



Вельков В.В.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС:

*гемокультуры, биомаркеры,
ранняя диагностика и мониторинг*

Неонатальный сепсис: гемокультуры, биомаркеры, ранняя диагностика и мониторинг

канд. биол. наук Вельков В.В.

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, 2017 г.

Краткий обзор, посвященный определению эффективности гемокультур и биомаркеров, таких, как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и пре-сепсин (ПСП) для ранней диагностики и мониторинга неонатального сепсиса. Приводятся данные о том, что гемокультуры не имеют необходимой чувствительности и специфичности для дискриминации между неонатальным сепсисом и не инфекционными критическими состояниями. Подчеркивается, что уровни СРБ и ПКТ у новорожденных повышаются не только при сепсисе, но и при физиологических состояниях, не связанных с инфекциями и сильно зависят от гестационного возраста (ГВ), 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. При этом ПСП как ранний маркер неонатального сепсиса имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и ПКТ. При мониторинге терапии неонатального сепсиса изменение концентрации ПСП отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем другие биомаркеры. Более того, измерение уровней ПСП в спинномозговой жидкости новорожденных позволяет диагностировать гнойный менингит.

Предназначается для неонатологов и специалистов в области лабораторной диагностики.

Автор благодарит

*к.б.н. Соловьеву И.В. и Резникову О.И. (АО «ДИАКОН»)
за помощь в работе над текстом.*

СОДЕРЖАНИЕ

Неонатальный сепсис, ранний и поздний	4
Гемокультуры в диагностике неонатального сепсиса.....	6
Сепсис при отрицательных гемокультурах: правило или исключение из правил?	7
Неонатальный сепсис с отрицательными гемокультурами.....	9
Сепсис без ССВО	10
Биомаркеры сепсиса	11
С-реактивный белок	11
Прокальцитонин.....	13
С-реактивный белок и прокальцитонин в диагностике раннего и позднего неонатального сепсиса	14
С-реактивный белок и прокальцитонин в диагностике неонатального нозокомиального сепсиса.....	16
Прокальцитонин в диагностике неонатального сепсиса: результаты мета-анализов.....	17
Пресепсин: краткая информация	18
Диагностическое значение пресепсина при неонатальном сепсисе.....	19
Пресепсин при диагностике неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных	24
Референтные уровни пресепсина для диагностики неонатального сепсиса	27
Измерение пресепсина в ликворе новорожденных	27
Заключение	29
Литература	30
Приложения	35
Иммунохемилюминисцентный экспресс-анализатор PATHFAST	35
Измерение пресепсина. Пробоподготовка и хранение проб.....	36

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС, РАННИЙ И ПОЗДНИЙ

Неонатальный сепсис – это септический процесс, происходящий в течение первых четырех недель жизни у доношенных и у недоношенных новорожденных.

В среднем, заболеваемость неонатальным сепсисом во всем мире составляет от 1 до 20 случаев на 1000 живых рождений. В относительно ранних исследованиях, проведенных в 1993–2002 гг. в США, было показано, что частота неонатального сепсиса у доношенных новорожденных в то время составляла в целом 10 на 1000 [1]. Смертность от этого заболевания может составлять от 13 до 70% [2].

Ранний неонатальный сепсис (РНС). Основная причина РНС – материнские инфекции. РНС начинает развиваться в первые 6 часов после рождения и клинически манифестируется в первые 72 часа жизни. При этом в первые сутки диагностируется 85% случаев РНС, а во вторые – 5% [3].

Частота раннего неонатального сепсиса в Англии – 0,9 на 1000 всех новорожденных, а у поступивших в отделения интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) – 9 на 1000 [4]. В США частота случаев РНС, подтвержденных гемокультурами, составляет 0,77-1,0 на 1000 [5]. В относительно раннем исследовании было обнаружено, что при поступлении в ОИТН частота РНС составляла 4,42 на 1000 новорожденных (наблюдение 119130 новорожденных) [6]. В более позднем исследовании подтвержденный гемокультурами РНС регистрировался у 1% поступивших в ОИТН новорожденных и приводил к 16% всей неонатальной смертности и morbidity [7].

Поздний неонатальный сепсис (ПНС). ПНС манифестируется после 72 ч жизни и примерно в 50% случаев является результатом нозокомиальных инфекций [8]. В одном из исследований была показана частота ПНС в 6,3 на 1000 поступлений в ОИТН [6], а по другим данным частота ПНС составляла 3 на 1000 всех рождений и 29 на 1000 у поступивших в ОИТН новорожденных [4].

Неонатальный сепсис при очень низкой массе тела. В раннем исследовании у новорожденных, поступивших в ОИТН с очень низкой массой тела при рождении (1000 – 1500 г) частота сепсиса составляла 11,0% [1]. В другом исследовании 104676 новорожденных с очень низким весом было обнаружено, что в течение первых 72 ч у 1032 (1%) детей развился ранний неонатальный сепсис. Средний гестационный возраст таких детей составлял 26,8 недель против 28,3 недель у детей без сепсиса (наблюдение в 1997–2010 гг.). Смертность составила: при положительных гемокультурах – 25,9%, при отрицательных – 11,3% [9].

При наблюдении в течение 1998–2000 гг. 6956 новорожденных с массой тела при рождении 401–1500 г поздний неонатальный сепсис, подтвержденный гемокультурами, был диагностирован у 1313 детей (21%) из 6215, выживших в течение 72 ч [10]. В исследовании 1997–2010 гг. среди 104676 новорожденных с низкой массой тела поздний неонатальный сепсис был установлен у 14628 детей (14%). Средний гестационный возраст детей с ПНС составлял 26,6 недель, а без ПНС – 27,7 недель. Смертность при ПНС с положительными гемокультурами составила 15,1%, при отрицательных гемокультурах – 8,5%. Отношение рисков смерти при ПНС составило 1,43, при ПНС – 1,35 [9].

Смертность от тяжелых инфекций у детей с низкой массой тела может составлять от 20 до 40% [11]. По другим данным, летальность у таких новорожденных при позднем неонатальном сепсисе в среднем составляла 18%, при грамтрицательном сепсисе – 36% [10].

Перенесенный поздний неонатальный сепсис у детей, родившихся с низким весом, может в дальнейшем приводить к значительной неврологической и легочной морбидности (18–36%) [12].

Неонатальный сепсис при экстремально низкой массе тела. Согласно раннему исследованию, у новорожденных с массой тела при рождении 500 – 1000 г частота неонатального сепсиса составляла 34,6% [1].

Весьма показателен анализ проспективных регистров 4636 новорожденных с массой тела при рождении 401 – 1500 г. и гестационным возрастом 22 – 28 недель (наблюдение в 1993 – 2012 гг.) [13]. Ранний неонатальный сепсис имели 2% новорожденных, и эта частота за весь период наблюдений не изменялась, несмотря на широкое применение антибиотикотерапии матерей. Поздний неонатальный сепсис диагностировали у 32% детей, выживших в течение более трех дней. Частота позднего сепсиса повышалась со снижением гестационного возраста. Так, при гестационном возрасте 28 недель частота ПНС составляла 20%, а при 22 неделях – 61%.

