

В.В. Вельков

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ГЕМОКУЛЬТУРЫ И БИОМАРКЕРЫ – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ*

АО «ДИАКОН», г. Пуццино, Московская область, РФ

Статья представляет собой обзор международных исследований, посвященный определению эффективности С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и нового маркера сепсиса – пресепсина (ПСР) для ранней диагностики и мониторинга неонатального сепсиса (НС). Приводятся данные о том, что гемокультуры не имеют необходимой чувствительности и специфичности для дискриминации между НС и неинфекционными критическими состояниями. Подчеркивается, что уровни СРБ и ПКТ у новорожденных повышаются не только при сепсисе, но и при состояниях, не связанных с инфекциями, и сильно зависят от гестационного возраста (ГВ), массы тела (МТ) при рождении и от раннего постнатального возраста. Подробное рассмотрение результатов исследований диагностической ценности ПСР позволяет заключить, что в отличие от СРБ и ПКТ уровни ПСР у новорожденных практически не зависят от ГВ, МТ при рождении, способа родоразрешения и раннего постнатального возраста. При этом ПСР как ранний маркер НС имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и ПКТ. Более того, измерение уровней ПСР в спинномозговой жидкости новорожденных позволяет диагностировать гнойный менингит. В целом, ПСР может быть рекомендован для ранней диагностики НС и для мониторинга его терапии.

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

Цит.: В.В. Вельков. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры – проблемы и перспективы. *Педиатрия*. 2017; 96 (1): 123–134.

V.V. Velkov

NEONATAL SEPSIS: HEMOCULTURES AND BIOMARKERS – PROBLEMS AND PROSPECTS*

«Diakon», Pushchino, Moscow region, Russia

The article reviews international researches on effectiveness of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and a new marker of sepsis – presepsin (PSP) for early diagnosis and monitoring of neonatal sepsis (NS). It provides data that hemocultures does not have the necessary sensitivity and specificity to discriminate between NS and noninfectious critical condition. It emphasizes that CRP and PCT levels in newborns increase not only in sepsis, but also in states not associated with infections, and highly depend on the gestational age (GA), body weight (BW) at birth and early postnatal age. PSP as an early NS marker has higher sensitivity and specificity values than CRP and PCT. Moreover, measurement of PSP levels in cerebrospinal fluid of newborns allows to diagnose purulent meningitis. In general, PSP can be recommended for early detection of NS and for its treatment monitoring.

Keywords: neonatal sepsis, hemocultures, biomarkers, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin.

Quote: V.V. Velkov. Neonatal sepsis: hemocultures and biomarkers – problems and prospects. *Pediatrics*. 2017; 96 (1): 123–134.

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

Контактная информация:

Вельков Василий Васильевич – к.м.н.,
ЗАО «ДИАКОН»
Адрес: Россия, 142290, г. Пуццино,
Московская обл., ул. Грузовая, 1А
Тел.: (495) 980-63-39, 980-63-38,
E-mail: vvv@diakonlab.ru
Статья поступила 24.03.16,
принята к печати 8.09.16.

Contact Information:

Velkov Vasily Vasilievich – Ph.D., «Diakon»
Address: Russia, 142290, Pushchino,
Moscow region, Gruzovaya str., 1A
Tel.: (495) 980-63-39, 980-63-38,
E-mail: vvv@diakonlab.ru
Received on Mar. 24, 2016,
submitted for publication on Sep. 8, 2016.

Неонатальный сепсис (НС) – это септический процесс, происходящий в течение первых 4 недель жизни у доношенных и у недоношенных новорожденных. В среднем, заболеваемость НС во всем мире составляет от 1 до 20 случаев на 1000 живорожденных и сильно зависит от конкретных социально-экономических условий, при этом смертность от НС может составлять от 13 до 70% [1].

Согласно относительно ранним исследованиям, проведенным в 1993–2002 гг. в США, частота НС у доношенных новорожденных в то время составляла в целом 0,1% [2]. Согласно общепринятой классификации НС бывает ранним (РНС) и поздним (ПНС).

РНС начинается развиваться в первые 6 ч после рождения и клинически манифестирует в первые 72 ч жизни. При этом в первые 24 ч диагностируется 85% случаев РНС, а в период от 24 до 48 ч – 5%, основная причина РНС – инфицированность матери [3].

Частота РНС: в Англии – 0,9 на 1000 новорожденных и 9 на 1000 новорожденных, поступивших в отделения неотложной терапии новорожденных (ОИТН) [4]. В США частота случаев РНС, подтвержденных гемокультурами, составляет 0,77–1,0 на 1000 [5].

В относительно раннем исследовании при наблюдении 119 130 новорожденных было обнаружено, что при поступлении в ОИТН частота РНС составляла 4,42 на 1000 новорожденных (0,42%) [6]. В более позднем исследовании РНС, подтвержденный гемокультурами, регистрировался у 1% новорожденных, поступивших в ОИТН и приводил к 16% всей неонатальной смертности и заболеваемости [7].

ПНС манифестирует после 72 ч жизни и, как правило, в 50% случаев является результатом нозокомиальных инфекций [8]. При исследовании, включавшем 119 130 новорожденных, было обнаружено, что частота ПНС составляла 6,3 на 1000 поступлений в ОИТН (0,63%) [6]. Согласно данным другого исследования, частота ПНС составляла 3 на 1000 рождений и 29 на 1000 новорожденных, поступивших в ОИТН [4].

НС при очень низкой массе тела при рождении (ОНМТ). В раннем исследовании у новорожденных, поступивших в ОИТН с ОНМТ (МТ при рождении 1000–1500 г) частота сепсиса составляла 11% [2]. В другом исследовании при наблюдении в течение 1997–2010 гг. 104 676 новорожденных с ОНМТ было обнаружено, что в течение первых 72 ч у 1032 (1%) детей развился РНС. Средний гестационный возраст (ГВ) при этом составлял 26,8 недель, без РНС – 28,3 недель. Смертность при РНС составила при положительных гемокультурах 25,9%, при отрицательных – 11,3% [9].

При наблюдении 6956 новорожденных с ОНМТ (МТ при рождении 401–1500 г), поступивших в течение 1998–2000 г., из 6215 детей, выживших в течение 72 ч, 1313 детей (21%)

имели один или более эпизодов ПНС, подтвержденного гемокультурами [10]. В более позднем исследовании при наблюдении в течение 1997–2010 гг. среди 104 676 новорожденных с ОНМТ ПНС был установлен у 14 628 детей (14%). Смертность при ПНС с положительными гемокультурами составила 15,1%, при отрицательных – 8,5%. Отношение рисков смерти при РНС составило 1,43, при ПНС – 1,35 [9].

