была достаточно разнородной по массе тела, гестационному возрасту и возрасту после рождения, было проведено изучение корреляции данных показателей с уровнем ПСП ликвора. Значимых достоверных корреляционных связей выявлено не было.

У трех из 25 детей был диагностирован гнойный менингит.

Ребенок А.: масса тела 3 320 г, срок гестации 38 недель, возраст пять дней, цитоз — 1 365 клеток в 1 мкл, 1 250 нейтрофилов, ПСП ликвора 767 пг/мл, в крови норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок Б.: масса тела 850 г, срок гестации 26 недель, возраст восемь дней, цитоз — 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофила, ПСП ликвора 717 пг/мл, в крови норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок В.: масса тела 3 050 г, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз — 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора 649 пг/мл, в крови норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Авторы полагают, что «полученные результаты позволяют говорить о повышении уровня ПСП в СМЖ у новорожденных детей с диагнозом „гнойный менингит“» [76].

Также весьма эффективным оказалось измерение ПСП в ликворе для диагностики бактериальной инфекции при наружном вентрикулярном дренаже при менингите и бактериальном вентрикулите. Дети с временным наружным вентрикулярным дренажом подвержены нозокомиальным инфекциям. Диагностика бактериального менингита при этом весьма затруднена из-за возможной контаминации ликвора кровью и наличия асептического вентрикулита. В проспективном исследовании наблюдали 18 новорожденных, у которых были 66 эпизодов бактериальных менингитов или вентрикулита, ПСП измерялся в ликворе, полу-

ченном при наружном вентрикулярном дренаже. Клинически инфекция была установлена в 57 (86%) случаях подозреваемого менингита или вентрикулита. Асептический вентрикулит был зарегистрирован в девяти (14%) случаях подозреваемого менингита или вентрикулита. В микробиологических культурах СМЖ бактерии были выявлены в 17 образцах, с помощью ПЦР — в 37 образцах.

При этом было показано, что уровни ПСП значительно повышены у детей с клинически доказанным вентрикулитом по сравнению с детьми без менингита и вентрикулита.

Так, уровни ПСП у критически больных с микробиологически подтвержденной инфекцией составляли $2403,08 \pm 2407,56$. Даже в тех случаях, когда инфекция не подтверждалась микробиологически, ПСП был повышен по сравнению со случаями подозреваемого асептического вентрикулита. В частности, при вентрикулите, менингите и асептическом вентрикулите уровни ПСП (пг/мл) составляли: $1776,5 \pm 2179,2$ против $451,7 \pm 399,6$; уровни СРБ (мг/л) $85,16 \pm 124,37$ против $78,13 \pm 79,35$ и ПКТ (нг/мл) $0,54 \pm 0,85$ против $0,52 \pm 0,32$.

При определении в СМЖ при пограничном уровне ПСП 625 пг/мл в СМЖ диагностическая точность (AUC ROC) для выявления бактериального менингита составляла: для ПСП 0,877, для лейкоцитов 0,793; для белка 0,857.

Авторы полагают, что «измерение ПСП и ПЦР-тестирование могут применяться в ежедневной клинической практике для улучшения диагноза этиологии менингита и вентрикулита и для более обоснованного назначения антибиотиков.» [77]

Выводы

В отличие от СРБ и ПКТ референтные уровни ПСП у новорожденных практически не зависят от гестационного возраста, от массы тела при рождении, от способа родоразрешения и от раннего постнатального возраста.

У септических доношенных новорожденных, а также у септических недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ пограничные диагностические уровни ПСП составляют более 800 пг/мл.

ПСП как ранний маркер РНС и ПНС имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и ПКТ.

При мониторинге терапии НС ПСП отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем СРБ и ПКТ.

Автор благодарит к.б.н. И.В. Соловьеву и О.И. Резникову (АО «ДИ-АКОН») за помощь в работе над текстом.