Частота ПНС не изменялась с 1993 по 2004 г., однако позже начала снижаться. Так, с 2005 по 2012 г. 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%.

При медиане гестационного возраста 27 недель частота ПНС снизилась с 37% до 27%, что сопровождалось снижением смертности. С 2009 г. по 2012 г. выживаемость новорожденных с экстремально низкой массой тела повысилась:

- при ГВ 23 недели – с 27% до 33%,
- при ГВ 24 недели – с 63% до 65%.

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

Хотя сравнивать результаты различных исследований, касающиеся частоты раннего и позднего сепсиса у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела весьма затруднительно из-за гетерогенности исследованных когорт и различных диагностических критериев, можно сделать предварительные выводы:

- при очень низкой массе тела частота ПНС может составлять около 1%, а смертность около 25%; частота ПНС – 14–20%, смертность – 15–40%;
- при экстремально низкой массе тела частота сепсиса может достигать до 35%, при этом частота ПНС составляет около 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 НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Недостатком метода гемокультур является длительный срок получения результатов и неприемлемо большой объем образца крови у новорожденных. Результаты гемокультур могут быть получены через 24–48 ч, а то и позже, при этом чувствительность гемокультур новорожденных сильно зависит от объема образца крови [14]. Если инфекция в кровотоке ниже 4 колоний-образующих единиц (КОЕ) на 1 мл, то образец в 0,5 мл не позволяет надежно выявлять бактериемию [14, 15]. Для получения более или менее удовлетворительных результатов гемокультур необходимо минимум 0,5 мл крови, а для выявления начальной бактериемии (менее 4 КОЕ на 1 мл) – не менее 1–2 мл [14].

Теоретически, оптимальный объем образца должен составлять 6 мл, что неприемлемо. Отметим, у новорожденных с низкой массой тела объем циркулирующей крови может составлять от 60 мл до более 200 мл [16] в зависимости от гестационного возраста и массы.

Таким образом, отрицательные гемокультуры – это не гарантия отсутствия сепсиса. Кроме того, 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 также снижает надежность гемокультур. В ОИТН новорожденные весьма часто подвергаются терапии антибиотиками, как правило, при внутриутробном развитии. При наличии исходно низкого уровня бактериемии это может приводить к ложно отрицательным гемокультурам, поэтому применение антибиотиков до отбора образцов крови должно строго учитываться и приниматься во внимание при интерпретации результатов [17].

СЕПСИС ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ГЕМОКУЛЬТУРАХ: ПРАВИЛО ИЛИ ИСКЛЮЧЕНИЕ ИЗ ПРАВИЛ?

Сепсис у новорожденных при отрицательных гемокультурах. Как быть, если у пациента ОИТН наблюдаются 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 неонатального сепсиса, выставляемых при антибиотикотерапии, превышает частоту бактериальных инфекций, подтверждаемых гемокультурами. Несмотря на то, что 50% новорожденных с очень низкой массой тела в течение пяти и более дней получали антибиотики, только 1,9% из них имели инфекции, подтвержденные гемокультурами [1]. Действительно, при пребывании в ОИТН 65% новорожденных с экстремально низкой массой тела получают одну или более инфекций, 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 у новорожденных?

Сепсис с отрицательными гемокультурами у взрослых пациентов. Согласно текущему международному определению, «сепсис – это системный вредоносный ответ организма на инфекцию, которая характеризуется как документированная или подозреваемая» [20]. Таким образом, строго говоря, отсутствие положительных гемокультур не является обязательным для исключения сепсиса. Так, например, согласно недавним публикациям, от 40 до 60% взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком имеют отрицательные гемокультуры [21], а в более ранних исследованиях эта цифра составляла 49% [22] (см. Табл.1).

Таблица 1. Доля случаев сепсиса с отрицательными гемокультурами.

Диагноз	% пациентов с отрицательными гемокультурами (взрослые)	Страна Ссылка на исследование
Тяжелый сепсис, Септический шок	40–60%	[21]
Сепсис	49%	[22]
	28%	США [23]
	35%	Испания [24]
	38%	Франция [25]
	48%	Канада [26]
	40%	Страны Европы [27]
Инфекции в ОИТ	30%	[28]

Смертность при сепсисе с отрицательными гемокультурами. В раннем исследовании при наблюдении 11828 пациентов, поступивших в 170 различных ОИТ с тяжелым сепсисом, смертность составляла: при положительных гемокультурах – 56%, при отрицательных – 60% [29]. В более позднем наблюдении сходная смертность регистрировалась у 608 септических пациентов с положительными гемокультурами и у 1656 пациентов с отрицательными гемокультурами [23]. При наблюдении 469 пациентов с отрицательными и 454 пациентов с положительными гемокультурами смертность составляла 40% и 39% соответственно [27]. И, наконец, в недавнем исследовании, в котором наблюдался 1001 пациент с сепсисом, 415 больных (41,5%) имели отрицательные гемокультуры, при этом внутригоспитальная смертность составила 35,9%, тогда как 586 больных (58,5%) имели положительные гемокультуры, и внутригоспитальная смертность составила 44,0% [30].

Причины сепсиса с отрицательными гемокультурами. Полагается, что такими причинами могут быть: предшествующая антибиотикотерапия; наличие в кровотоке медленно растущих бактерий; наличие бактерий, требующих для роста особых сред и особых условий 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 индивидов (14,5%) были положительные гемокультуры, при этом «положительные ПЦР» были у 93 пациентов (30,1%) [32].

Означает ли это, что ПЦР выявляет большее количество случаев сепсиса, чем гемокультуры? Похоже, это происходит не всегда. Так, например, 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 неонатальный сепсис 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 антибиотикотерапии превышает частоту неонатального сепсиса с положительными гемокультурами. Анализ наблюдательных исследований показал, что: 1) у бессимптомных новорожденных подтвержденные инфекции были документированы в 2,3% случаев, а антибиотикотерапии подвергались 38,2% детей; 2) у критически больных новорожденных инфекции были подтверждены у 10,4% детей, а антибиотикотерапия назначалась в 74,8% случаев [33].

В целом полагается, что большое количество новорожденных, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, находящихся в ОИТН с диагнозом сепсис, имеют клинические синдромы, не связанные с положительными гемокультурами. Несмотря на это «почти все эпизоды неонатального ССВО полагаются имеющими инфекционную этиологию. Результатов такой «презюмции 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: энтеровирус, вирус герпеса; цитомегаловирус, вирус гриппа; аденовирус; вирус парагриппа;
- токсоплазмоз;
- фунгемия;
- менингиты;
- сердечно-легочные патологии;
- неврологические и желудочно-кишечные патологии;
- метаболические и аутовоспалительные патологии [18].