Смертность от тяжелых инфекций при ОНМТ может составлять от 20 до 40% [11]. По другим данным, летальность у новорожденных с ОНМТ и ПНС в среднем составляла 18%, при грамтрицательном сепсисе – 36% [10]. Согласно недавнему исследованию, новорожденные с ОНМТ и перенесшие ПНС страдают от выраженной неврологической и бронхолегочной патологии (18–36%) [12].

НС при экстремально низкой массе тела (ЭНМТ). Согласно раннему исследованию, у новорожденных с ЭНМТ (МТ при рождении 500–1000 г) частота НС составляла 34,6% [2]. Весьма показателен недавний анализ проспективных регистров 4636 новорожденных с ЭНМТ (МТ при рождении 401–1500 г, ГВ 22–28 недель, наблюдение с 1993 по 2012 гг.) [13]. РНС имели 2% новорожденных, и эта частота за весь период наблюдений не изменилась, несмотря на широкое применение антибиотикотерапии (АБТ) матерей.

С 1993 по 2004 гг. частота ПНС не изменялась, однако с 2005 по 2012 гг. начала снижаться при любом ГВ. При ГВ 27 недель (медиана) частота ПНС снизилась с 37 до 27%, что сопровождалось снижением смертности. С 2005 по 2012 гг. частота ПНС снижалась: при ГВ 24 недели – с 54 до 40%; при ГВ 26 недель – с 37 до 27%; при ГВ 28 недель – с 20 до 8%.

С 2009 по 2012 гг. выживаемость при ЭНМТ повысилась: при ГВ 23 недели – с 27 до 33%; при ГВ 24 недели – с 63 до 65%; в меньшей степени повысилась при ГВ 25 и 27 недель; при этом изменений выживаемости при ГВ 22, 26 и 28 недель не наблюдалось.

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

Хотя сравнивать результаты различных исследований, касающиеся частоты РНС и ПНС у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, весьма затруднительно из-за гетерогенности исследованных когорт и различных диагностических критериев, в качестве предварительного вывода можно заключить, что при ОНМТ частота РНС может составлять 1%, а смертность – 25%, для ПНС – частота 14–20%, смертность – 15–40%; при ЭНМТ частота НС может составлять 35%, при этом частота РНС – 2%; частота ПНС – 25–50%, смертность – 20–50%.

Чем меньше ГВ и МТ при рождении, тем выше риск НС и его неблагоприятных исходов.

Гемокультуры в диагностике НС

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 число возбудителей в кровотоке ниже 4 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл, то образец в 0,5 мл не позволяет надежного выявления бактериемии [14, 15]. Для получения более или менее удовлетворительных результатов гемокультур необходимо минимум 0,5 мл крови. Это может быть весьма проблематичным, особенно для больных детей с ОНМТ и тем более с ЭНМТ. Более того, для выявления начальной бактериемии (<4 КОЕ на 1 мл) необходимы объемы, составляющие 1–2 мл [14]. Отметим, что в зависимости от ГВ и МТ у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ объем циркулирующей крови может составлять от 60 до >200 мл [16].

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

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

Предшествующая АБТ снижает надежность гемокультур. В ОИТН новорожденные весьма часто подвергаются АБТ, включая и случаи, когда они находятся во внутриутробном состоянии и АБТ подвергается мать. Все это, при наличии исходно низкого уровня бактериемии, может приводить к ложноотрицательным гемокультурам, поэтому применение АБТ до отбора образцов крови должна строго учитываться и приниматься во внимание при интерпретации [17].

Как быть, если у пациента ОИТН имеются признаки, характерные для сепсиса, а гемокультуры отрицательные? Какие «стерильные» патологии могут создавать видимость сепсиса?

Согласно данным National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network, частота клинических диагнозов НС, выставляемых при АБТ, превышает частоту бактериальных инфекций, подтверждаемых гемокультурами. Несмотря на то, что 50% новорожденных с ОНМТ в течение 5 дней и более получали антибиотики, только 1,9% из них имели инфекции, подтвержденные гемокультурами [2]. Действительно, при пребывании в ОИТН 65% новорожденных с ЭНМТ подвергаются инфекциям, при этом 39% таких инфекций диагностируются на основании только клинических признаков при отсутствии каких-либо положительных гемокультур [19]. В целом, «многие дети, находящиеся в ОИТН и считающиеся «септическими», имеют клинический

синдром, не связанный с положительными гемокультурами» [19].

Может быть, сепсис с отрицательными гемокультурами встречается преимущественно у новорожденных? Согласно текущему международному определению, «сепсис это системный вредоносный (deleterious) ответ организма на инфекцию, которая характеризуется как документированная или подозреваемая» [20]. Таким образом, отсутствие положительных гемокультур не является обязательным для исключения сепсиса. Согласно недавним публикациям, от 40 до 60% взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком имеют отрицательные гемокультуры [21]. В ранних исследованиях показано, что 49% пациентов, госпитализированных с сепсисом, имели отрицательные гемокультуры [22]. В целом, многоцентровые исследования показали, что доля случаев «взрослого» сепсиса с отрицательными гемокультурами составляет: в США – 28% [23]; в Испании – 35% [24]; во Франции – 38% [25]; в Канаде – 48% [26].

В странах Европы сепсис с отрицательными гемокультурами имели 40% взрослых пациентов [27]. Более того, специальное исследование показало, что 30% всех случаев инфекций в ОИТ характеризовались отрицательными гемокультурами [28].

Полагается, что причинами сепсиса с отрицательными гемокультурами могут быть: предшествующая АБТ; 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 [29]. 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 [30]. В недавнем наблюдении 245 пациентов с подозреваемым сепсисом оказалось, что у 45 (14,5%) индивидов были положительные гемокультуры, а «положительные ПЦР» были у 93 (30,1%) пациентов [31]. Означает ли это, что ПЦР выявляет большее количество случаев сепсиса, чем гемокультуры? В многоцентровом исследовании было показано, что из 70,3% пациентов с положительными гемокультурами только 21,4% имели положительный результат ПЦР [30].

НС 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, спинномозговой жидкости (СМЖ) или мочи манифестируют признаки и симптомы синдрома системного воспалительно-

го ответа (ССВО), относимые к бактериальной этиологии» [18].