Список литературы

1. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6: S3–5.
2. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin. Perinatol.* 2003; 27 (4): 293–301.
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47.
4. Vergnano S, Menson E, Kinnea N, et al. Neonatal Infections in England: the Neonatal Surveillance network. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* Ed. 2011; 96: F9–F14.
5. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 937–941.
6. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28 (12): 1052–6.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817–26. Erratum in: *Pediatrics* 2011; 128: 390.
8. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014; 68 (Suppl. 1): S24–32.
9. Hornik CP, Fort P, Clark RH et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012; 88: S69–S74.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110 (2 Pt 1): 285–91.
11. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6 (suppl. 3): S45–S49.
12. Pammil M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015; 13 (4): 487–504.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA.* 2015; 314 (10): 1039.
14. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J. Pediatr.* 1996; 129 (2): 275–278.
15. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr., Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 799–802.
16. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics.* 2007; 119 (5): 891–896.
17. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 381–5.
18. Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K et al. al. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. *Neoreviews.* 2013; 14: e294.
19. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004; 292 (19): 2357–2365.
20. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 580–637.
21. de Prost N, Razazi K, Brun-Buisson C. Unrevealing culture-negative severe sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (5): 1001.
22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1546–1554.
23. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1589–1596.
24. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V et al. Incidence, organ dysfunction and mortality Spanish multicentre study. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R158.
25. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 580–588.
26. Martin CM, Priestap F, Fisher H et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 81–88.
27. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 344–353.
28. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–2329.
29. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA* 1995; 274: 968–974.
30. Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (5): R202.

