

А.В. Дмитриев¹, А.Л. Заплатников²**НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС:
СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ**¹ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ, г. Рязань, ²ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Москва, РФ

В обзоре литературы представлены современные представления о факторах риска, этиологии, основных звеньях иммунопатогенеза, клинических проявлениях и лабораторных критериях неонатального сепсиса (НС). Подчеркивается, что НС по-прежнему остается серьезной проблемой здравоохранения. При этом уточняется, что показатели заболеваемости ранним НС у детей, рожденных раньше срока, в 60 раз выше, чем у доношенных, а смертность – в 16,6 раза. Отмечено также, что частота позднего НС при увеличении массы тела при рождении от 500 г до 2500 г снижается с 51,2% до 2,2%. Представлены основные предрасполагающие факторы повышенной заболеваемости и летальности от НС у недоношенных детей. Детально проанализированы современные возможности лабораторной диагностики заболевания. Даны основные характеристики (чувствительность, специфичность, диагностическая значимость) клинических и лабораторных маркеров НС. Подчеркивается, что диагноз НС остается клиническим, что не исключает важную задачу поиска высокочувствительных и высокоспецифичных маркеров для более точного и раннего скрининга данного заболевания, что позволит своевременно начать адекватную терапию и в конечном итоге определит снижение летальности и долгосрочных последствий для здоровья и качества жизни.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, недоношенные дети, лабораторные маркеры сепсиса, интерлейкин 6, интерлейкин 8, пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фактор некроза опухоли альфа, CD64.

Цит.: А.В. Дмитриев, А.Л. Заплатников. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (1): 140–148.

А.В. Dmitriev¹, А.Л. Zaplatnikov²**NEONATAL SEPSIS: MODERN DIAGNOSTIC CAPABILITIES**¹I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The literature review presents current knowledge of risk factors, etiology, the main links of immunopathogenesis, clinical manifestations and laboratory guidelines for neonatal sepsis (NS). It is emphasized that NS remains a serious health problem. At the same time, it is specified that the incidence rates of early HS in children born prematurely are 60 times higher than in full-term children, and mortality is 16.6 times higher. It was also noted that the frequency of late NS with an increase in body weight at birth from 500 g to 2500 g decreases from 51.2% to 2.2%. The main predisposing factors of increased morbidity and mortality from NS in premature infants are presented. The modern possibilities of laboratory diagnostics of the disease are analyzed in detail. The main characteristics (sensitivity, specificity, diagnostic significance) of clinical and laboratory markers of NS are given. It is emphasized that the diagnosis of NS remains clinical, which does not exclude the important task of finding highly sensitive and highly specific markers for more accurate and early screening of this disease, which will allow timely initiation of adequate

Контактная информация:

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф., зав. каф. неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, проф. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе РМАНПО
Адрес: Россия, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
Тел.: (910) 460-28-73
zaplatnikov@mail.ru
Статья поступила 15.12.21
Принята к печати 24.01.22

Contact Information:

Zaplatnikov Andrey Leonidovich – D. Sc. Med., Prof., Head, Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Prof., Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Vice-Rector for Academic Affairs, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia
Phone: (910) 460-28-73
zaplatnikov@mail.ru
Received on Dec. 15, 2021
Submitted for publication on Jan. 24, 2022

therapy and ultimately determine a decrease in mortality and long-term consequences for health and quality of life.

Keywords: neonatal sepsis, premature infants, laboratory markers of sepsis, interleukin 6, interleukin 8, presepsin, procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, tumor necrosis factor alpha, CD64.

For citation: A.V. Dmitriev, A.L. Zaplatnikov. Neonatal sepsis: modern diagnostic capabilities. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (1): 140–148.

Неонатальный сепсис (НС) – значимая причина инвалидности и смертности детей – по-прежнему остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Согласно данным ВОЗ ежегодно до 430 000 новорожденных умирают от тяжелых инфекций и сепсиса, а общая частота НС колеблется в пределах 0,1–5 случаев на 1000 новорожденных [1]. Заболеваемость НС среди доношенных составляет 0,05–2 случая на 1000 новорожденных и увеличивается со снижением массы тела (МТ) при рождении. Случаи НС с подтвержденной бактериемией составляют 8–17%. Учитывая существенные различия этиологии сепсиса в зависимости от сроков манифестации, выделяют ранний (развивается в первые 72 ч после рождения) и поздний (манифестация после 3-х суток жизни) НС. Ранний НС (РНС) регистрируется с частотой 0,9–1,5 случая на 1000 новорожденных, поздний НС (ПНС) – 3–3,7 случая на 1000 новорожденных. Заболеваемость РНС и смертность среди недоношенных значительно выше, чем у детей, рожденных в срок, – соответственно в 60 и 16,6 раза [2]. Частота ПНС при увеличении МТ при рождении от 500 г до 2500 г снижается с 51,2% до 2,2% [3]. Летальность при НС колеблется от 1,6% до 26,5%. При этом в развитых странах популяционная частота НС находится на уровне 2202 на 100 000 живорожденных [95% доверительный интервал (ДИ) 1099–4360] и почти половина из них (44%) умирают или формируют стойкие, преимущественно неврологические и ментальные нарушения [4].