Обзор исследований показал, что: 1) у бессимптомных новорожденных подтвержденные инфекции были документированы в 2,3% случаев, а АБТ подвергались 38,2% детей; 2) у критически больных новорожденных инфекции были подтверждены у 10,4% детей, а АБТ назначалась в 74,8% случаев [31]. В целом, полагают, что большое количество новорожденных, особенно с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся в ОИТН и характеризующихся как септические, имеют клинические синдромы, не связанные с положительными гемокультурами. Несмотря на это «почти все эпизоды неонатального синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) полагаются имеющими инфекционную этиологию. Результаты такой «презюмции виновности» может быть два: частое нецелесообразное и неуместное использование антибиотиков и некорректная постановка диагноза» [18].

Инфекционными причинами ССВО с отрицательными гемокультурами у недоношенных новорожденных могут быть: бактериальная инфекция микроорганизмом, требующим особых сред, или анаэробными микроорганизмами; вирусные инфекции: энтеровирусы, вирусы герпеса, цитомегаловирус, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы; токсоплазмоз; фунгемия; менингиты; кардиопульмонарная патология; неврологическая и желудочно-кишечная патология; метаболическая и аутовоспалительная патология [18].

Как уже говорилось, весьма часто (если не всегда) при подозрении на НС пациенты ОИТН получают антибиотики практически не зависимо от того, подтверждены ли эти подозрения гемокультурами. В недавнем исследовании оказалось, что исходы терапии детей, имеющих т.н. «синдром сепсиса с отрицательными культурами» (syndrome of culture negative sepsis), и детей с положительными гемокультурами весьма сходны. Более того, исходы у пациентов с сепсисом и отрицательными гемокультурами оказались практически такими же, как и у пациентов, у которых инфекций обнаружено не было [18].

Весьма показательным в этом отношении широкомасштабное исследование новорожденных с ЭНМТ, в котором с 1993 по 2001 гг. наблюдались 6093 ребенка с МТ 401–1000 г. Как оказалось, терапия НС как с положительными, так и с отрицательными гемокультурами дает сходные результаты. Однако у новорожденных с положительными гемокультурами более часто встречались серьезные осложнения по сравнению с новорожденными, у которых гемокультуры были отрицательными, а именно: неблагоприятные исходы неврологического (нервно-психического) развития; детский церебральный паралич, отношение рисков (ОШ) 1,4–1,7; низкие значения индекса психического развития по шкале развития младенцев Бейли (вторая вер-

сия), ОШ 1,3–1,6; низкий индекс психомоторного развития, ОШ 1,5–2,4; нарушения зрения, ОШ 1,3–2,2 [19].

Биомаркеры сепсиса

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

СРБ – один из центральных компонентов острой фазы (ОФ) воспаления. При развитии воспалений различной этиологии повышенный ИЛ6 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 [32]. 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 [33].

Применение СРБ для диагностики НС в первые 3 дня жизни имеет серьезные ограничения, связанные с его нормальным физиологическим повышением у новорожденных.

Нормальная динамика уровней СРБ (мг/л) у новорожденных [34]:

у доношенных новорожденных:

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

у недоношенных новорожденных:

- после рождения – 0,1 (0,01–0,64);
- 24–36 ч – 1,7 (0,3–11);
- через 90 ч – 0,7 (0,1–4,7);
- через 120 ч – 4,9 (0,7–32) [34].

Таким образом, у новорожденных значения нормальных референтных уровней СРБ зависят от ГВ и момента взятия пробы. Кроме этого, некоторые неинфекционные перинатальные и материнские состояния повышают СРБ без относительно к инфекции, что может быть связано с такими патологическими неинфекционными состояниями, как синдром аспирации мекония, травматические или ишемические повреждения тканей, гемолиз, гистологически подтвержденный хориоамнионит [35].

В целом, различные авторы рекомендуют для диагностики НС пограничные уровни СРБ в весьма широком диапазоне – от 0,2 до 95 мг/л, среднее значение – 1,7 мг/л, медиана – 10 мг/л, что соответствует чувствительности от 41 до 96% и специфичности от 72 до 100%. При вирусных инфекциях у новорожденных уровни СРБ обычно <5 мг/л [32].

Проблем с низкими чувствительностью и специфичностью СРБ для диагностики НС можно в какой-то степени избежать за счет серийных измерений в течение 24–48 ч после начала воспаления, что повышает чувствительность (до 74–98%) и специфичность (до 71–94%) и применяется для мониторинга АБТ. Действительно, наилучшие предиктивные характеристики по отношению к развитию НС имеет динамика серийных измерений СРБ в интервале от 24 до 48 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% [35].

СРБ у новорожденных с ЭНМТ. В специальном исследовании наблюдались 483 новорожденных с подозреваемым (36%) и установленным (64%) сепсисом, из них 35,3% были доношенными, 12,7% с ЭНМТ. Средний ГВ у всех детей составлял $32,99 \pm 4,7$ недель, а средняя МТ 2050 ± 937 г. Пиковые значения СРБ (мг/л) у детей с ЭНМТ и установленным сепсисом были сходны с таковыми для доношенных новорожденных и составляли $37,49 \pm 51,79$ (17,6; 0–189) и $32,79 \pm 45,6$ (15,1; 0–195) соответственно. Даже у септических новорожденных с МТ < 750 г уровни СРБ были сходны с таковыми у доношенных новорожденных и составляли $33,3 \pm 42,16$ (14,4; 0–167) и $32,79 \pm 45,6$ (15,1; 0–195) мг/л соответственно. Однако у новорожденных с ЭНМТ повышение СРБ происходило на 24 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 составляли $24,18 \pm 40,61$ (3,34; 0–195) и $52,09 \pm 50,54$ (40; 0–184) мг/л соответственно [36].

Можно ли применять информацию об уровнях СРБ для исключения НС и для решений о назначении или отмене АБТ? Для ответа на этот вопрос в специальном исследовании 986 новорожденных с сепсисом, подтвержденным гемокультурами, были разделены на 3 группы согласно уровням СРБ: низкий СРБ (≤ 10 мг/л), промежуточный (11–100 мг/л) и высокий (> 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 ГВ, МТ при рождении и более раннее обнаружение возбудителя в кровотоке. Наиболее распространенными патогенами были коагулазоотрицательный стафилококк (55,9%), грамотрицательные бациллы (19,0%), грибы (2,8%). Существенно, что в этой группе 29,1% детей получали неадекватные антибиотики, 13% прогрессировали к септическому шоку и 5,3% имели инфекционные осложнения. Смертность, связанная с сепсисом, в группе с низким СРБ составляла 4,9%, а в группе с высоким – 13,6%. Авторы заключили, что «значительная доля

детей с НС исходно имеет нормальный и низкий уровень СРБ (≤ 10 мг/мл), который связан с более низкой МТ при рождении, с низким ГВ и более ранним началом развития сепсиса и инфицированностью коагулазоотрицательным стафилококком». Подчеркивается, что «плазменные уровни СРБ нельзя использовать ни для исключения сепсиса, подтвержденного гемокультурами, ни для принятия решений об эмпирическом выборе антибиотиков» [37].