31. Dark PM, Dean P, Warhurst G: Bench-to-bed-side review: the promise of rapid infection diagnosis during sepsis using polymerase chain reaction based pathogen detection. *Crit. Care* 2009, 13: 217.
32. Bloos F, Sachse S, Kortgen A et al. Evaluation of a polymerase chain reaction assay for pathogen detection in septic patients under routine condition: an observational study. *PLoS One* 2012, 7: e46003.
33. Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit. Care Med.* 2005; 6 (suppl 3): S138–S145.
34. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1629–38.
35. Yipp BG, Winston BW. Sepsis without SIRS is still sepsis. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3 (19): 294. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.13.
36. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–12.
37. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth. Intensive Care.* 2009; 37 (2): 234–41.
38. Chiesa C1, Natale F, Pascone R, et al. C-reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin. Chim. Acta.* 2011 May 12; 412 (11–12): 1053–9.
39. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25–36.
40. Meem M, Modak JK, Mortuza R et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J. Glob. Health.* 2011, 1: 201–209.
41. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. 1998. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 102: E41.
42. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25–36.
43. Dritsakou K, Liosis G, Gioni M, et al. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2015; 28 (2): 237–239.
44. Lai MY, Tsai MH, Lee CW et al., Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (<10 mg/L). *BMC Infect Dis.* 2015 Aug 11.
45. Franz AR, Kron M, Pohlandt F et al. C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 666–71.
46. Lapillonne A, Basson E, Monneret G et al. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211–2.
47. Chiesa C1, Pellegrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin. Chem.* 2003; 49 (1): 60–8.
48. Kordek A, Hałas M, Podraza W et al. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin. Chem. Lab Med.* 2008; 46 (8): 1143–8.
49. Altunhan H, Annagür A, Örs R, et al. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (12): e854–8.
50. Vazzalwar R, Pina-Rodríguez E, Puppala BL et al. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2005, 25 (6): 397–402.
51. Turner D, Hammerman C, Rudensky B et al. The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (12): 1571–6.
52. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97 (5): F368–70.
53. Yu Z, Liu J, Sun Q et al. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2010; 42 (10): 723–33.
54. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 747e62.
55. Вельков В.В. Пресепсин — ранний и высокоспецифичный маркер сепсиса: новые возможности. «Клинико-лабораторный консилуим». Научно-практический журнал, 2014, 3 (50), 1–28.
<http://presepsintest.ru/upload/iblock/e37/e37ba10ae2e6d98d53a57d7426c798ec.pdf>
56. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C et al., Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52 (10): 1395–1400.
<http://presepsintest.ru/upload/iblock/e6c/e6c-735cab2f557e9a37ee0ff10055fdd.pdf>
57. Вельков В. В., Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. 2015, 1–118.
<http://presepsintest.ru/upload/iblock/7f7/7f765767ee500ce30ae2308771e1cf78.pdf>
58. Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины РФ. 2014. Раны и раневые инфекции. 2015, 1, 54–82.
<http://presepsintest.ru/upload/iblock/348/34881968fad4b85ab857a41431bde6db.pdf>
59. Chenevier-Gobeaux C, Didier D, Weiss N et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response.
60. Erenler AK, Yordan T. Presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of sepsis in clinical practice and in emergency department: a mini review. *J. Lab. Med.*, 2015, 39, 6, 11–17.
61. Mussap M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl. 5): 51–3.
62. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers. Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. Philadelphia, July 15–17, 2013: p. 17.
63. Osman AS, Awadallah MA, EL-Mageed Tabl HA et al. Presepsin as a Novel Diagnostic Marker in Neonatal Septicemia. *Egyptian J. Med. Microbiol.*, 2015, 24, 3, 21–26.
64. Kwiatkowska-Gruca M et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodków. *Pediatrics Polska*, 201388, 5, 392–397.
65. Motalib TA, Fatma A Khalaf, FA et al. Soluble CD14-subtype (Presepsin) and Hcpicidin as Diagnostic and Prognostic markers in Early Onset Neonatal Sepsis *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 2015, 24, 3, 45–52.
66. Mostafa RM, Kholouss SM, Zakaria NM et al. Detection of Presepsin and Surface CD14 as a Biomarker For Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J. Am. Sci.* 2015; 11 (10) 104–116.
67. Małgorzata S, Behrendt J, Szymańska A et al. Diagnostic Value of Presepsin (Scd14-St Subtype) Evaluation in the Detection of Severe Neonatal Infections. *Int J Res Studies in Biosciences (IJRSB)*, 2015; 3, 1, 110–116.
68. Pagni L, Pietrasanta C, Falbo F et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm newborns: Preliminary reference ranges and usefulness in the diagnosis of sepsis. *Early Human Development*, 2014, 90, Supplement 2, pages S64–S65.
69. Mussap M, Puxeddu E, Puddu M2 et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin. Chim. Acta.* 2015 Jul 29.
70. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, et al. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics*. 2015; 135 (1): 68–75.
71. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T et al. Role of Presepsin in the Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2015, 2: 1–19.
72. Самсонова Н.Н., Сушенцова О.В., Илькирова П.А. Диагностическое значение пресепсина у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Предварительные результаты. Лаборатория, 2015, 2, 54. 2015.
73. Вельков В.В. Пресепсин — новый биомаркер сепсиса: значение для педиатрии. Первые результаты отечественных исследований. *Педиатрия*, 2015, 94, 1, 132–136.
<http://presepsintest.ru/upload/iblock/8e2/8e2e8acb57d950fe33a503d8f549c5cd.pdf>
74. Pagni 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; 10 (12): e0146020.
75. Кольде Г.—Ю., Томэ Р. Становление пресепсина как нового биомаркера для диагностики и мониторинга неонатального сепсиса. Лаборатория. Журнал для врачей. 2015, 2, 3–6.
<http://presepsintest.ru/upload/iblock/e7c/e7c6516b7ec0cba30fcc2a5a6679ccbf.pdf>
76. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М и др. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей // Лаборатория. 2014. № 2. С. 3.
77. Stubljär D, Kopitar AN, Groselj-Grenc M et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) for prediction of bacterial infection in cerebrospinal fluid samples from children with suspected bacterial meningitis or ventriculitis. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53 (4): 1239–44.