К основным факторам риска развития РНС относят преждевременный разрыв околоплодных оболочек [отношение шансов (ОШ) 11,14; 95% ДИ 5,54; 22,38], избыточное вагинальное исследование в родах (ОШ 8,57, 95% ДИ 3,10; 23,6), инфекцию мочевых путей (ОШ 2,88; 95% ДИ 1,08; 7,63), лихорадку и хориоамнионит в родах (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,3; 9,67), недоношенность (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,40; 2,99), мужской пол (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,02; 1,68), реанимацию в родильном зале и потребность в искусственной вентиляции легких (ОШ 5,61; 95% ДИ 8,21; 41,18), мекониальную аспирацию (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,18; 5,37) [5, 6]. Природа этих факторов различна, однако они формируют единую линию, приводящую к повышению вероятности инфицирования в условиях повреждения или несостоятельности естественных барьеров и механизмов резистентности. Дополнительные факторы, зависящие от уровня социального и экономического развития региона, организации

медицинской помощи, включают низкий доход семьи, неадекватное медицинское наблюдение беременных и новорожденных, позднюю госпитализацию заболевших новорожденных.

Один из ключевых предрасполагающих механизмов развития НС – структурная и функциональная незрелость иммунных механизмов, особенно выраженная у преждевременно рожденных детей. Ограниченная способность к местному ответу и локализации инфекции связана со снижением реакции нейтрофилов на хемотаксические стимулы и способности экспрессировать молекулы адгезии, низкой фагоцитарной и бактерицидной активностью мононуклеаров, сниженной экспрессией МНС-II антигенпрезентирующими клетками [7, 8]. Отмечен также недостаточный синтез дендритными клетками и мононуклеарами провоспалительных цитокинов [интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), гамма-интерферон (ИФН- γ)] при нормальной или повышенной продукции ИЛ-10 и ограниченной активации натуральных киллеров [9]. Кроме этого, в неонатальном периоде, преимущественно у недоношенных детей, отмечается низкий уровень фибронектина, белков системы комплемента, особенно C9 компонента, что ограничивает опсонизацию бактерий и образование активированного бактериолитического комплекса C5b-9 [10]. При анализе состояния адаптивного иммунитета у новорожденных особо следует подчеркнуть установленные в последние годы сниженную цитотоксичность Т-лимфоцитов и недостаточную продукцию ими ИФН- γ , а также дефицит клеток памяти и медленное формирование пула клеток этого типа [11, 12]. Указанные особенности наряду с выявленным ранее ограничением синтеза иммуноглобулинов класса G (IgG) и особенно класса A (IgA), компенсируемым трансплацентарным транспортом материнских IgG с максимумом на 37–40-й неделях гестации и материнских IgA с грудным молоком в постнатальный период, определяют значимо большую защищенность от инфекций у доношенных новорожденных по сравнению с детьми, рожденными раньше срока [13]. Важный фактор риска НС – недостаточная состоятельность естественных барьеров (кожа, слизистые оболочки), особенно у недоношенных детей. Кожа легко повреждается, открывая ворота для инфекции. Слизистые оболочки кишечника, в свою очередь, характеризуются высокой проницаемостью при низком уровне местных механизмов защиты. При этом в результате повышенного трансэпителиального потока анти-

генов, минуя М-клетки, и обхода естественных механизмов презентации и формирования иммунного ответа происходит их проникновение во внутреннюю среду организма. Важно также ограничение объема грудного молока, получаемого недоношенным ребенком, и, соответственно, сниженное поступление секреторных IgA, ряда регуляторных молекул, влияющих на поддержание целостности кишечного барьера [14]. Все это определяет невозможность эффективно локализовать бактериальный патоген в месте инвазии и приводит к бактериемии, формированию метастатических очагов и системному воспалительному ответу, что, в свою очередь, определяет клиническое течение и исходы заболевания [15].

Этиологическими факторами НС выступают преимущественно условно-патогенные бактерии. Спектр возбудителей, как уже было отмечено, различается в зависимости от сроков манифестации заболевания. Так, РНС, как правило, обусловлен бактериями, колонизирующими родовые пути матери: стрептококки группы В (43–58%), кишечная палочка (18–29%), золотистый стафилококк (2–7%), коагулазонегативные стафилококки (1–5%), листерии (0,5–6%), гемофильная палочка (2–4%) [16, 17]. Развитие ПНС связывают с микроорганизмами внешнего окружения ребенка, значимыми из которых являются коагулазонегативные стафилококки (39–54%), золотистый стафилококк (6–18%), кишечная палочка (5–13%), клебсиеллы (4–9%), синегнойная палочка (3–5%), энтеробактерии (4–12%), грибы рода *Candida* (9–12%), стрептококки группы В (2–8%) и некоторые другие микроорганизмы (серрация, ацинетобактер, анаэробы, сальмонеллы, моракселла) [18–20]. Патогены группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) представляют особую опасность, легко формируя штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, и ассоциируются с нозокомиальным сепсисом. Пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, находятся в группе высокого риска по развитию инфекции, вызванной *Candida spp.*, при этом со снижением гестационного возраста (ГВ) вероятность развития генерализованного кандидоза возрастает [21].

РНС часто ассоциируется с хориоамнионитом, отличается быстрым нарастанием системных и органических нарушений, преимущественным поражением дыхательной системы и высокой – до 30–50% – летальностью. ПНС в большинстве случаев не связан с осложнениями родов. В прошедшие десятилетия основную группу пациентов с ПНС составляли доношенные новорожденные, у которых заболевание характеризовалось развитием гнойно-воспалительных очагов в виде омфалита, флегмон, менингита, остеомиелита, пневмоний, пиелонефрита. В настоящее время

при достаточно высоком уровне перинатальной помощи отмечается обратная зависимость между частотой ПНС и МТ при рождении. Это обусловлено тем, что новорожденные с очень низкой и экстремально низкой МТ длительно пребывают в стационаре, нуждаются после рождения в оказании реанимационной и интенсивной помощи, выполнении значительного количества инвазивных процедур и манипуляций, нарушающих целостность барьеров, пребывают вне тесного контакта с матерью и подвержены контаминации госпитальными штаммами микроорганизмов [22].