Прокальцитонин. Применение ПКТ для диагностики НС имеет такие же ограничения, как и применение СРБ. ПКТ также по физиологическим причинам, не связанным с инфекциями, повышается в первые 3 дня жизни.

Нормальная динамика уровней ПКТ (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 – 0,1 (0,01–0,8) [34].

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

Действительно, физиологическое постнатальное повышение СРБ и ПКТ было обнаружено уже в ранних исследованиях. Так, при наблюдении 197 новорожденных, поступивших с подозрением на НС, у 46 детей была клинически подтверждена инфекция в кровотоке, но положительные гемокультуры были только у 9 (4,6%) пациентов. Пограничный уровень ПКТ $\geq 5,0$ нг/мл выявлял пациентов с положительными гемокультурами с чувствительностью 57% и специфичностью 66%. При этом уровни ПКТ как у инфицированных, так и у неинфицированных детей имели тенденцию к повышению в течение 24 ч после первого измерения и затем снижались [38].

В другом исследовании наблюдались 150 новорожденных с ГВ 24–41 недели. У 19 детей на основании микробиологического тестирования крови или СМЖ или на основании характерных клинических симптомов была установлена инфекция. Уровни ПКТ сильно варьировали как в группе детей с инфекциями, так и в неинфицированной группе и составляли (медианные значения) 43 нг/мл (при инфекции) против 4,5 нг/мл у неинфицированных детей. При пограничном уровне 5 нг/мл чувствительность для выявления бактериальной инфекции составляла 84%, а специфичность, как отметили авторы, была «поразительно низкой» и составляла 50%. По мнению авторов, «высокий ПКТ у неинфицированных новорожденных частично может объясняться синдромом респираторного дистресса или гемодинамической недостаточностью» [38].

СРБ и ПКТ в диагностике РНС и ПНС.

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

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

для СРБ (мг/л):

- 0 ч – ≥ 4 , специфичность 83%;
- 24 ч – ≥ 10 , специфичность 87%;
- 48 ч – ≥ 10 , специфичность 84%;

для ПКТ (нг/мл):

- 0 ч – ≥ 1 , специфичность 95%;
- 24 ч – ≥ 100 , специфичность 96%;
- 48 ч – ≥ 50 , специфичность 100% [39].

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

Для повышения надежности диагноза был предложен комплексный алгоритм, включавший следующие показатели: концентрации СРБ и ПКТ в пуповинной крови, токолиз, статус питания новорожденного, показатели шкалы Апгар, количество эритроцитов в венозной крови. Данный алгоритм обеспечивал чувствительность 91,3% (83–99%) и специфичность 90% (86–94%), положительное предиктивное значение 63,64% и отрицательное предиктивное значение 98,18%, AUCROC 0,973 [40].

В другом исследовании наблюдался 171 новорожденный, поступивший с подозрением на сепсис. После рождения уровни ПКТ составляли: в контрольной группе – 0,48 (0,07–3,48) и 0,51 (0,09–2,86) нг/мл у пациентов с РНС и достоверно не различались. Через 24 ч уровни ПКТ составляли в контрольной группе 1,72 (0,21–18,23) против 16,17 (0,17–100) нг/мл у пациентов. Для диагностики РНС пограничные уровни ПКТ составляли: при рождении 0,59 нг/мл, чувствительность – 48,7%, специфичность

– 68,6%; через 24 ч – 5,38 нг/мл, чувствительность – 83,3%, специфичность – 88,6% [41].

В специальном исследовании наблюдали 67 новорожденных с ОНМТ, ГВ <37 недель, МТ при рождении ≤ 1500 г, возраст ≤ 7 дней, без АБТ в течение 48 ч до измерения маркеров, поступили с подозрением на ПНС. Показано, что средний уровень СРБ в группе с ПНС составлял 40,4 мг/л против 9,6 мг/л без сепсиса, в контрольной группе – 8 мг/л. При пограничном уровне СРБ 8 мг/л чувствительность для выявления сепсиса составляла 72%, а специфичность – 93%. Средние уровни ПКТ составляли 5,41 нг/мл против 0,43 нг/мл без сепсиса, в контрольной группе – 0,32 нг/мл. При пограничном уровне 0,5 нг/мл чувствительность ПКТ составляла 97%, специфичность – 80%. При проведении АБТ уровни ПКТ снижались через 24–48 ч после ее начала и затем в течение 5 дней. Однако уровни СРБ оставались высокими в течение 24–48 ч после начала АБТ и только потом снижались в течение 5 дней [42].

Уровни СРБ и ПКТ измеряли у 36 недоношенных новорожденных (ГВ 24–36 недель) при выявлении клинических симптомов сепсиса в течение 18,1 \pm 3,1 (4–66) дней. В группе с документированным сепсисом уровни ПКТ (медиана, нг/мл) составляли: при первом измерении – 2,7 (сепсис) против 0,5 (контроль), через 1–24 ч после выявления сепсиса – 4,6 против 0,6 соответственно, через 25–48 ч – 6,9 против 2 соответственно. Уровни СРБ (мг/л, медиана) составляли при первом измерении 19 (сепсис) против 12 (контроль).

Для выявления нозокомиального НС пограничный уровень ПКТ, составлявший 2,3 нг/мл, и уровень СРБ, составлявший 30 мг/л, имели высокую специфичность и высокие положительные предиктивные значения (ПКТ – 97 и 91% соответственно, СРБ – 96 и 87% соответственно), но низкую чувствительность (ПКТ – 48%, СРБ – 41%). Авторы полагают, что ПКТ $>2,3$ нг/мл или СРБ >30 мг/л свидетельствуют о высокой вероятности нозокомиального НС и что при этом АБТ должна продолжаться, даже если гемокультуры отрицательные [43].

В недавнем исследовании наблюдались 762 новорожденных, среди них 205 с ОНМТ, поступивших в ОИТН (новорожденные с РНС не наблюдались). У новорожденных только с клинически установленным сепсисом уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли 3,58 против 0,49 (без сепсиса), а при сепсисе, подтвержденном гемокультурами – 10,83 против 2,73 при сепсисе с отрицательными гемокультурами. У новорожденных с МТ >1500 г уровни ПКТ $\leq 2,4$ нг/мл были связаны с низкой вероятностью сепсиса. В целом, у недоношенных новорожденных с ОНМТ пограничный уровень ПКТ $>2,4$ нг/мл указывал на необходимость эмпирического назначения антибиотиков [44].