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

Существенно, что эффективность терапии детей, имеющих т.н. «синдром сепсиса с отрицательными культурами» и терапии детей с положительными гемокультурами весьма сходны [18]. Еще в относительно раннем исследовании 1993 – 2001 гг. 6093 новорожденных с массой тела 401 – 1000 г в было установлено, что терапия неонатального сепсиса как с положительными, так и с отрицательными гемокультурами дает сходные результаты. Однако у новорожденных с положительными гемокультурами чаще встречались серьезные осложнения по сравнению с новорожденными, у которых гемокультуры были отрицательными, а именно: неблагоприятные исходы неврологического (нервно-психического) развития, детский церебральный паралич, отношение рисков (ОР) 1,4–1,7; низкие значения индекса психического развития по шкале развития младенцев Бейли (вторая версия), ОР 1,3–1,6; низкий индекс психомоторного развития, ОР 1,5–2,4; нарушения зрения, ОР 1,3–2,2 [19].

СЕПСИС БЕЗ 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 до 2013 г. Взрослые пациенты с инфекцией и органной недостаточностью были разделены на группы: первая группа – «ССВО-положительный тяжелый сепсис» и вторая группа – «ССВО-отрицательный тяжелый сепсис».

Из 1171797 пациентов 109633 лиц имели инфекцию и органную недостаточность. Из них 93385 пациентов (87,9%) имели «ССВО-положительный тяжелый сепсис» и 13278 (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 2296 пациентов) до 18,3% (2037 из 11119); в «ССВО-отрицательной группе» – от 27,7% (100 из 361) до 9,3% (112 из 1315). Более того, эти закономерности сохранились после поправок на исходные клинические характеристики. Авторы полагают, что «один из восьми пациентов с тяжелым сепсисом (12,5%) 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 плавный градиент 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 фено-типами» [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 – пресепсин (ПСП).

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

С-реактивный белок – один из центральных компонентов острой фазы воспаления. При развитии воспалений различной этиологии повышенный ИЛ-6 и другие провоспалительные цитокины стимулируют синтез СРБ в печени (пик концентрации которого достигается через 48 ч), что сопровождается активацией системы комплемента, повышением фагоцитоза, активацией макрофагов и моноцитов, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [36]. Принципиально, что повышение уровней широко применяемых для диагностики воспалений белков ОФ воспаления происходят 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 неонатального сепсиса 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]:
у доношенных новорожденных:

- после рождения – 0,1 (0,01–0,65);
- через 4 ч – 1,5 (0,2–10,0);
- через 56 – 70 ч – 1,9 (0,3–13,0);
- через 96 ч – 1,4 (0,2–9,0)

у недоношенных новорожденных:

- после рождения – 0,1 (0,01–0,64);
- через 24 – 36 ч – 1,7 (0,3–11,0);
- через 90 ч – 0,7 (0,1–4,7);
- через 120 ч – 4,9 (0,7–32,0) [38].

Таким образом, у новорожденных значения нормальных референтных уровней СРБ имеют весьма широкий диапазон и зависят от гестационного возраста 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 неонатального сепсиса 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 неонатального сепсиса можно в какой-то степени избежать за счет серийных измерений течение 24–48 ч после начала воспаления, что повышает чувствительность до 74–98% и специфичность до 71–94% и применяется для мониторинга антибиотикотерапии. Действительно, наилучшие предиктивные характеристики по отношению к развитию неонатального сепсиса имеет динамика серийных измерений СРБ в интервале от 24 до 48 ч после начала подозреваемой инфекции. Два нормальных результата измерения уровня СРБ (в период от 8 до 24 ч после рождения и еще один через 24 ч) имеют отрицательное предиктивное значение, составляющее 99,7% [42, 42].

СРБ у новорожденных с экстремально низкой массой тела. В специальном исследовании наблюдались 483 новорожденных с подозреваемым (36%) и установленным (64%) сепсисом. Из них 35,3% были доношенными и 12,7% с экстремально низкой массой тела. Средний гестационный возраст у всех детей составлял $32,99 \pm 4,7$ недель, а средняя масса тела – 2050 ± 937 г. Пиковые значения СРБ (мг/л) у недоношенных детей с 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 тела 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 повыше-

ние СРБ происходило на 24 ч позже, чем у доношенных детей. При ЭНМТ пиковые значения СРБ достигались через 48 ч, а у доношенных – через 24 ч. Наиболее высокими уровни СРБ у всех новорожденных были при грамотрицательных инфекциях, но не при грамположительных, и они 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 сепсиса и для решений о назначении или отмене антибиотикотерапии?

Для ответа на этот вопрос в специальном исследовании 986 новорожденных с сепсисом, подтвержденным гемокультурами, были разделены на три группы согласно уровням СРБ: низкий (≤ 10 мг/л), промежуточный (11–100 мг/л) и высокий СРБ (> 100 мг/л). Из них 247 (25,1%) имели СРБ ≤ 10 мг/л при начале развития клинического сепсиса. Пациенты с низким СРБ имели более низкие значения гестационного возраста, вес при рождении и более раннее обнаружение 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 новорожденных с сепсисом исходно имеет нормальный и низкий уровень СРБ (≤ 10 мг/мл), который связан с более низкой массой тела при рождении, с низким гестационным возрастом, 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 прокальцитонина для диагностики неонатального сепсиса имеет такие же ограничения, как и применение СРБ. Прокальцитонин, как и СРБ, повышается в первые три дня жизни по физиологическим причинам, не связанным с инфекциями.

Действительно, физиологическое постнатальное повышение СРБ и прокальцитонина было обнаружено уже в ранних исследованиях. Так, при наблюдении 197 новорожденных, поступивших с подозрением на неонатальный сепсис, у 46 детей была клинически подтверждена инфекция в кровотоке, но положительные гемокультуры были только у 9 (4,6%) пациентов. Пограничный уровень ПКТ $\geq 5,0$ нг/мл выявлял пациентов с положительными гемокультурами с чувствительностью 57% и специфич-

ностью 66%. При этом уровни прокальцитонина как у инфицированных, так и у неинфицированных детей имели тенденцию повышению в течение 24 ч после первого измерения и затем снижались [45].

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

При пограничном уровне прокальцитонина 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 прокальцитонин у неинфицированных новорожденных частично может объясняться синдромом респираторного дистресса или гемодинамической недостаточностью» [46].

Нормальная динамика уровней прокальцитонина (нг/мл):

у доношенных новорожденных:

- после рождения – 0,08 (0,01–0,55);
- через 24 ч – 2,9 (0,4–18,7);
- через 80 ч – 0,3 (0,04–1,8);
- через 96 ч – 0,6 (0,1–4,2);

у недоношенных новорожденных:

- после рождения – 0,07 (0,01–0,56);
- через 24 ч – 6,5 (0,9–48,4);
- через 5 дней – 0,10 (0,01–0,8) [38].