Клиническая картина сепсиса характеризуется широким спектром проявлений, отражающих как системный характер патологического процесса, так и вовлечение отдельных функциональных систем при развитии органических дисфункций [23, 24]. Манифестация сепсиса включает лихорадку либо гипотермию, снижение артериального давления, олигурию, непереносимость энтеральной нагрузки, парез кишечника, респираторные симптомы, геморрагические проявления, угнетение нервно-рефлекторных реакций, апноэ, гипергликемию, метаболический ацидоз, лейкоцитоз или лейкопению со сдвигом влево в лейкоцитарной формуле, повышение маркеров острой фазы. Однако в раннем неонатальном периоде подобная симптоматика наблюдается и при других патологических состояниях, что требует в зависимости от ГВ дифференцировки с респираторным дистресс-синдромом, аспирацией меконияльных вод, гипоплазией легких, заболеваниями ЦНС, транзиторными метаболическими нарушениями, врожденными пороками сердца, классическими внутриутробными инфекциями, некротизирующим энтероколитом. Клиника сепсиса при постнатальном инфицировании, как правило, характеризуется постепенным нарастанием симптомов. В амбулаторной практике такие симптомы, как потеря коммуникабельности, снижение усвоения пищевых субстратов, метеоризм, диспепсический характер стула, нарушение терморегуляции, плоская весовая кривая, серый оттенок кожных покровов, позволяют предполагать развитие сепсиса. Во многих случаях клинические проявления нарастают постепенно. Частыми метастатическими очагами становятся менингит и остеомиелит [23–25].

Перечисленные выше симптомы описывают клинико-лабораторные проявления системного воспалительного ответа и представляют собой основу клинической диагностики НС в соответствии с критериями Sepsis-2. При этом положительная прогностическая значимость каждого из таких симптомов, как летаргия, снижение толерантности к энтеральной нагрузке, вздутие живота, гипер/гипотермия, артериальная гипотензия, увеличение потребности в кислороде, гипергликемия, невысока и колеблется в пределах 10,2–31,3%, в то время как для лейкоцито-

за/лейкопении и тромбоцитопении составляет 44–78% [23, 24]. Отмечено, что при РНС лейко-, нейтропения в сочетании высоким ($>0,2$) отношением незрелых форм лейкоцитов к их общему числу характеризует высокую вероятность заболевания [25]. Динамическая оценка рутинных лабораторных показателей в сочетании с клиническими данными более информативна и повышает точность диагностики не подтвержденных бактериологически случаев сепсиса.

«Золотой стандарт» диагностики сепсиса – обнаружение этиологического агента в крови. Однако следует подчеркнуть низкую частоту позитивных гемокультур даже при явных клинических проявлениях заболевания и наличии традиционных лабораторных маркеров сепсиса. Для повышения частоты обнаружения бактерии может быть использован метод определения 16s бактериальной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции, благодаря чему вдвое повышается выявление патогенных бактерий [26].

Учитывая невысокую специфичность и прогностическую значимость клинических проявлений сепсиса, недостаточную чувствительность классического микробиологического исследования (гемокультура), понятен интерес к тем лабораторным маркерам, которые в комплексе с имеющимися симптомами заболевания и результатами рутинного обследования могли бы стать надежными аргументами для своевременной верификации НС. В связи с этим считаем целесообразным представить для обсуждения данные, имеющиеся в доступной литературе, о лабораторных тестах, которые на современном этапе рассматриваются в качестве маркеров НС или повышают чувствительность комплексной диагностики в целом.

Традиционными лабораторными маркерами сепсиса считаются повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). СРБ – острофазный белок, синтез которого в печени стимулируется провоспалительными цитокинами. Уровень СРБ начинает повышаться через 12–24 ч от начала воспалительного процесса и достигает максимума через 48 ч. Пороговое значение маркера в сыворотке крови составляет 10 мг/л. Повышение уровня СРБ не зависит от вида возбудителя. Следует также обратить внимание на то, что повышение СРБ может наблюдаться и при состояниях, не связанных с инфекцией. Так, установлено, что СРБ повышается в пуповинной крови при преждевременном разрыве плодных оболочек, продолжительных родах, гипоксии плода, применении стероидов и антибиотиков, лихорадке у роженицы в отсутствие системных инфекций, хориоамнионите без развития сепсиса у новорожденного. Кроме этого, повышение уровня СРБ у новорожденного может быть при аспирации мекония и родовой травме [27]. При НС чувствительность теста составляет 49–83%, специфичность – 59–87% при РНС и 78–100% при ПНС. Динамическое измерение

уровня СРБ в течение первых 48 ч повышает точность диагностики НС [28, 29]. Довольно длительный в сравнении с другими маркерами период увеличения концентрации, относительно низкие специфичность и чувствительность определяют ограниченную применимость СРБ в качестве надежного диагностического маркера при РНС, но не при ПНС. Однако СРБ как негативный предиктор имеет неоспоримую ценность для мониторинга заболевания и определения сроков отмены антибиотиков [30].