Исследований надежности ПКТ для диагностики НС проведено достаточно много. Мета-

анализ результатов 22 исследований показал умеренную диагностическую эффективность ПКТ для выявления РНС и ПНС. Результаты 13 исследований показали, что для выявления подтвержденного гемокультурами или подозреваемого РНС измерение ПКТ имеет чувствительность 70–80% и специфичность 75–97%. Согласно результатам 8 исследований для выявления ПНС, подтвержденного гемокультурами, измерение ПКТ имеет чувствительность 74% и специфичность 82%. Авторы заключили, что «применение ПКТ как маркера неонатального сепсиса показало его умеренную точность вне зависимости от различных диагностических критериев сепсиса и времени измерения ПКТ» [45].

Другой мета-анализ результатов 16 исследований, включавших 1959 новорожденных, показал следующее: для диагностики НС (РНС и ПНС в целом) чувствительность ПКТ составляла 81% (74–87%), специфичность – 79% (69–87%); для диагностики РНС (6 исследований, 780 новорожденных) чувствительность ПКТ – 76% (68–82%); для диагностики ПНС (5 исследований, 535 новорожденных) чувствительность ПКТ – 90% (73–97%), специфичность – 90% (73–97%). Авторы отмечают, что «исходя из значительной статистической гетерогенности и отсутствия общепринятого определения НС, к интерпретации результатов данного мета-анализа следует относиться с должной осмотрительностью» [46].

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, Япония. Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 с молекулярной массой 55 КДа. Рецептор mCD14 «узнает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс [47–52].

При попадании в кровоток бактерий и грибов 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 рецептор mCD14 в строго специфическом месте с образованием специфического белкового фрагмента с молекулярной массой 13 КДа, который выходит в кровоток. Этот фрагмент и получил название пресепсин [в международной литературе – Presepsin или (sCD14-ST)].

При развитии сепсиса ПСП повышается через 1 ч после появления в крови инфицирующих агентов, т.е. раньше, чем СРБ и ПКТ.

ПСП повышается при грамтрицательных,

грамположительных и грибковых инфекциях, но не повышается при вирусных. Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS. При мониторинге терапии сепсиса ПСП быстро (в течение часов) снижается или повышается и, в отличие от других маркеров, отражает реальную динамику сепсиса. ПСП также прогнозирует исходы и даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы. Уровни ПСП при поступлении прогнозируют течение сепсиса и развитие полиорганной недостаточности. При остром повреждении почек (ОПП) и отсутствии инфекций ПСП повышается до уровней, характерных для сепсиса, поэтому для пациентов с ОПП применяются более высокие пограничные уровни ПСП [47–52].

Диагностическое значение ПСП при НС. В первом исследовании, направленном на определение референтных уровней ПСП, наблюдались 26 новорожденных, ГВ 26–36 нед, которые в первый день после рождения поступили в ОИТН с различными тяжелыми заболеваниями, но без сепсиса. Средний уровень ПСП (пг/мл) составлял 643,1, стандартные отклонения – 303,8 нг/л, медиана – 578 нг/л. Связи между ГВ и уровнями ПСП не обнаружено. Авторы заключили, что «указанные концентрации ПСП целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель» [53].

В дальнейшем, в специальном исследовании наблюдались 188 новорожденных, поступивших в ОИТН; из них 124 были с НС, 64 – без НС. В течение первых 3 дней измерялись уровни СРБ, ПКТ и ПСП. Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые 3 дня составляли: для ПСП – 781 пг/мл; для ПКТ – 0,5 нг/мл и для СРБ – 10 мг/л. Существенно, что наиболее высокие значения AUCROC в первый день были у ПСП. В целом, значения AUCROC составляли:

- в 1-й день: ПСП – 0,97; ПКТ – 0,9; СРБ – 0,68;
- во 2-й день: ПСП – 0,98; ПКТ – 0,92; СРБ – 0,75;
- на 3-й день: ПСП – 0,98; ПКТ – 0,93 и СРБ – 0,77.

Авторы заключили, что уже «в первый день поступления ПСП – более ранний, более чувствительный и более специфический маркер НС, чем ПКТ и СРБ. В целом, ПКТ – чувствительный и специфический маркер сепсиса, повышается на поздних стадиях инфекции; СРБ – поздний и неспецифический маркер неонатального сепсиса, не способный дифференцировать бактериальную инфекцию от ССВО» [54].

В недавнем исследовании наблюдали 40 новорожденных, поступивших в ОИТН с подозрением на НС, ГВ – 37,5±1,23 нед, МТ при рождении 2518±532,41 г.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- в контрольной группе (n=15) – 549,6;
- у всех пациентов (n=40) – 1176,2;
- у пациентов с положительными гемокультурами (n=23), установленный НС – 1453,78;
- у пациентов с отрицательными гемокультурами (n=17); вероятный НС – 800,64;
- при РНС (n=17) – 1109,76;
- при ПНС (n=23) – 1225,3.

Для диагностики РНС и ПНС пограничный уровень ПСП составлял 875 пг/мл, чувствительность – 95,7%, специфичность – 87,5%. При этом уровни ПСП не зависели ни от способа родоразрешения, ни от того, являлся ли НС ранним или поздним. Авторы заключили, что «ПСП – новый биомаркер с высокой чувствительностью и хорошей специфичностью, пригодный для ранней диагностики НС» [55].

Аналогичные данные были получены в относительно раннем исследовании, когда наблюдали 45 новорожденных. Группа 1 – 27 детей с РНС, ГВ – 35,2±3,35 нед, МТ при рождении 2270±801 г (1200–3700 г); группа 2 – 18 новорожденных без установленных инфекций, но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции; ГВ – 38,8±1,46 нед (36–41 нед), МТ при рождении 3340±349 г (2800–3960 г). Средние уровни ПСП (пг/мл) составляли при НС – 1772±1009 (448–4150) и не зависели ни от ГВ, ни от МТ при рождении. Уровни ПСП у детей без инфекций составляли 556±158 пг/мл. Авторы заключили, что «измерение пресепсина в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики РНС» [56].

В специальном недавнем исследовании наблюдались 28 новорожденных с ПНС, ГВ – 37,6±1,7 нед, МТ при рождении – 3242±269 г, из них 16 (57%) детей с положительными гемокультурами, контрольная группа 34 здоровых новорожденных, ГВ – 38,3±1,3 нед, МТ при рождении 3198±235 г. Уровни маркеров составляли:

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

При эффективной АБТ ПСП снижался с 872,6±234 до 325,1±87,2 пг/мл, а СРБ – с 58,3±49,2 до 17,2±3,24 мг/л.