Таким образом, при диагностике раннего неонатального сепсиса следует использовать пограничные значения СРБ и прокальцитонина, соответствующие моменту взятия образца крови.

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

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

Ранний неонатальный сепсис. В специальном исследовании 134 новорожденных, 19 из которых имели ранний неонатальный сепсис, а 115 были неинфицированными, в течение 0–48 ч после рождения измеряли СРБ и прокальцитонин. Как оказалось, уровни СРБ и прокальцитонина в течение 48–96 ч повышались как у неинфицированных детей, так и у детей с сепсисом. При этом более сильным повышение было в септи-

ческой группе. В итоге, с учетом «неинфекционного» повышения СРБ и прокальцитонина в первые сутки после рождения для диагностики раннего неонатального сепсиса были предложены временные (характерные для момента взятия крови) пограничные уровни СРБ и прокальцитонина (Табл. 2).

Таблица 2. Диагностические уровни СРБ и ПКТ в зависимости от постнатального возраста [47].

Время измерения после рождения (часы)	для СРБ (мг/л)	для ПКТ (нг/мл)
0 ч	≥4, специфичность 83%	≥1, специфичность 95%
24 ч	≥10, специфичность 87%	≥100, специфичность 96%
48 ч	≥10, специфичность 84%	≥50, специфичность 100%

В относительно недавнем исследовании уровни СРБ и прокальцитонина измеряли в пуповинной крови у 46 новорожденных с ранним сепсисом и с документированной инфекцией и у 240 новорожденных без инфекций. Пограничный уровень прокальцитонина для выявления сепсиса составлял >1,22 нг/мл, чувствительность – 80,43%, специфичность – 71,6%, положительное предиктивное значение – 35,24%, отрицательное предиктивное значение – 95,03%. Пограничный уровень СРБ для выявления раннего сепсиса составлял >1,0 мг/л, чувствительность – 73,91%, специфичность – 77,92%, положительное предиктивное значение – 39,08%, отрицательное предиктивное значение – 93,97%.

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

- концентрации СРБ и прокальцитонина 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%, отрицательное предиктивное значение – 98,18% и AUC ROC – 0,973 [48].

В другом исследовании наблюдался 171 новорожденный, поступивший с подозрением на сепсис. После рождения уровни прокальцитонина составляли: в контрольной группе – 0,48 (0,07–3,48) нг/мл; у пациентов с ранним неонатальным сепсисом – 0,51 (0,09–2,86) нг/мл, т.е. они достоверно не различались. Через 24 ч уровни прокальцитонина составляли 1,72 (0,21–18,23) нг/мл в контрольной группе против 16,17 (0,17–100) нг/мл у септических пациентов. Для диагностики раннего сепсиса были приня-

ты следующие пограничные уровни прокальцитонина: при рождении – 0,59 нг/мл, чувствительность – 48,7%, специфичность – 68,6%; через 24 ч – 5,38 нг/мл, чувствительность – 83,3%, специфичность – 88,6% [49].

Поздний неонатальный сепсис. В специальном исследовании наблюдали 67 поступивших с подозрением на поздний неонатальный сепсис новорожденных с гестационным возрастом менее 37 недель, массой при рождении ≤ 1500 г, возрастом от 0 до 7 дней, без предшествующей антибиотикотерапии в течение 48 ч до измерения маркеров. Было показано, что средний уровень СРБ в группе с сепсисом составлял 40,4 мг/л против 9,6 мг/л в группе без сепсиса, при этом в контрольной группе уровень СРБ составлял 8 мг/л. При пограничном уровне СРБ в 8 мг/л чувствительность для выявления сепсиса составляла 72%, а специфичность – 93%.

Средние уровни прокальцитонина у септических новорожденных составляли 5,41 нг/мл против 0,43 нг/мл в группе без сепсиса и 0,32 нг/мл в контрольной группе. При пограничном уровне 0,5 нг/мл чувствительность прокальцитонина составляла 97%, специфичность – 80%. После начала антибиотикотерапии уровни прокальцитонина снижались через 24–48 ч и затем в течение 5 дней, однако уровни СРБ оставались высокими в течение 24–48 ч после начала антибиотикотерапии и только потом снижались в течение 5 дней [50].

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ДИАГНОСТИКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО НОЗОКОМИАЛЬНОГО СЕПСИСА

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

Уровни СРБ (мг/л, медиана) составляли при первом измерении 19 при сепсисе против 12 в контроле.

Для выявления нозокомиального сепсиса пограничный уровень прокальцитонина в 2,3 нг/мл и уровень СРБ в 30 мг/л имели высокую специфичность и высокие положительные предиктивные значения (прокальцитонин – 97% и 91% соответственно, СРБ – 96% и 87% соответственно), но низкую чувствительность (прокальцитонин – 48%, СРБ – 41%). Авторы полагают, что уровни прокальцитонина выше 2,3 нг/мл или СРБ выше 30 мг/л свидетельствуют о высокой вероятности нозокомиального сепсиса и что при этом антибиотикотерапии должна продолжаться, даже если гемокультуры отрицательные [51].

В недавнем исследовании наблюдались 762 новорожденных, поступивших в ОИТН, среди них 205 с очень низким весом (новорожденные с ранним сепсисом не наблюдались). У новорожденных только с клинически установленным сепсисом уровни прокальцитонина (нг/мл, медиана) составляли 3,58 против 0,49 у новорожденных без сепсиса, а при подтвержденном гемокультурами сепсисе – 10,83 против 2,73 при сепсисе с отрицательными гемокультурами. У новорожденных с массой тела более 1500 г уровни прокальцитонина $\leq 2,4$ нг/мл были связаны с низкой вероятностью сепсиса. В целом, у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела пограничный уровень прокальцитонина выше 2,4 нг/мл указывал на необходимость эмпирического назначения антибиотиков [52].

ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ДИАГНОСТИКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗОВ

Исследований надежности прокальцитонина для диагностики неонатального сепсиса проведено достаточно много. Мета-анализ результатов 22 исследований показал умеренную диагностическую эффективность прокальцитонина для выявления раннего и позднего сепсиса. Результаты 13 исследований показали, что для выявления подтвержденного гемокультурами или подозреваемого раннего сепсиса измерение прокальцитонина имеет чувствительность 70–80% и специфичность 75–97%. Согласно результатам 8 исследований, для выявления позднего неонатального сепсиса, подтвержденного гемокультурами, измерение прокальцитонина имеет чувствительность 74% и специфичность 82%. Авторы заключили, что «применение прокальцитонина как маркера неонатального сепсиса показало его умеренную точность вне зависимости от различных диагностических критериев сепсиса и времени измерения» [53].