ПКТ – предшественник гормона щитовидной железы – продуцируется также гепатоцитами и моноцитами. Под влиянием бактериальных токсинов его уровень в крови начинает повышаться через 2–4 ч и достигает максимума через 6–8 ч от начала инфекционного процесса. В неонатальном периоде физиологическое повышение ПКТ наблюдается в первые 2 суток жизни. У здоровых новорожденных концентрация ПКТ в плазме крови увеличивается после рождения, достигая максимума (20 нг/мл, 95-й центиль) к концу первых суток и в течение последующих 24–48 ч снижается, достигая уровня ниже 0,5 нг/мл [31]. В сравнении с доношенными у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 33 нед. отмечаются ранний старт повышения уровня ПКТ, более длительный период достижения пиковых значений (28 ч), которые могут быть выше, чем у доношенных, и более медленное снижение до нормального уровня (до 96 ч) [32]. При НС по результатам метаанализа (16 исследований, 1959 новорожденных) чувствительность составила 81% (95% ДИ 74–87%), специфичность – 79% (95% ДИ 69–87%) [33]. По результатам более поздних исследований подтверждена высокая чувствительность определения ПКТ для диагностики сепсиса. По данным метаанализа, включившего 17 исследований и 1086 новорожденных, чувствительность метода составила 85% (95% ДИ 76–90%), специфичность – 54% (95% ДИ 38–70%) при пороговом значении, подтверждающем системную инфекцию, в возрасте 72 ч и более 2–2,5 нг/мл [34]. При анализе результатов определения ПКТ следует учитывать тот факт, что ряд неинфекционных состояний неонатального (респираторный дистресс-синдром новорожденного, внутричерепные гематомы, гипоксия/ишемия головного мозга) и антенатального периода (преждевременный разрыв плодных оболочек, применение стероидов) также могут сопровождаться повышением уровня ПКТ, что снижает специфичность теста при РНС [35]. Тем не менее быстрый ответ в первые часы развития системной инфекции определяет важную роль определения ПКТ в диагностике как РНС, так и ПНС. Динамическое определение ПКТ в течение первых 36 ч жизни при пороговом значении 2,8 нг/мл позволяет подтвердить или отвергнуть наличие РНС с уровнем чувствительности 100% [36]. С началом антибактериальной терапии

уровень ПКТ быстро снижается. Использование ПКТ позволяет сократить длительность эмпирической антибактериальной терапии, назначенной в связи с подозрением на РНС, с 64 ч до 51 ч, а долю детей с длительностью применения антибиотиков более 72 ч на 27% [37, 38]. Таким образом, ПКТ, как относительно ранний маркер системной инфекции, имеет важное значение в диагностике НС. Чувствительность и специфичность теста в случае РНС повышаются при серийном исследовании в пределах первых 36–48 ч жизни и при сочетании с другими лабораторными маркерами. Подобно СРБ ПКТ характеризуется высокой негативной предиктивной способностью, что определяет его значение в принятии решения о длительности терапии антибиотиками.

Повышенный уровень сывороточного амилоида А (САА) также рассматривается как многообещающий лабораторный маркер НС [39]. САА представляет собой группу белков, синтезируемых в печени, уровень которых в крови значительно повышается в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами. При НС концентрация САА в крови повышается уже в первые часы манифестации заболевания и сохраняется на высоком уровне не менее 72–96 ч. Чувствительность и специфичность теста по данным метаанализа [40], включавшего 9 исследований, 823 пациента, составила 84% (95% ДИ 80–87%) и 89% (95% ДИ 86–92%) соответственно [40]. Эти параметры были несколько ниже, чем при использовании СРБ и ПКТ. По диагностической эффективности (diagnostic odds ratio) САА был идентичен ПКТ (59,74 vs 60,17) и ниже, чем СРБ (54,95 vs 77,16, $p < 0,05$). Однако в отличие от СРБ уровень САА повышается рано, более значительно и сохраняется на высоком уровне более длительный период, что повышает информативность данного теста [40].

Провоспалительные цитокины – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ряд других – также исследовали с позиций диагностического инструмента верификации НС. После первичного взаимодействия с патогенами активированные клетки иммунной системы и эндотелия начинают синтезировать ИЛ, их уровень значительно повышается через 1–4 ч и достигает пика через 6–8 ч. При этом указанные провоспалительные цитокины показывают достаточно высокий уровень специфичности и чувствительности при НС, их пиковые значения предшествуют появлению клинических симптомов заболевания и повышению уровня острофазных белков воспаления. С началом эффективной антибактериальной терапии их концентрация в крови падает. Определение ИЛ-6 при НС по данным метаанализа, включавшего 31 исследование и 3076 новорожденных, характеризуется чувствительностью 88% (95% ДИ 83–92%), специфичностью 82% (95% ДИ 77–86%), диагностическая эффективность составила 29,54 (95% ДИ 18,56–47,04) [41]. При оценке диагностической значимости определения ИЛ-6 при РНС следует

учитывать короткий период элиминации биомолекулы, зависимость нормального уровня ИЛ-6 от возраста и срока гестации. Так, у здоровых доношенных новорожденных ИЛ-6 обнаруживается в низкой концентрации в пуповинной крови (1,28–2,23 нг/л), его уровень увеличивается к концу первых суток жизни и далее не меняется [42]. При сходной кинетике у недоношенных детей средний уровень ИЛ-6 в пуповинной крови в 6,4 раза, а через 48 ч после рождения в 2,4 раза был выше, чем у доношенных. В то же время необходимо обратить внимание на то, что многие исследования значительно отличаются по принятому диагностическому уровню ИЛ-6, диапазон которого колеблется в пределах 10–300 нг/л. Кроме этого, следует отметить, что такие неинфекционные состояния, как асфиксия, родовая травма и хориоамнионит могут сопровождаться повышением ИЛ-6 в пуповинной крови [41, 42].