Диагностические характеристики для выявления РНС составляли:

- для ПСП пограничный уровень – 672 пг/мл; AUCROC – 0,95, чувствительность – 97%, специфичность – 98%, отрицательное предиктивное значение – 92%, положительное предиктивное значение – 96%;
- для СРБ пограничный уровень – 8,12 мг/л, AUCROC – 0,67, чувствительность – 58%, специфичность – 92%, отрицательное предиктивное значение – 72%, положительное предиктивное значение – 84%.

Авторы заключили, что «ПСП – это перспективный биомаркер для ранней диагностики РНС с чувствительностью и специфичностью, превышающими таковые у СРБ» [57].

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

Уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: в группе пациентов – 2879 (медиана), в контроле – 686; уровни СРБ (мг/л, медиана) составляли 6, в контроле – 0. У пациентов с положительными (n=31) и отрицательными (n=14) гемокультурами уровни ПСП (пг/мл) составляли 2879 и 2624 соответственно, уровни СРБ (мг/л) – 10 и 6 соответственно. Уровни ПСП составляли при РНС (n=28) 2489 пг/мл, при ПНС (n=21) 3647 пг/мл соответственно; уровни СРБ – 6 и 10 мг/л соответственно.

В целом, для диагностики НС диагностические характеристики пограничного уровня ПСП 1807,5 пг/мл имели чувствительность 85,2%, специфичность – 72,2%, AUCROC – 0,784 и превышали таковые для СРБ при пограничном уровне 2 мг/л, составлявшие 65,3%, 71,4% и 0,659 соответственно [58].

Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании 124 новорожденных, из которых 41 ребенок был с сепсисом, ГВ – 36,2±3,3 (29–41) нед, МТ при рождении 2495±830 г. У всех детей с НС были положительные гемокультуры, у 33 детей – 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, гипергликемия, тромбоцитопения, анемия, гипербилирубинемия и повышенные уровни СРБ, ПКТ и Д-димера.

При этом 19 детей имели РНС, 22 ребенка – ПНС; 37 детей – локальные инфекции без бактериемии; 16 детей – без инфекций, но с признаками ССВО и с перинатальными факторами риска; контрольная группа – 30 здоровых доношенных новорожденных.

Средние уровни ПСП (пг/мл) составляли при сепсисе 1389,5±861,9 (294–4150); при локальных инфекциях – 717,3±382,2 (209–1939); без инфекций, но с факторами риска – 530±180,3 (269–953); в контрольной группе – 391,3±83,6 (194–579). При этом уровни ПСП не зависели от пола, ГВ, асфиксии и способа родоразрешения.

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

Предложен пограничный уровень ПСП для диагностики НС – 1066 пг/мл, специфичность – 89,2%, чувствительность – 63,4%. Авторы полагают, что «ПСП может использоваться как высокоспецифичный биомаркер для ранней диагностики раннего и позднего НС и также для тяжелых локальных инфекций» [59].

В другом, более масштабном исследовании наблюдали новорожденных, которые были разделены 3 группы: группа 1 – контрольная, группы 2 и 3 – новорожденные, поступившие в ОИТН [60].

Группа 1 (n=487) – здоровые доношенные, ГВ – 38,9 нед, МТ при рождении – 3211±417,6 г, средний уровень ПСП – 650,17 пг/мл, стандартное отклонение (СО) – 258,18. Уровни ПСП не зависели от ГВ, пола, способа родоразрешения, наличия материнской лихорадки, уровня СРБ. Группа 2 (n=160) – недоношенные без клинических признаков сепсиса, ГВ – 33,9±2,5 нед, МТ при рождении 2052,2±594,8 г. Уровни ПСП составляли в среднем 722,32 пг/мл, СО – 339,39 и не зависели от ГВ. Группа 3 (n=42) – доношенные и недоношенные, поступили с клиническими признаками сепсиса, ГВ – 32,4±5,9 нед, МТ при рождении 1811±1204 г, получали АБТ.

Уровни ПСП и СРБ измеряли при поступлении (Т0) и затем каждые 12 ч в течение следующих 48 ч (Т1, Т2, Т3, Т4) и при окончании АБТ (Т5). Образцы на гемокультуры отбирались в Т0. 14 детей (33,3%) имели положительные гемокультуры, 26 детей (61,9%) – отрицательные, у 2 детей анализ гемокультур проведен не был.

ПСП при поступлении у детей с сепсисом составлял 1243,05 пг/мл (СО – 653). При сепсисе пиковые значения ПСП наблюдались в день поступления (день 0), пиковые значения СРБ – в день 2. При эффективной АБТ имело место снижение ПСП до 754,41 пг/мл (СО – 386,37). Один ребенок умер, ПСП перед летальным исходом составил 1888 пг/мл [60].

Показательно недавнее исследование, в котором наблюдали 65 критически больных доношенных и недоношенных новорожденных, поступивших в ОИТН и которые были разделены на 3 группы.

Группа А – 25 детей с бактериальными РНС и ПНС, подтвержденными положительными гемокультурами, ГВ – 35 (31–41) нед, МТ при рождении 2507,5 (1295–3160) г, получали АБТ. Уровни ПСП составляли 1000 (862–1212) пг/мл, СРБ – 21,1 (6–55,9) мг/л. Группа В – 15 детей с небактериальным ССВО, ГВ – 34 (28,8–34) нед, МТ при рождении – 1550 (912–1960) г, ПСП – 992 (737–1585) пг/мл, СРБ – 8 (4,8–16,7) мг/л. Группа С – 25 детей без клинических или бактериологических признаков системной или локальной инфекции, ГВ – 34 (29–36) нед, МТ при рождении 1750 (1027–3000) г, ПСП – 453 (309–526) пг/мл, СРБ – 3,1 (1–5,2) мг/л.

Анализ показал, что ПСП имеет более высокую точность для дискриминации детей с НС от контрольной группы, чем СРБ, значения AUCROC которых составляли 0,995 против 0,827 соответственно. ПСП при пограничном уровне 540 пг/мл для диагностики НС имел чувствительность 100% и специфичность 81,2%.

Авторы особо подчеркивают, что «для выяснения того, как на уровни ПСП влияют тяжелые неонатальные вирусные инфекции, нужны

специальные исследования, и что гемокультуры не отвечают требованиям «золотого» стандарта, так как могут давать значительное количество ложноотрицательных результатов, особенно у новорожденных, для которых доступны только малые объемы образцов крови». Авторы заключили, что «ПСП может быть внедрен в клиническую практику как диагностический инструмент для улучшения диагностики и терапии НС и небактериального ССВО» [61].