Другой мета-анализ результатов 16 исследований, включавших 1959 новорожденных, показал следующие диагностические значения для прокальцитонина:

- для диагностики неонатального сепсиса (в целом) чувствительность составляла 81% (74–87%), специфичность – 79% (69–87%);
- для диагностики раннего сепсиса (6 исследований, 780 новорожденных) чувствительность – 76% (68–82%);
- для диагностики позднего сепсиса (5 исследований, 535 новорожденных) чувствительность – 90% (73–97%), специфичность – 90% (73–97%).

Авторы отмечают, что «исходя из значительной статистической гетерогенности и отсутствия общепринятого определения неонатального сепсиса, 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 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Японии. Ключевую роль в образовании пресепсина 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 нею воспалительный процесс (см. обзоры [55-60], текущую информацию о пресепсине можно найти в Интернете на сайте www.presepsintest.ru).

При попадании в кровоток 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 пресепсин повышается через 1 час после появления в крови инфицирующих агентов, т.е. раньше, чем СРБ и прокальцитонин.

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

Диагностические уровни пресепсина для взрослых пациентов (пг/мл):

Сепсис исключен	– до 300
Системная инфекция возможна	– 300–500

Умеренный риск сепсиса (и тяжелого сепсиса) – 500–1000
 Высокий риск сепсиса, септического шока – более 1000

Сепсис при остром повреждении почек. При ОПП и отсутствии сепсиса уровни пресепсина повышаются из-за снижения его клиренса. Для пациентов с ОПП септические диагностические уровни пресепсина примерно в два раза выше, чем для септических пациентов без ОПП.

Диагностические уровни пресепсина для педиатрических пациентов

Норма: от 2 мес. – 17 лет 79–110
 Септические педиатрические пациенты > 200 пг/мл [55–60].

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА
 ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ**

В первом исследовании, направленном на определение референтных уровней пресепсина, наблюдались 26 новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель, которые в первый день после рождения поступили в ОИТН с различными тяжелыми заболеваниями, но без сепсиса. Средний уровень пресепсина (пг/мл) составлял – 643,1, стандартное отклонение – 303,8 нг/л, медиана – 578 нг/л. Связи между гестационным возрастом и уровнями пресепсина не было обнаружено. Авторы заключили, что «указанные концентрации пресепсина целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель» [61].

В дальнейшем, в специальном исследовании наблюдались 188 поступивших в ОИТН новорожденных; из них 124 были с сепсисом, а 64 – без инфекции. В течение первых трех дней измерялись уровни СРБ, прокальцитонина и пресепсина.

Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые три дня составляли: для пресепсина – 4781 пг/мл; для прокальцитонина – 0,5 нг/мл и для СРБ – 10 мг/л, при этом наиболее высокие значения AUC ROC в первый день были у пресепсина (Табл. 3).

Таблица 3. Значения AUC ROC для ранней диагностики неонатального сепсиса [62].

Время исследования	AUC ROC для пресепсина	AUC ROC для прокальцитонина	AUC ROC для СРБ
в первый день	0,97	0,90	0,68
во второй день	0,98	0,92	0,75
на третий день	0,98	0,93	0,77

Авторы пришли к заключению, что уже «в первый день поступления пресепсин показал себя как более ранний, более чувствительный и более специфический маркер неонатального сепсиса, чем прокальцитонин и СРБ. В целом, чувствительный и специфический маркер сепсиса прокальцитонин повышается на поздних стадиях инфекции; а поздний и неспецифический маркер неонатального сепсиса СРБ не способен дифференцировать бактериальную инфекцию от ССВО» [62].

В недавнем исследовании наблюдали поступивших в ОИТН с подозрением на сепсис 40 новорожденных с гестационным возрастом $37,5 \pm 1,23$ недель и массой тела при рождении $2518,0 \pm 532,41$ г.

Средние уровни пресепсина (пг/мл) составляли:

- в контрольной группе (n=15) – 549,60;
- у всех пациентов (n=40) – 1176,20;
- у пациентов с положительными гемокультурами (n=23) и установленным неонатальным сепсисом – 1453,78;
- у пациентов отрицательными гемокультурами (n=17) и вероятным сепсисом – 800,64;
- при раннем неонатальном сепсисе (n=17) – 1109,76;
- при позднем неонатальном сепсисе (n=23) – 1225,30.

Для диагностики раннего и позднего неонатального сепсиса пограничный уровень пресепсина составлял 875 пг/мл, при чувствительности 95,7% и специфичности 87,5%. При этом уровни пресепсина не зависели ни от способа родоразрешения, ни от того, являлся ли сепсис ранним или поздним. Авторы заключили, что «пресепсин – новый биомаркер с высокой чувствительностью и хорошей специфичностью, пригодный для ранней диагностики неонатального сепсиса» [63].

Аналогичные данные были получены в относительно раннем наблюдении 45 новорожденных. В группу 1 включили 27 детей с ранним сепсисом, их гестационный возраст составлял $35,2 \pm 3,35$ недель, а вес при рождении – 2270 ± 801 (1200–3700) г. В группу 2 входили 18 новорожденных без установленных инфекций, но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции; их гестационный возраст был $38,8 \pm 1,46$ (36–41) недель, вес при рождении – 3340 ± 349 (2800–3960) г. Средние уровни пресепсина (пг/мл) при сепсисе составляли 1772 ± 1009 (448–4150) и не зависели ни от гестационного возраста, ни от веса при рождении. У детей без инфекций уровни пресепсина составляли 556 ± 158 пг/мл. Авторы заключили, что «измерение пресепсина в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики раннего неонатального сепсиса» [64].

В специальном исследовании [65] наблюдались 28 новорожденных с поздним неонатальным сепсисом (гестационный возраст – $37,6 \pm 1,7$ недель, вес при рождении – 3242 ± 269 г), из них 16 (57%) детей имели положительные гемокультуры. В контрольную группу включили 34 здоровых

новорожденных (гестационный возраст – $38,3 \pm 1,3$ недели, вес при рождении 3198 ± 235 г).

Уровни маркеров составляли:

- пресепсин (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 антибиотикотерапии уровень пресепсина 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 $17,2 \pm 3,24$.

Таблица 4. Диагностические характеристики пресепсина и СРБ для выявления раннего неонатального сепсиса [65].

Маркер	Пограничный уровень	AUC ROC	Чувствительность	Специфичность	ОПП	ППП
Пресепсин	672 пг/мл	0,95	97%	98%	92%	96%
СРБ	8,12 мг/л	0,67	58%	92%	72%	84%

Авторы заключили, что «пресепсин – это перспективный биомаркер для ранней диагностики раннего неонатального сепсиса с чувствительностью и специфичностью, превышающими таковые у СРБ» [65].

Сходные данные были получены, когда наблюдали поступивших в ОИТН 49 новорожденных с установленным или подозреваемым сепсисом. В контрольную группу вошел 21 здоровый новорожденный.