Изменения концентрации ИЛ-8 при генерализованной инфекции отмечаются еще раньше, чем ИЛ-6 [43, 44]. Так, уровень ИЛ-8 повышается уже через 1–3 ч после взаимодействия иммунных клеток с патогеном. Следует отметить, что среднее значение чувствительности и специфичности ИЛ-8 при НС ниже, чем у ИЛ-6, и составляет при диагностическом уровне 220 нг/л (медиана 30 нг/л) 72,48% (медиана 80%) и 80,57% (медиана 82%) соответственно [43]. В то же время В. Nakstad (2018) выявил более высокие показатели чувствительности (83%) и специфичности (88%) анализируемого маркера при НС, установив, что повышение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови до 43 нг/л является диагностическим уровнем [44].

Изменения концентрации ФНО- α в первые дни жизни и в ответ на развитие инфекции аналогичны динамике значений ИЛ-6. При диагностическом уровне 7,5 нг/л чувствительность составляет 80,4% (интерквартильный размах 22,7%), а специфичность 93% (интерквартильный размах 14,9%). Чувствительность теста наиболее высока при рождении и с возрастом снижается, а отрицательное предиктивное значение увеличивается до 73–86% [43].

В последние годы обсуждается возможность использовать в качестве лабораторного маркера сепсиса повышение уровня в сыворотке крови CD64 – высокоаффинного рецептора к FC-фрагменту молекулы IgG [39, 45]. Установлено, что его синтез гранулоцитами при сепсисе значительно увеличивается в течение 1–6 ч и сохраняется на высоком уровне не менее 24 ч [39]. Диагностический уровень маркера 275 мкг/л, чувствительность 77% (95% ДИ 74–79%) и специфичность 74% (95% ДИ 72–75%) [45]. Однако в сравнении с СРБ, ПКТ, ИЛ-6 и другими маркерами CD64 имеет более низкую диагностическую точность и не рекомендуется к применению в качестве единственного маркера сепсиса.

Пресепсин – относительно новый лабораторный маркер сепсиса [46–53]. Пресепсин

представляет собой продукт протеолитического расщепления растворимой формы мембранного рецептора CD14 (mCD14), который экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, дендритных и некоторых других клеток. Мембранный CD14 связывает комплекс эндотоксина грамотрицательных бактерий с липополисахаридсвязывающим белком, липотейхоевой кислотой, гликопротеидами, гликолипидными компонентами грамположительных бактерий, микобактерий, спирохет и грибов. В ходе передачи сигнала на толл-подобный рецептор 4 (TLR4) происходит освобождение mCD14 в циркуляцию в виде растворимой формы (sCD14). В дальнейшем в ходе фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами патогенов происходит протеолитическая деградация sCD4 с образованием подтипа sCD14-ST, получившего название «пресепсин» [46, 47]. Пресепсин служит биологическим маркером фагоцитоза бактерий и грибов, что принципиально отличает регуляцию его накопления в крови от других маркеров. Уровень пресепсина также не меняется при вирусных инфекциях. В ходе исследований пресепсина при НС показана его высокая информативность в диагностике и мониторинге заболевания. Референсные значения пресепсина, определенные в когорте из 684 новорожденных в возрасте 3,6–3,9 дня, составили: у доношенных медиана 603,5 нг/л (5-й и 95-й центили 315 и 1178 нг/л), у недоношенных со сроком гестации 24–36 нед. медиана 620 нг/л (5-й и 95-й центили 352 и 1370 нг/л) [48]. Существенных различий уровня пресепсина в подгруппах с различным ГВ, способом родоразрешения не выявлено. В пуповинной крови уровень пресепсина у 64 новорожденных со сроком гестации 34–36 нед. составил 953 нг/л (25–75-й квартиль 661–1114 нг/л), а на 3-и сутки жизни – 741 нг/л (25–75-й квартиль 490–937 нг/л). Пресепсин может выступать как предиктор РНС у недоношенных от матерей с преждевременным разрывом оболочек [49]. Уровень пресепсина в пуповинной крови при сепсисе составил 2231 нг/л (диапазон 1442–3988 нг/л) против 275 нг/л (диапазон 116–326 нг/л; $p < 0,0001$) в контрольной группе. При подозрении на НС уровень пресепсина был существенно выше базового и составил 1361 нг/л (25–75-й квартиль 1082–2065 нг/л). В течение последующих 48 ч на фоне терапии антибиотиками уровень пресепсина медленно снижался, оставаясь существенно выше нормальных значений (1072,5 нг/л, 25–75-й квартиль 799–1741 нг/л). При нормализации показателя антибиотикотерапия прекращалась. При септическом шоке концентрация пресепсина в крови была значимо выше (1557,5 нг/л, 25–75-й квартиль 1149,5–2386), чем при сепсисе и сохранялась на высоком уровне в течение более 48 ч [50]. При неонатальной инфекции (но не сепсисе) уровень пресепсина составлял 977,5 нг/л (25–75-й квартиль 709–1239 нг/л). В целом чувствительность теста составляет 94% (95% ДИ 80–99%),

специфичность – 91% (95% ДИ 88–94%), а диагностическая эффективность – 120,94–170,28 [51–53]. Использование ПКТ и СРБ совместно позволяет достигнуть уровня диагностической точности пресепсина. У недоношенных со сроком гестации менее 32 нед. уровень пресепсина при ПНС был существенно выше, чем у новорожденных без генерализованной инфекции (медиана 1295 vs 562 нг/л, $p = 0,00001$). Через 24 ч на фоне лечения концентрация маркера начала снижаться, тогда как уровни СРБ и ПКТ не отличались от базового [54]. Таким образом, пресепсин позволяет с более высокой точностью, чем СРБ и ПКТ по отдельности, верифицировать НС и мониторировать длительность антибиотикотерапии.

В течение десятилетий представления о механизмах развития сепсиса изменялись, уточнялись. Однако на протяжении всей истории исследований сепсис рассматривался не только как результат негативного влияния бактерий на организм («инфекции кровяного русла»), но в первую очередь как реакция организма на это воздействие. В отечественном Национальном руководстве по неонатологии (2013) сепсис новорожденных характеризуется как «генерализованная гнойно-воспалительная инфекция, вызванная условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которой лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием неадекватного системного воспалительного ответа» [55]. Это определение дает ясные ориентиры для понимания этиологии и пусковых механизмов развития патологии, но не учитывает еще один решающий элемент патогенеза, который определяет тяжесть и исходы заболевания, а именно органную дисфункцию. Казалось бы, бактериемия и маркеры системного воспалительного ответа обеспечивают уверенную диагностику сепсиса. Но оказалось, что эти критерии имеют высокую чувствительность, но недостаточную специфичность. Так, в ходе 14-летнего наблюдения 109 633 взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и органной дисфункцией выявлено отсутствие признаков системного воспалительного ответа в 12,5% случаев [56]. С другой стороны, ряд патологических процессов инфекционного и неинфекционного генеза сопровождаются развитием системного воспалительного ответа. Доля подтвержденных случаев бактериемии при этом не превышает 52,9% [57]. В неонатальной практике микробиологически подтвержденных случаев сепсиса еще меньше. В связи с этим 3-й международный консенсус Sepsis-3 трактует сепсис и септический шок как «жизнеугрожающую органную дисфункцию вследствие нарушения регуляции защитных механизмов в отношении инфекции» [58]. При таком подходе возрастает специфичность критериев в отношении риска смертности при снижении их чувствительности в сравнении с предыдущим консенсусом Sepsis-2. Однако в клинической практике более важно выявление

круга пациентов, которые нуждаются в своевременно начатой терапии, чем определение тех, у кого наиболее высокий прогноз неблагоприятного исхода. В связи с этим критерии системного воспалительного ответа могут быть более предпочтительными [59]. В неонатальной практике выбор критериев становится еще более сложным в силу особенностей развития сепсиса у детей различного ГВ, отсутствия единого подхода к оценке органной дисфункции, ограниченных возможностей верификации бактериемии и системного воспалительного ответа [60].

Поэтому диагноз сепсиса до сих пор остается клиническим и базируется на оценке комплекса клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Несмотря на то что ни один из вышеперечисленных клинических симптомов и лабораторных феноменов не может быть абсолютизирован, определение уровня маркеров воспаления имеет практическое значение, позволяя обеспечить раннюю верификацию заболевания, своевременно начать адекватную терапию, что в конечном итоге определяет снижение летальности и долговременных последствий для здоровья и качества жизни. Учитывая «время реакции» отдельных маркеров на развитие системного воспалительного ответа, раннюю фазу сепсиса (первые 6–12 ч) характеризует повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, CD64, ФНО- α , пресепсина, затем в пределах 12–24 ч реагируют ПКТ, САА и в пределах 18–36 ч – СРБ. Мониторинг уровня маркеров в течение пери-

ода заболевания, использование как минимум двух маркеров повышают диагностическую их значимость. Следует также обратить внимание на отрицательную предсказательную мощност данных маркеров: их уровень ниже точки отсечения (cut-off) с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии сепсиса, так же как нормализация их уровня в динамике позволяет обсуждать отмену антибактериальной терапии.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Dmitriev A.V.  0000-0002-8202-3876

Zaplatnikov A.L.  0000-0003-1303-8318

Список литературы

1. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ.* 2015 Jan 1; 93 (1): 19–28. doi: 10.2471/BLT.14.139790.
2. Simonsen KA, Anderson-Berry LN, Delair SF, Dele Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2014; 27 (1): 21–47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.
3. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J. Pediatr.* 2013; 162 (6): 1120–1124.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089.
4. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med.* 2018 Mar; 6 (3): 223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
5. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Apr 25; 14 (4): e0215683. doi: 10.1371/journal.pone.0215683. PMID: 31022223.
6. Santhanam S, Arun S, Rebekah G, Ponmudi NJ, Chandran J, Jose R, Jana AK. Perinatal Risk Factors for Neonatal Early-onset Group B Streptococcal Sepsis after Initiation of Risk-based Maternal Intrapartum Antibiotic Prophylaxis-A Case Control Study. *J. Trop. Pediatr.* 2018 Aug 1; 64 (4): 312–316. doi: 10.1093/tropej/fmx068. PMID: 29036682.
7. Andrade EB, Alves J, Madureira P, Oliveira L, Ribeiro A, Cordeiro-da-Silva A, et al. TLR2-induced IL-10 production impairs neutrophil recruitment to infected tissues during neonatal bacterial sepsis. *J. Immunol.* 2013; 191: 4759–4768. doi: 10.4049/jimmunol.1301752.
8. Gentile LF, Nacionales DC, Lopez MC, Vanzant E, Cuenca A, Cuenca AG, et al. Protective immunity and defects in

the neonatal and elderly immune response to sepsis. *J. Immunol.* 2014; 192: 3156–3165. doi: 10.4049/jimmunol.1301726.

9. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014; 35: 299–310. doi: 10.1016/j.it.2014.04.007.

10. Hogasen AK, Overlie I, Hansen TW, Abrahamsen TG, Finne PH, Hogasen K. The analysis of the complement activation product SC5 b-9 is applicable in neonates in spite of their profound C9 deficiency. *J. Perinat. Med.* 2000; 28: 39–48. doi: 10.1515/JPM.2000.006.

11. Tolar J, Hippen KL, Blazar BR. Immune regulatory cells in umbilical cord blood: T regulatory cells and mesenchymal stromal cells. *Br. J. Haematol.* 2009; 147: 200–206. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07781.x.

12. Takahashi N, Kato H, Imanishi K, Ohki T, Uehara R, Momoi MY, et al. Change of specific T cells in an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. *Microbiol. Immunol.* 2009; 53: 524–530. doi: 10.1111/j.1348-0421.2009.00155.x.

13. Malek A. Ex vivo human placenta models: transport of immunoglobulin G and its subclasses. *Vaccine.* 2003; 21: 3362–3364. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00333-5.

14. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 185–194. doi: 10.1038/nri250.

15. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin. Perinatol.* 2010; 37: 439–749. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.002.

16. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011; 127(5): 817–826. doi: 10.1542/peds.2010-2217.

17. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F9–14. doi: 10.1136/adc.2009.178798.

18. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics—systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98: 146–154. doi: 10.1136/archdischild-2012-302033.
19. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100: F257–F263. doi: 10.1136/archdischild-2014-306213.
20. Wang J, Zhang H, Yan J, Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb 26; 1–10. doi: 10.1080/14767058.2020.1732342.
21. Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, Greenberg RG. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2022 Jan; 6 (1): 60–70. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00272-8. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34672994.
22. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J. Pediatr.* 2013; 162: 1120–1124. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089.
23. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *NeoReviews.* 2020 Aug; 21 (8): e505–e534. <https://doi.org/10.1542/neo.21-8-e505>.
24. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012 Aug; 31 (8): 803–807. doi: 10.1097/INF.0b013e31825691e4.
25. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012 Aug; 31 (8): 799–802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c.
26. García-Gudiño I, Yllescas-Medrano E, Maida-Claros R, Soriano-Becerril D, Díaz NF, García-López G, et al. Microbiological comparison of blood culture and amplification of 16S rDNA methods in combination with DGGE for detection of neonatal sepsis in blood samples. *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177 (1): 85–93. doi: 10.1007/s00431-017-3036-3.
27. Perrone S, Lotti F, Longini M, Rossetti A, Bindi I, Bazzini F, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103 (2): F163–F166. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506.
28. Delanghe JR, Speckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica Chimica Acta.* 2015; 451 (Part A): 46–64. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.031>.
29. 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 (1): 25–36. doi: 10.1159/000336629.
30. Beltempo M, Viel-Thériault I, Thibeault R, Julien A-S, Piedboeuf B. C-reactive protein for late-onset sepsis diagnosis in very low birth weight infants. *BMC Pediatr.* 2018; 18 (1): 16. doi: 10.1186/s12887-018-1002-5.
31. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology.* 2010; 97 (2): 165–174. doi: 10.1159/000241296.
32. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, De Curtis M. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412 (11–12): 1053–1059. doi: 10.1016/j.cca.2011.02.020.
33. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (5): 747–762. doi: 10.1007/s00134-011-2174-8.
34. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 302. doi: 10.1186/s12879-017-2396-7.
35. Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. 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–e858.
36. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Schuerman F, van den Tooren de Groot RK, et al. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (2): e383–e390. doi: 10.1093/cid/ciaa876.
37. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPins). *Lancet.* 2017; 390 (10097): 871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7.
38. Mathur NB, Behera B. Blood Procalcitonin Levels and Duration of Antibiotics in Neonatal Sepsis. *J. Trop. Pediatr.* 2019 Aug 1; 65 (4): 315–320. doi: 10.1093/tropej/fmy053.
39. Bourika V, Hantzi E, Michos A, Margeli A, Papassotiriou I, Siahianidou T. Clinical Value of Serum Amyloid-A Protein, High-density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein-A1 in the Diagnosis and Follow-up of Neonatal Sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (8): 749–755. doi: 10.1097/INF.0000000000002682.
40. Bengnér J, Quttineh M, Gäddlin PO, Salomonsson K, Faresjö M. Serum amyloid A – A prime candidate for identification of neonatal sepsis. *Clin. Immunol.* 2021; 229: 108787. doi: 10.1016/j.clim.2021.108787.
41. Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int. Wound J.* 2019; 16 (2): 527–533. doi: 10.1111/iwj.13079.
42. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramotozzi P, Osborn JF, Pacifico L. Serial Measurements of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in the Immediate Postnatal Period: Reference Intervals and Analysis of Maternal and Perinatal Confounders. *Clinical Chemistry.* 2001; 47 (6): 1016–1022. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.6.1016>.
43. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J. Glob. Health.* 2011; 1 (2): 201–209. PMID: 23198119 PMCID: PMC3484777.
44. Nahstad B. The diagnostic utility of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8, and hyaluronic acid in the Norwegian consensus definition for early-onset neonatal sepsis (EONS). *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 359–368. doi: 10.2147/IDR.S155965.
45. Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42: 57. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0268-1>.
46. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (Suppl. 2): 12–14. doi: 10.3109/14767058.2011.601923.
47. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937–939. doi: 10.1515/CCLM.2011.145.
48. Pagni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS One.* 2015 Dec 31; 10 (12): e0146020. doi: 10.1371/journal.pone.0146020.
49. Seliem W, Sultan AM. Presepsin as a predictor of early onset neonatal sepsis in the umbilical cord blood of premature infants with premature rupture of membranes. *Pediatr. Int.* 2018; 60 (5): 428–432. doi: 10.1111/ped.13541.
50. Pietrasanta C, Ronchi A, Vener C, Poggi C, Ballerini C, Testa L, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an Early Marker of Neonatal Sepsis and Septic Shock: A Prospective Diagnostic Trial. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (5): 580. doi: 10.3390/antibiotics10050580.
51. Parri N, Trippella G, Lisi C, De Martino M, Galli L, Chiappini E. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2019; 17 (4): 223–232. doi: 10.1080/14787210.2019.1584037.
52. Miyosawa Y, Akazawa Y, Kamiya M, Nakamura C, Takeuchi Y, Kusakari M, Nakamura T. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis. *Pediatr. Int.* 2018; 60 (2): 157–161. doi: 10.1111/ped.13469.
53. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177 (5): 625–632. doi: 10.1007/s00431-018-3114-1.
54. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or

presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. Crit. Care. 2018; 22 (1): 316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1.

55. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Н.Н. Володин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 762.

56. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1629–1638. doi: 10.1056/NEJMoa1415236.

57. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. Chest. 2016 Dec; 150 (6): 1251–1259. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1460.

58. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

59. April MD, Lantry JH. Prognostic Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Among Emergency Department Patients Admitted to an ICU. Ann. Emerg. Med. 2017; 70 (4): 600–601. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.05.028.

60. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. Pediatr. Res. 2020; 88: 14–26. https://doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-148-154
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-148-154

А.В. Мостовой¹, С.С. Межинский², А.Л. Карпова¹, Д.Ю. Овсянников³,
В.В. Горев¹, А.Н. Николишин²

ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ С ЦЕЛЕВЫМ ДЫХАТЕЛЬНЫМ ОБЪЕМОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ: ПРОТОКОЛ ПОДГОТОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И УПРАВЛЕНИЯ ПАРАМЕТРАМИ ВЕНТИЛЯЦИИ

¹ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», г. Калуга,

²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ,

³Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ



Одним из ведущих трендов современной медицины является принцип превентивности, заключающийся в предупреждении формирования заболеваний и осложнений терапии. Основным повреждающим фактором при проведении респираторной поддержки у пациентов с негомогенным повреждением легочной ткани – дыхательный объем (ДО). При традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с регуляцией по давлению контроль доставляемого к ребенку ДО затруднителен из-за изменчивых механических свойств легочной ткани. Алгоритмы ИВЛ с целевым ДО, используемые в неонатологии и у детей раннего возраста, позволяют корректировать параметры эндотрахеальной респираторной поддержки автоматически. Таким образом, принцип превентивности соблюдается от вдоха к вдоху, а показатели ДО становятся более постоянными, несмотря на изменчивую респираторную механику. Это позволяет защитить легкие от волюмотравмы и обеспечить благоприятные исходы. Целью настоящей работы является обзор существующих рекомендаций по использованию вентиляции с двойным контролем у новорожденных и детей раннего возраста и представление протокола подготовки дыхательного аппарата и управления параметрами при использовании ИВЛ с гарантированным ДО.

Ключевые слова: респираторная поддержка, волюмотравма, протективная вентиляция, режим механической вентиляции, новорожденные и дети раннего возраста, заболевания легких.

Цит.: А.В. Мостовой, С.С. Межинский, А.Л. Карпова, Д.Ю. Овсянников, В.В. Горев, А.Н. Николишин. Искусственная вентиляция легких с целевым дыхательным объемом у новорожденных и детей раннего возраста с различными заболеваниями легких: протокол подготовки дыхательного аппарата и управления параметрами вентиляции. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (1): 148–154.

Контактная информация:

Мостовой Алексей Валерьевич – к.м.н.,
зав. отд. реанимации и интенсивной терапии
новорожденных Калужской областной
клинической больницы
Адрес: Россия, 248007, г. Калуга,
ул. Вишневого, 1, корп. 6
Тел.: (921) 989-65-10
valmost@mail.ru
Статья поступила 29.11.21
Принята к печати 24.01.22

Contact Information:

Mostovoi Alexey Valerievich – Cand. Sc. Med., Head,
Department of Reanimation and Intensive Care of
Newborns, Kaluga Regional Clinical Hospital
Address: 1, korp. 6, Vishnevsky ul., Kaluga,
Kaluga region, 248007, Russia
Phone: (921) 989-65-10
valmost@mail.ru
Received on Nov. 29, 2021
Submitted for publication on Jan. 24, 2022