ПСП при диагностике ПНС у недоношенных новорожденных. Особую опасность представляет ПНС у недоношенных новорожденных. В предварительном исследовании наблюдались 19 детей (ГВ – 25,6±2 нед), МТ при рождении 684±215 г. Из них 79% находились на ИВЛ, длительность пребывания в ОИТН 54±28 дней. Контрольная группа – новорожденные без инфекций (ГВ – 28,8±2 нед), МТ при рождении – 1021±233 г, 33% находились на ИВЛ, пребывание в ОИТН – 35±18 дней.

Уровни ПСП (медиана) составляли при поступлении: с сепсисом – 1295 против 562 пг/мл в контроле; через 1 день: при сепсисе и эффективной АБТ ПСП понизился до 1011 пг/мл (уровни ПКТ и СРБ при АБТ через 1 день не понижались).

Для диагностики ПНС у недоношенных новорожденных предложен пограничный уровень ПСП – 885 пг/мл, чувствительность – 94% (95% ДИ 74–100%), специфичность – 100% (95% ДИ 84–100%), AUCROC 0,972 [62].

В следующем исследовании наблюдали 42 недоношенных новорожденных с ПНС, ГВ – 28,4±2,6 нед, МТ при рождении – 1100 г, контрольная группа 40 здоровых новорожденных, ГВ – 28,9±2,8 нед, МТ при рождении – 1100 г.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли при ПНС – 1024 (295–8202), без ПНС – 530 (190–782); при грамотрицательной инфекции – 1200 (438–2228); при грамположительной инфекции – 1100 (295–4785). У выживших детей уровни ПСП составляли 932 (295–8202), у невыживших – 1368 (826–5078).

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

- при поступлении – 1024 (295–8202),
- на 3-й день – 717 (213–4200);
- на 7-й день – 442 (199–901).

Пограничный уровень ПСП для диагностики ПНС у недоношенных новорожденных составлял 800,5 пг/мл, чувствительность – 67%, специфичность – 100% [63].

Показательными оказались и предварительные результаты отечественного исследования, в котором измерение ПСП было проведено у 16 новорожденных, поступивших в ОИТН, ГВ 23–35 нед, 7 новорожденных имели ЭНМТ [64]. Показано, что из всех 16 недоношенных детей 4 ребенка с ЭНМТ и внутриутробной инфекцией имели уровни ПСП от 911 до 6882 пг/мл, у детей с уровнями ПСП 3350 и 6882 пг/мл был леталь-

ный исход. У недоношенных новорожденных, не имевших ЭНМТ, уровни ПСП были в норме и составляли 397–492 пг/мл.

Полагается, что эти результаты свидетельствуют о высоком риске повышения ПСП у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и подчеркивают, что целесообразность проведения скрининга с помощью ПСП всех новорожденных с ЭНМТ заслуживает самого тщательного изучения [64, 65].

Для более надежного определения референтных уровней ПСП проводилось исследование, включавшее 684 новорожденных [66]. Пробы крови для определения ПСП отбирались: у доношенных новорожденных на 3-й, 6-й (СО – 0,6) день после рождения; у недоношенных на 3-й, 9-й (СО – 0,8) день после рождения.

Средние уровни ПСП (пг/мл) составляли у доношенных – 649 (СО – 257), у недоношенных – 720 (СО – 329). Медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли у 484 (70,8%) доношенных новорожденных 603,5 пг/мл, межквартильный диапазон – 466–791 пг/мл, 5-я и 95-я процентиля – 315 и 1178 пг/мл соответственно; а у 200 (29,2%) недоношенных новорожденных (ГВ 24–26 нед) – 620 пг/мл, межквартильный диапазон – 503–864 пг/мл, 5-я и 95-я процентиля – 352 и 1370 пг/мл соответственно. Достоверной связи между уровнями ПСП и ГВ, МТ при рождении, постнатальным возрастом, нормальным или патологическим статусом матери и другими клиническими переменными обнаружено не было. Отмечается, что большинство физиологических характеристик новорожденных, которые влияют на уровни СРБ и ПКТ, на уровни ПСП не влияли. Авторы заключили: «ПСП может быть эффективным маркером неонатального сепсиса» [66].

Таким образом, предварительные референтные уровни ПСП для диагностики НС следующие:

- здоровые новорожденные: <600 пг/мл;
- риск развития НС: 600–800 пг/мл;
- септические новорожденные: >800 пг/мл [67].

ПСП в ликворе новорожденных

Весьма принципиальными оказались результаты измерения ПСП в СМЖ новорожденных. Наблюдались новорожденные (n=25, возраст 12±7 сут), которым по показаниям со стороны ЦНС (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции с целью исключения менингита проводилась люмбальная пункция. В СМЖ исследовались количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводилось определение уровня ПСП. Обнаружено, что большинство детей (n=22) не имели лабораторных признаков менингита. Количество клеток в 1 мкл СМЖ у новорожденных данной группы зарегистрировано в пределах 9,76±4,3, из них 4,38±1,86 нейтрофилов в 1 мкл. Уровень общего белка ликвора также не превышал нормальных значений 0,73±0,33 г/л. Значения ПСП (пг/мл) в СМЖ оказались следующими: медиана – 139, 5-я百分иль – 63,8;

95-я百分иль – 268,75. Так как группа новорожденных была достаточно разнородной по МТ, ГВ и возрасту после рождения, было проведено изучение корреляции данных показателей с уровнем ПСП ликвора. Значимых достоверных корреляционных связей выявлено не было.

У 3 из 25 детей был диагностирован гнойный менингит.

Ребенок А.: МТ 3320 г, срок гестации 38 нед, возраст 5 дней, цитоз – 1365 клеток в 1 мкл, 1250 нейтрофилов, ПСП ликвора – 767 пг/мл, в крови – норма, в СМЖ обнаружены *St. pneumoniae sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок Б.: МТ 850 г, срок гестации 26 нед, возраст 8 дней, цитоз – 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофилов, ПСП ликвора – 717 пг/мл, в крови – норма, в СМЖ обнаружены *St. pneumoniae sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок В.: МТ 3050 г, гестационный возраст 35 нед, возраст 10 дней, цитоз – 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора – 649 пг/мл, в крови – норма, в СМЖ обнаружены *St. pneumoniae sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Авторы полагают, что «полученные результаты позволяют говорить о повышении уровня ПСП в СМЖ у новорожденных детей с диагнозом гнойный менингит» [68].