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

У пациентов с положительными ($n=31$) и отрицательными ($n=14$) гемокультурами уровни пресепсина (пг/мл) составляли 2879 и 2624 соответственно; уровни СРБ (мг/л) – 10,0 и 6,0 мг/л соответственно. При этом, уровни пресепсина при раннем сепсисе ($n=28$) составляли 2489 пг/мл, а при позднем ($n=21$) – 3647 пг/мл; уровни СРБ – 6,0 и 10,0 мг/л соответственно.

В целом, для диагностики неонатального сепсиса диагностические характеристики пресепсина при пограничном уровне 1807,5 пг/мл имели чувствительность 85,2%, специфичность 72,2%, AUC ROC 0,784 и превышали таковые для пограничного уровня СРБ в 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 [67]. Медианный гестационный возраст пациентов был $36,2 \pm 3,3$ (29–41) недель, масса при рождении – 2495 ± 830 г. У всех детей с сепсисом были положительные гемокультуры (у 33 – грамположительные, у 6 – грамотрицательные); признаки воспаления присутствовали, по крайней мере, в двух органах;

в основном это были пневмония, гнойный менингит, инфекции мочевого тракта, метаболический ацидоз, гипрегликемия, тромбоцитопения, анемия, гипербилирубинемия и повышенные уровни СРБ, прокальцитонина и Д-димера.

Таблица 5. Диагностические уровни пресепсина для выявления неонатального сепсиса и локальных инфекций [67].

Диагноз	Количество (n) детей	Средние уровни пресепсина (пг/мл)
Ранний неонатальный сепсис	19	1389,5±861,9; (294–4150)
Поздний неонатальный сепсис	22	
Локальные инфекции без бактериемии	37	717,3±382,2, (209–1939)
Без инфекций, но с признаками ССВО и с перинатальными факторами риска	16	530,0±180,3, (269–953)
Контрольная группа	30 (доношенные)	391,3±83,6 (194 – 579)

При этом уровни пресепсина не зависели от пола, гестационного возраста, асфиксии и способа родоразрешения.

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

Был предложен пограничный уровень пресепсина для диагностики неонатального сепсиса в 1066 пг/мл со специфичностью 89,2% и чувствительностью 63,4%. Авторы полагают, что «пресепсин может использоваться как высокоспецифичный биомаркер для ранней диагностики раннего и позднего неонатального сепсиса, а также тяжелых локальных инфекций» [67].

В другом более масштабном исследовании [68] наблюдали новорожденных, которые были разделены на три группы: группа 1 – контрольная, группы 2 и 3 - новорожденные, поступившие в ОИТН.

Группа 1. 478 здоровых доношенных новорожденных, гестационный возраст – 38,9 недель, вес при рождении – 3211±417,6 г, средний уровень пресепсина (пг/мл) – 650,17 пг/мл, стандартное отклонение (СО) – 258,18. Уровни пресепсина не зависели от гестационного возраста, пола, способа родоразрешения, наличия материнской лихорадки, уровня СРБ.

Группа 2. 160 недоношенных новорожденных без клинических признаков сепсиса, гестационный возраст – 33,9±2,5 недель, вес при

рождении – $2052,2 \pm 594,8$ г. Уровни пресепсина составляли в среднем $722,32$ пг/мл, СО – $339,39$, независимо от гестационного возраста.

Группа 3. 42 доношенных и недоношенных новорожденных, поступивших с клиническими признаками сепсиса, гестационный возраст – $32,4 \pm 5,9$ недель, вес при рождении – 1811 ± 1204 г, получали антибиотики.

Уровни пресепсина и СРБ измеряли при поступлении (Т0) и затем каждые 12 ч в течение следующих 48 ч (Т1, Т2, Т3, Т4) и по окончании антибиотикотерапии (Т5). Образцы на гемокультуры отбирались при поступлении (Т0). 14 детей (33,3%) имели положительные гемокультуры, 26 детей (61,9%) – отрицательные, у двух детей анализ гемокультур проведен не был.

Уровень пресепсина у детей с сепсисом при поступлении (Т0) составлял $1243,05$ пг/мл (СО – 653).

При сепсисе пиковые значения пресепсина наблюдались в день поступления (Т0), пиковые значения СРБ – на второй день (Т2).

При эффективной антибиотикотерапии имело место снижение пресепсина до $754,41$ пг/мл (СО – $386,37$). Один ребенок умер, уровень пресепсина перед летальным исходом у него был 1888 пг/мл.

Дети с подтвержденным сепсисом по сравнению с детьми, имевшими только клинические признаки сепсиса, характеризовались меньшим гестационным возрастом ($31,5 \pm 5,7$ против $33,3 \pm 6,1$ недель) и более низкой массой при рождении ($1501,3 \pm 1039$ против $2064,2 \pm 1262,4$ г) [68].

Показательно недавнее исследование [69], в котором наблюдали 65 критически больных доношенных и недоношенных новорожденных, поступивших в ОНТН и которые были разделены на три группы.

Группа А. 25 детей с бактериальным ранним и поздним сепсисом, подтвержденными положительными гемокультурами (гестационный возраст – $35,0$ ($31,0$ – $41,0$) недель, вес при рождении – $2507,5$ (1295 – 3160) г), все получали антибиотики. Уровни пресепсина у них составляли 1000 (862 – 1212) пг/мл, СРБ – $21,1$ ($6,0$ – $55,9$) мг/л.

Группа В. 15 детей с небактериальным ССВО (гестационный возраст – $34,0$ ($28,8$ – $34,0$) недель, вес при рождении – 1550 (912 – 1960) г). Уровни пресепсина составляли 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 (гестационный возраст – $34,0$ ($29,0$ – $36,0$) недель, вес при рождении – 1750 (1027 – 3000) г). Уровни пресепсина – 453 (309 – 526) пг/мл, СРБ – $3,1$ ($1,0$ – $5,2$) мг/л.

Анализ показал, что пресепсин имеет более высокую точность для дискриминации детей с сепсисом от контрольной группы, нежели СРБ. Значения AUC ROC этих параметров составляли $0,995$ против $0,827$, соответственно. Пресепсин при пограничном уровне 540 пг/мл имел диагностическую чувствительность 100% и специфичность $81,2\%$.

Авторы особо подчеркивают, что «для выяснения того, как на уровни пресепсина 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 «пресепсин может быть внедрен в клиническую практику как диагностический инструмент для улучшения диагностики и терапии неонатального сепсиса и небактериального ССВО» [69].

ПРЕСЕПСИН ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Особую опасность представляет поздний неонатальный сепсис у недоношенных новорожденных. В предварительном исследовании [70] наблюдались 19 детей (гестационный возраст – $25,6 \pm 2,0$ недель, вес при рождении – 684 ± 215 г), из них 79% находились на искусственной вентиляции легких. Длительность пребывания в ОИТН – 54 ± 28 дней. Контрольная группа: новорожденные без инфекций (гестационный возраст – $28,8 \pm 2,0$ недель, вес при рождении – 1021 ± 233 г), 33% из них находились на искусственной вентиляции легких, пребывание в ОИТН – 35 ± 18 дней.

Уровни пресепсина (медиана) составляли:

- при поступлении: у пациентов с сепсисом – 1295 против 562 пг/мл в контроле;
- через 1 день эффективной антибиотикотерапии: пресепсин понизился до 1011 пг/мл (уровни прокальцитонина и СРБ не понижались).

Для диагностики позднего сепсиса у недоношенных новорожденных был предложен пограничный уровень пресепсина в 885 пг/мл с чувствительностью 94% (95% ДИ 74–100%) и специфичностью 100% (95% ДИ 84–100%), AUC ROC 0,972 [70].

В следующем исследовании [71] наблюдали 42 недоношенных новорожденных с поздним сепсисом (гестационный возраст – $28,4 \pm 2,6$ недель, вес при рождении около 1100 г). В контрольную группу включили 40 новорожденных без сепсиса (гестационный возраст – $28,9 \pm 2,8$ недель, вес при рождении около 1100 г).

Таблица 6. Диагностические уровни пресепсина для выявления позднего неонатального сепсиса [71].

Диагноз	Уровни пресепсина (пг/мл)
Поздний неонатальный сепсис	1024 (295–8202)
с грамотрицательной инфекцией	1200 (438–2228)
с грамположительной инфекцией	1100 (295–4785)
Без сепсиса	530 (190–782)

У выживших детей уровни пресепсина составляли в среднем 932 (295–8202), у не выживших – 1368 (826–5078) пг/мл.

При эффективной антибиотикотерапии уровни пресепсина (пг/мл) последовательно снижались от 1024 (295–8202) при поступлении до 717 (213–4200) на третий день и 442 (199–901) на седьмой.

Пограничный уровень пресепсина для диагностики позднего сепсиса у недоношенных новорожденных составлял 800,5 пг/мл с чувствительностью 67% и специфичностью 100% [71].

Показательными оказались и предварительные результаты отечественного исследования, в котором было проведено измерение пресепсина у 16 поступивших в ОРИТ новорожденных (гестационный возраст – 23–35 недель), 7 из которых имели экстремально низкий вес. Показано, что из всех 16 недоношенных детей 4 ребенка с экстремально низким весом и внутриутробной инфекцией имели уровни пресепсина от 911 до 6882 пг/мл, при этом у детей с уровнями пресепсина 3350 пг/мл и 6882 пг/мл наблюдался летальный исход. У недоношенных новорожденных с нормальным весом уровни пресепсина были в норме и составляли 397–492 пг/мл.

Авторы полагают, что эти результаты свидетельствуют о высоком риске повышения пресепсина у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела и подчеркивают, что целесообразность проведения скрининга с помощью пресепсина всех новорожденных с экстремально низким весом заслуживает самого тщательного изучения [72, 73].

Для более надежного определения референтных уровней пресепсина проводилось исследование, включавшее 684 новорожденных [74]. Пробы крови отбирались: у доношенных новорожденных на 3,6 день (СО – 0,6) после рождения; у недоношенных – на 3,9 день (СО – 0,8) после рождения (Табл. 7).

Таблица 7. Диагностические уровни пресепсина для выявления сепсиса у доношенных и недоношенных новорожденных [74].

Новорожденные	Средние уровни пресепсина (пг/мл)	Медианные уровни пресепсина (пг/мл)	Межквартильный диапазон (пг/мл)	5-ая процентиль (пг/мл)	95-ая процентиль (пг/мл)
Доношенные	649 (СО–257)	603,5; n=484 (70,8%)	466–791	315	1178
Недоношенные (ГВ 24 – 36 недель)	720 (СО–329)	620; n=200 (29,2%)	503–864	352	1370

Достоверной связи между уровнями пресепсина и гестационным и постнатальным возрастом, весом при рождении, нормальным или патологическим состоянием матери и другими клиническими переменными обнаружено не было. Отмечается, что большинство физиологических характеристик новорожденных, которые влияют на уровни СРБ и прокальцитонина, на уровни пресепсина влияния не оказывают. Авторы заключили: «пресепсин может быть эффективным маркером неонатального сепсиса» [74].

Весьма показательным исследованием эффективности пресепсина, прокальцитонина и СРБ для ранней диагностики раннего сепсиса у недоношенных новорожденных, опубликованное в 2017 г. [75]. Наблюдались 32 новорожденных с ранним неонатальным сепсисом (гестационный возраст – 34 недели, поступили в ОИТН через 6 ч после рождения). В контрольную группу включили 38 здоровых новорожденных. Измерение пресепсина, прокальцитонина и СРБ проводились в 0, 12 ч, 24 ч, и в 48 ч после поступления (Табл. 8).

Таблица 8. Диагностические уровни пресепсина, прокальцитонина и СРБ для выявления раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных через 12 и 24 ч после поступления в ОИТН [75].

Маркер	Пограничное значение	AUC ROC	Специфичность, %	Чувствительность, %
Через 12 часов				
СРБ	10,6 мг/л	0,75	61	90
Прокальцитонин	6,2 нг/мл	0,58	50	69
Пресепсин	653 пг/мл	0,92	88	94
Через 24 часа				
СРБ	18,6 мг/л	0,74	66	90
Прокальцитонин	9,9 нг/мл	0,83	83	81
Пресепсин	788 пг/мл	0,97	93	100

Таким образом, для диагностики раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных наивысшую эффективность имел пресепсин, который с чувствительностью 88% и специфичностью 94% выявлял сепсис через 12 ч после поступления (пограничный уровень – 653 пг/мл), и с чувствительностью 93% и специфичностью 100% – через 24 ч (пограничный уровень – 788 пг/мл) [75].

РЕФЕРЕНТНЫЕ УРОВНИ ПРЕСЕПСИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Здоровые новорожденные:	<600 пг/мл
Риск развития неонатального сепсиса:	600–800 пг/мл
Септические новорожденные:	>800 пг/мл [74–76].

ИЗМЕРЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА В ЛИКВОРЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Весьма принципиальными оказались результаты измерения пресепсина в спинномозговой жидкости (СМЖ) новорожденных [77]. Наблюдались новорожденные ($n = 25$, возраст 12 ± 7 суток), которым проводилась люмбальная пункция по показаниям со стороны центральной нервной системы (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции, для исключения менингита. В СМЖ исследовались количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводилось определение уровня пресепсина. 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 пресепсина (пг/мл) в СМЖ оказались следующими: медиана – 139,00, 5-я процентиль – 63,8; 95-я процентиль – 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 пресепсина ликвора. Значимых достоверных корреляционных связей выявлено не было.

У 3-х из 25 детей был диагностирован гнойный менингит.

Ребенок А: масса тела 3320 г, срок гестации 38 недель, возраст 5 дней, цитоз 1365 клеток в 1 мкл, 1250 нейтрофилов, пресепсин 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 8 дней, цитоз 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофила, пресепсин ликвора 717 пг/мл, в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок В: масса тела 3050 г, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, пресепсин 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 пресепсина в СМЖ у новорожденных детей с диагнозом гнойный менингит» [77].