Также весьма эффективным оказалось изменение ПСП в ликворе для диагностики бактериальной инфекции при наружном вентрикулярном дренаже при менингите и бактериальном вентрикулите. Дети с временным наружным вентрикулярным дренажом подвержены нозокомиальным инфекциям. Диагностика бактериального менингита при этом весьма затруднена из-за возможной контаминации ликвора кровью и наличия асептического вентрикулита. В проспективном исследовании 18 новорожденных, у которых было 66 эпизодов бактериальных менингитов или вентрикулитов, ПСП измерялся в ликворе, полученном при наружном вентрикулярном дренаже. Клинически инфекция была установлена в 57 (86%) случаях подозреваемого менингита или вентрикулита. Асептический вентрикулит был зарегистрирован в 9 (14%) случаях подозреваемого менингита или вентрикулита. В микробиологических культурах СМЖ бактерии были выявлены в 17 образцах, с помощью ПЦР – в 37 образцах.

При этом было показано, что уровни ПСП значительно повышены у детей с клинически доказанным вентрикулитом по сравнению с детьми без менингита и вентрикулита. Так, уровни ПСП у критически больных с микробиологически подтвержденной инфекцией составляли 240,08±2407,56 пг/мл. Даже в тех случаях, когда инфекция не подтверждалась микробиологически, ПСП был повышен по сравнению со случаями подозреваемого асептического вентрикулита. В частности, при вентрикулите, менингите и асептическом вентрикулите уровни ПСП (пг/мл) составляли: 1776,5±2179,2 против 451,7±399,6; уровни СРБ (мг/л) – 85,16±124,37

против $78,13 \pm 79,35$ и ПКТ (нг/мл) – $0,54 \pm 0,85$ против $0,52 \pm 0,32$.

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

Авторы полагают, что «измерение ПСП и ПЦР-тестирование могут применяться в ежедневной клинической практике для улучшения диагноза этиологии менингита и вентрикулита и для более обоснованного назначения антибиотиков» [68].

Заключение

В отличие от СРБ и ПКТ референтные уровни

ПСП у новорожденных практически не зависят от УД, от МТ при рождении, способа родоразрешения и раннего постнатального возраста.

У септических доношенных новорожденных, а также у септических недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ пограничные диагностические уровни ПСП составляют >800 пг/мл. ПСП как ранний маркер РНС и ПНС имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и ПКТ. При мониторинге терапии НС ПСП отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем СРБ и ПКТ.

Конфликт интересов: автор сообщил об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6: S3–5.
2. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (4): 293–301.
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47.
4. Vergnano S, Menson E, Kinnea N, et al. Neonatal Infections in England: the Neon IN 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): 1052–1056.
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: 817–826.
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): 285–291.
11. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6 (Suppl. 3): S45–S49.
12. Pammi ML, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015; 13 (4): 487–504.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA.* 2015; 314 (10): 1039.
14. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J. Pediatr.* 1996; 129 (2): 275–278.
15. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr., Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 799–802.
16. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics.* 2007; 119 (5): 891–896.
17. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 381–385.
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. 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.
30. 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.
31. Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6 (Suppl. 3): S138–S145.
32. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–1812.
33. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth. Intensive Care.* 2009; 37 (2): 234–241.
34. Chiesa CL, 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; 412 (11–12): 1053–1059.
35. 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.
36. 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.
37. Lai MY, Tsai MH, Lee CW, et al. Characteristics of neonates with culture-proven blood stream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/l). *BMC. Infect. Dis.* 2015; 15 (1): 320.
38. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, et al. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet.* 1998; 351: 1211–1212.

39. Chiesa CL, Pellegrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate post-natal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin. Chem.* 2003; 49 (1): 60–68.
40. Kordek A, Halasa 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): 1143–1148.
41. 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): e854–858.
42. 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.
43. 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): 1571–1576.
44. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2012; 97 (5): F368–370.
45. 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): 723–733.
46. 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 (747): e62.
47. Вельков В.В. Пресепсин – ранний и высоко-специфичный маркер сепсиса: новые возможности. «Клинико-лабораторный консиллиум». Научно-практический журнал. 2014; 3 (50): 1–28. <http://presepsintest.ru/upload/iblock/e37/e37ba10ae2e6d98d53a57d7426c798ec.pdf>
48. 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/e6c735cab-2f557e9d37ee0ff10055fdd.pdf>
49. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.: Диакон, 2015: 1–118. <http://presepsintest.ru/upload/iblock/7f7/7f765767e500ce30ae2308771e1cf78.pdf>
50. 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>
51. 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.
52. 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.
53. Mussap M, Neto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25 (Suppl. 5): 51–53.
54. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers. Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. Philadelphia, July 15-17, 2013: 17.
55. Osman AS, Awadallah MA, EL-Mageed Tabl HA, et al. Presepsin as a Novel Diagnostic Marker in Neonatal Septicemia. *Egyptian. J. Med. Microbiol.* 2015; 24 (3): 21–26.
56. Kwiatkowska-Gruca M, et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodków. *Pediatrics Polska.* 2013; 88 (5): 392–397.
57. Motalib TA, Fatma A Khalaf FA, et al. Soluble CD14-subtype (Presepsin) and Hepcidin as Diagnostic and Prognostic markers in Early Onset Neonatal Sepsis. *Egyptian Journal of Medical Microbiology.* 2015; 24 (3): 45–52.
58. 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.
59. Malgorzata 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.
60. Pagni L, Pietrasanta C, Falbo F, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm newborns: Preliminary reference ranges and usefulness in the diagnosis of sepsis. *Early Human Development.* 2014; 90 (Suppl. 2): S64–S65.
61. Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451 (Pt. A): 65–70.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Вельков В.В. Пресепсин – новый биомаркер сепсиса: значение для педиатрии. Первые результаты отечественных исследований. *Педиатрия.* 2015; 94 (1): 132–136. <http://presepsintest.ru/upload/iblock/8e2/8e2e8acb57d950fe33a503d8f549c5cd.pdf>
66. Pagni L, Pietrasanta C, Milani S, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoSOne.* 2015; 10 (12): e0146020.
67. 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/e7c6516b7ec0c3a30fcc2a5a6679ccbf.pdf>
68. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М. и др. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей. *Лаборатория.* 2014; 2: 3.
69. Stubljar D, Kopitar AN, Groselj-Grenc M, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) for prediction of bacterial infection in cerebrospinal fluid samples from children with suspected bacterial meningitis or ventriculitis. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53 (4): 1239–1244.