Также весьма эффективным оказалось измерение пресепсина в ликворе для диагностики бактериальной инфекции при наружном вентрикулярном дренаже при менингите и бактериальном вентрикулите [78]. 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 18 новорожденных, у которых было 66 эпизодов бактериальных менингитов или вентрикулитов пресепсин измерялся в ликворе, полученном при наружном вентрикулярном дренаже. Клинически инфекция была установлена в 57 случаях (86%) подозреваемого менингита или вентрикулита. Асептический вентрикулит был зарегистрирован в 9 случаях (14%) 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 пресепсина значительно повышены у детей с клинически доказанным вентрикулитом по сравнению с детьми без менингита и вентрикулита.

Так, уровни пресепсина у критически больных с микробиологически подтвержденной инфекцией составляли $240,08 \pm 2407,56$. Даже в тех случаях, когда инфекция не подтверждалась микробиологически, пресепсин был повышен по сравнению со случаями подозреваемого асептического вентрикулита. В частности, при вентрикулите, менингите и асептическом вентрикулите уровни пресепсина (пг/мл) составляли: $1776,5 \pm 2179,2$ против $451,7 \pm 399,6$ соответственно; уровни СРБ (мг/л) – $85,16 \pm 124,37$ против $78,13 \pm 79,35$ и прокальцитонина (нг/мл) – $0,54 \pm 0,85$ против $0,52 \pm 0,32$.

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

Авторы полагают, что «измерение пресепсина и ПЦР-тестирование могут применяться в ежедневной клинической практике для улучшения диагноза этиологии менингита и вентрикулита и для более обоснованного назначения антибиотиков» [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество случаев сепсиса с отрицательными гемокультурами, в том числе и неонатального, имеет тенденцию к росту. При подозрении на неонатальный сепсис назначение антибиотиков в большинстве случаев (если не всегда) проводится ещё до получения результатов гемокультур. По этой причине применение биомаркеров для диагностики и мониторинга неонатального сепсиса становится все более актуальным.

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

У септических доношенных новорожденных, а также у септических недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела пограничные диагностические уровни пресепсина составляли выше 800 пг/мл.

Пресепсин как ранний маркер раннего и позднего неонатального сепсиса имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и прокальцитонин.

При мониторинге терапии сепсиса у новорожденных пресепсин отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем СРБ и прокальцитонин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):293-301.
2. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:S3-5.
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 NeonIN 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. Pammi M1, 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, BATTERY 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. 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-bedside 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, Hałasa 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-Rodrigues 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 консилиум». 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/e6c735cab2f557e9d37ee0ff10055fdd.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 marker in sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;450:97-103.
60. Erenler AK, Yardan 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 A.S. 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*, 2013 88, 5 , 392-397.
65. Motalib TA , Fatma A Khalaf , FA et al. Soluble CD14-subtype (Prepsin) and Hepcidin 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. Pugni 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., Ильтимирова Р.А, Диагностическое значение пресепсина у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Предварительные результаты. Лаборатория, 2015, 2,54. 2015.
73. Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры – проблемы и перспективы. Педиатрия, Педиатрия. 2017; 96 (1): 123–134.
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. Montaldo P, Rosso R, Sanantonio A et al. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2017; 81(2):329-334.
76. 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>
77. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М и др. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей // Лаборатория. 2014. № 2. С. 3.
78. Stubljar D, Kopitar AN, Grosej-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.

ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗАТОР PATHFAST

*Точное количественное определение пресепсина проводится
с помощью экспресс-анализатора PATHFAST.*

Время измерения – 15 мин.

Диагностическая панель

- Пресепсин
- Высокочувствительный тропонин I
- NTproBNP
- Д-димер
- Креатинкиназа МБ (по массе)
- Миоглобин
- Высокочувствительный С-реактивный белок
- ХГЧ



Принцип анализа и точность результатов

Полностью автоматизированный экспресс-анализатор, который сочетает передовые технологии иммунохемилюминесценции и магнитной сепарации Magtration®.

- Высокая воспроизводимость результатов
- Минимальный объем проб – не более 100 мкл
- Анализ проб цельной крови и плазмы
- Непрерывный 24-часовой режим работы
- 6 независимых каналов с произвольным доступом
- Параллельный анализ проб (6 точных количественных результатов за 15 минут)
- Картриджные реагенты
- Автоматическое распознавание реагентов по штрих-коду встроенным сканером
- Быстрота и надежность клинических решений
- Простота и безопасность
- Круглосуточная работа
- Подключение к лабораторным информационным системам

Дополнительная информация: www.diakonlab.ru

ИЗМЕРЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА. ПРОБОПОДГОТОВКА И ХРАНЕНИЕ ПРОБ

Использовать цельную кровь или плазму, собранные стандартной процедурой в пробирки, предпочтительно с ЭДТА или с гепарином. **Не использовать для анализа сыворотку крови.**

Пробы цельной крови должны быть проанализированы в течение 4 ч после взятия (в течение всего этого времени пробы должны храниться в прохладном месте).

Перед использованием пробы следует убедиться, что она не содержит фибриновых нитей и других нерастворимых частиц, в противном случае пробу необходимо осветлить центрифугированием или фильтрацией.

Непосредственно перед внесением пробы цельной крови в лунку на картридже следует аккуратно смешать кровь в пробирке (не использовать вихревой смеситель вортекс, так как энергичное перемешивание может привести к ложному повышению результата).

Немедленно после внесения пробы нужно загрузить картридж в прибор и начать тестирование.

Пробы плазмы можно хранить до 3 дней при +2 – +8°C и до 9 месяцев при –20°C или ниже. Если тестирование не предполагается проводить в течение 3 дней, плазму следует заморозить при –20°C или ниже. Размороженные пробы нельзя замораживать повторно.

Размороженные и хранившиеся более 12 ч пробы необходимо отцентрифугировать при 2500 – 3000 г в течение 10 мин перед тестированием.

Измерение в спинномозговой жидкости

Специальная пробоподготовка не нужна. После взятия образца СМЖ (для измерения необходимо 100 мкл), его можно хранить при – 20°C длительное время (до нескольких лет без размораживания), и после оттаивания при комнатной температуре проводить измерение.



Clima MC-15
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CA-800
Furuno Electric Co., Япония



Swelab Alfa Auto Sampler
Boule Medical A.B., Швеция



КоаТест-4
НПЦ Астра, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CoaLab 1000
Labor BioMedical Technologies (LABTec),
Германия



Quintus
Boule Medical A.B., Швеция



i-Smart 30 PRO
i-SENS, Южная Корея



Pathfast
LSI Medicine Corporation, Япония



FUS-100, H-800
Dirui Industrial Co., Китай



Реагенты биохимические
ДиаС и ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты
коагулологические ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты гематологические
Labex
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ

