

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 20.09.2021  
Принята к печати 10.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64

# Диагностическое значение пресепсина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей

Д.Р. Шарафутдинова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Балашова<sup>1</sup>, Ю.В. Сухова<sup>1</sup>, Ю.В. Кесслер<sup>1</sup>, А.Р. Киртбая<sup>1,2</sup>, А.Ю. Рынди́н<sup>1,2</sup>, Ю.М. Голубцова<sup>1,2</sup>, И.А. Шакин<sup>1</sup>, А.В. Соломонова<sup>3</sup>, Е.И. Артамкина<sup>2</sup>, Т.Ю. Иванец<sup>1</sup>, О.В. Ионов<sup>1,2</sup>, В.В. Зубков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Контактная информация:**  
Шарафутдинова Дяна Рашидовна, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4  
E-mail: dikarush@gmail.com

Выявление наиболее ранних диагностических маркеров течения инфекционного процесса у новорожденных является актуальной и приоритетной задачей в неонатологии. Цель исследования: оценить диагностическую значимость изменения уровня пресепсина (ПСП) как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей. С января 2020 г. по февраль 2021 г. было проведено проспективное исследование, в которое вошли 64 ребенка гестационного возраста от 24 до 40 недель. Данное исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Добровольное согласие на участие в исследовании подписано законными представителями пациентов. Дети были разделены на 2 группы: в основную группу ( $n = 30$ ) вошли новорожденные с течением врожденного инфекционного процесса, в группу контроля ( $n = 34$ ) – новорожденные без признаков течения инфекционного процесса. В основную группу были включены дети с врожденной пневмонией ( $n = 25$ ), инфекцией мочевыводящих путей ( $n = 3$ ), инфекцией, специфичной для перинатального периода, без очага ( $n = 2$ ). Группы детей были сопоставимы по гестационному возрасту и массе при рождении. Статистически значимых отличий в показателях С-реактивного белка, нейтрофилов, нейтрофильного индекса, лактата в 1-е и 3-и сутки жизни между группами установлено не было. Уровень ПСП в 1-е сутки жизни в основной группе детей был значимо выше, чем в группе контроля ( $p = 0,015$ ). Согласно нашему исследованию, при значении ПСП, равном или превышающем 481 пг/мл, прогнозировался высокий риск врожденного инфекционного процесса у новорожденных. Чувствительность и специфичность составили 91,0% и 60,0% соответственно. Была также установлена равнозначная информативность определения ПСП как в капиллярной, так и в венозной крови у новорожденных. ПСП снижается к 3-м суткам жизни на фоне проводимой антибактериальной терапии у детей с врожденным инфекционным процессом.

**Ключевые слова:** пресепсин, врожденная пневмония, новорожденный

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 56–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.09.2021  
Accepted 10.01.2022

## The diagnostic value of presepsin as a marker for congenital infections in newborns

D.R. Sharafutdinova<sup>1,2</sup>, E.N. Balashova<sup>1</sup>, Yu.V. Sukhova<sup>1</sup>, Yu.V. Kessler<sup>1</sup>, A.R. Kirtbaya<sup>1,2</sup>, A.Yu. Ryndin<sup>1,2</sup>, Yu.M. Golubtsova<sup>1,2</sup>, I.A. Shakin<sup>1</sup>, A.V. Solomonova<sup>3</sup>, E.I. Artamkina<sup>2</sup>, T.Yu. Ivanets<sup>1</sup>, O.V. Ionov<sup>1,2</sup>, V.V. Zubkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Correspondence:**  
Diyana R. Sharafutdinova, Cand. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Neonatology of the N.F. Filatov Clinical Institute for Children's Health, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University); anesthesiologist-intensivist at the A.G. Antonov Intensive Care Unit of the Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: Bolshaya Pirogovskaya St. 2 bldg. 4, Moscow 119435, Russia  
E-mail: dikarush@gmail.com

The identification of the earliest diagnostic markers for infections in newborns remains one of the priorities in neonatology. In our study, we aimed to assess the diagnostic value of presepsin (P-SEP) as a marker for congenital infections in newborn children. The study was prospective in design and took place from January 2020 to February 2021. We enrolled a total of 64 children with a gestational age of 24 to 40 weeks. The study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee (Minutes No.12 of 17 November 2016) and the Scientific Council (Minutes No.19 of 29 November 2016) of the V.I. Kulakov NMRC OGP of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Written voluntary consent to the patients' participation in the study was obtained from their legal representatives. The patients were divided into 2 groups: a group of interest consisting of newborn children with congenital infections ( $n = 30$ ), and a control group comprising newborns without signs of infection ( $n = 34$ ). The group of interest included children with congenital pneumonia ( $n = 25$ ), urinary tract infections ( $n = 3$ ), and infections specific to the perinatal period, without a focus of infection ( $n = 2$ ). Gestational age and birth weight were comparable between the groups. No statistically significant differences in CRP levels, neutrophil counts, immature-to-total neutrophil ratios and lactate concentrations on days 1 and 3 of life were found between the two groups. In the group of interest, P-SEP on day 1 of life was significantly higher than in the control group ( $p = 0.015$ ). Our findings suggested that P-SEP levels  $\geq 481$  pg/mL could predict a high risk of congenital infections in newborns. The sensitivity and specificity were 91.0% and 60.0% respectively. P-SEP levels determined in capillary blood were similar to those obtained from venous blood samples suggesting that either can be used for P-SEP measurement with equal success. P-SEP levels were shown to decrease by day 3 of life in the children with congenital infections who had been treated with antibiotics.

**Key words:** presepsin, congenital pneumonia, newborn

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 56–64.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64

**В**о всем мире врожденные инфекционные заболевания, в том числе и сепсис, являются основными причинами неонатальной заболеваемости и смертности и ежедневно уносят жизни более 1000 новорожденных [1].

Врожденные инфекционные заболевания развиваются в течение первых 72 ч после рождения [2]. Ранняя диагностика инфекционных заболеваний у новорожденных остается сложной задачей из-за неспецифических признаков и симптомов [3]. По этим причинам актуальной и приоритетной задачей в неонатологии является выявление наиболее ранних диагностических маркеров течения инфекционного процесса для дифференциальной диагностики с неинфекционными заболеваниями у новорожденных.

Традиционно стандартом диагностики бактериального сепсиса является выделение возбудителя из гемокультуры. Однако результаты анализа на гемокультуру могут быть получены не ранее, чем через 24–48 ч, при этом чувствительность данного метода у новорожденных зависит от объема образца крови. Для получения удовлетворительных результатов необходимо минимум 0,5 мл крови. Это может быть весьма проблематичным, особенно для детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении. 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%.

Часто новорожденным с наличием факторов риска развития инфекционного процесса или клиническими признаками и симптомами, которые не позволяют исключить течение инфекции, назначают антибактериальную терапию (АБТ) эмпирически.

Традиционными маркерами при диагностике инфекционного процесса являются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и с недавних пор – пресеписин (ПСП).

ПСП – это специфический фрагмент (субтип) sCD14-ST растворимого рецептора CD14, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, 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, являющийся компонентом рецепторного комплекса TLR4 (семейство Toll-подобных рецепторов, отвечающих за активацию врожденного иммунитета). mCD14, связываясь с лигандами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибковых возбудителей, которые попадают в кровотоки, активирует системы неспецифического

иммунитета и фагоцитоза. В процессе фагоцитоза CD14, интегрированный во внутреннюю часть фагосомы со своим антигеном, подвергается действию лизосомальных протеиназ, которые, выполняя свою основную функцию, также расщепляют в строго определенном месте молекулу CD14 с образованием специфического фрагмента, который выходит в кровотоки [4–6]. Этот фрагмент и получил название ПСП (в международной литературе Presepsin, или sCD14-ST).

По данным литературы, при развитии сепсиса у взрослых ПСП повышается через 1–2 ч после появления в крови инфицирующих агентов, время его полувыведения составляет 2–4 ч [7]. Максимальная концентрация ПКТ в крови достигается через 18–24 ч, СРБ – через 36–48 ч, а период их полувыведения составляет 24 ч и 19 ч соответственно [8]. Таким образом, при развитии системных инфекций ПСП повышается быстрее, чем другие маркеры, и имеет короткий период полувыведения, что дает преимущество при контроле антибиотикотерапии.

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость изменения уровня ПСП как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено проспективное исследование с января 2020 г. по февраль 2021 г. Данное исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Добровольное согласие на участие в исследовании подписано законными представителями пациентов. Критериями включения были: рождение детей в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России и поступление после рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова (ОРИТ).

Из исследования исключались новорожденные с множественными врожденными пороками развития, обменными заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных.

В исследование были включены 64 ребенка. Гестационный возраст (ГВ) новорожденных составил от 24 до 40 недель.

Новорожденные дети были разделены на 2 группы: в основную группу вошли новорожденные с течением врожденного инфекционного процесса ( $n = 30$ ), в группу контроля – новорожденные без признаков течения инфекционного процесса ( $n = 34$ ).

В основную группу были включены дети с врожденной пневмонией ( $n = 25$ ), инфекцией мочевыводящих путей ( $n = 3$ ), инфекцией, специфичной для перинатального периода, без очага ( $n = 2$ ).

При подозрении на течение врожденного инфекционного процесса новорожденным, имеющим факторы риска, назначалась стартовая эмпирическая АБТ, согласно порядку обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правилам назначения АБТ, принятым в ОРИТ ФГБУ «НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России [9].

Факторами риска являлись потребность проведения инвазивной искусственной вентиляции легких в течение первых 72 ч жизни и рождение детей с ОНМТ и ЭНМТ. Перед назначением АБТ проводилось микробиологическое (культуральное) исследование стерильных и нестерильных локусов (кровь, содержимое зева, аспират из трахеи, кал и др.). Всем детям, включенным в исследование, на 1-е и 3-и сутки жизни проводились физикальное, инструментальное и лабораторное обследования. Инструментальное обследование включало рентгенографию органов грудной клетки, лабораторное обследование – клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, расчетом нейтрофильного индекса, СРБ, ПСП и общий анализ мочи.

Стартовая эмпирическая АБТ проводилась препаратами ампициллин/ампициллин + сульбактам и аминогликозидами (гентамицин/амикацин) в возрастных дозах, согласно инструкциям.

При установлении диагноза врожденной пневмонии использовали основной и вспомогательные критерии. Диагноз врожденной пневмонии считали подтвержденным, если был выявлен основной и/или 3 вспомогательных диагностических признака и более [10]. О течении у ребенка инфекционного процесса свидетельствовало наличие 1 лабораторного и 2 клинических признаков.

Основным критерием диагностики врожденной пневмонии являлось наличие инфильтративных, очаговых теней на рентгенограмме легких (в первые трое суток жизни).

К вспомогательным диагностическим критериям врожденной пневмонии и врожденного инфекционного процесса относились следующие нарушения: со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотензия (среднее артериальное давление менее 5-го перцентиля для ГВ), признаки централизации кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом «белого пятна» более 3 с), нарушения сердечного ритма; со стороны дыхательной системы – эпизоды апноэ, нарастание дыхательных нарушений, потребности в кислороде; со стороны мочевыделительной системы – снижение диуреза менее

0,5 мл/кг/ч в 1-е сутки жизни, менее 1 мл/кг/ч в возрасте старше 1 суток жизни; со стороны пищеварительной системы – нарушение усвоения питания; со стороны нервной системы – вялость, гипотония, гиперестезия, возбудимость, судорожный синдром; со стороны системы гемостаза – геморрагический синдром, а также общеклинические симптомы: нарушение терморегуляции, сероватый колорит, «мраморность» кожного покрова.

Также к вспомогательным диагностическим критериям относились изменения по данным рентгенографии органов грудной клетки в виде усиления бронхо-сосудистого рисунка, особенно в случае сочетания с дефицитом сурфактанта [11], и/или локальное понижение прозрачности легочной ткани с повышенной воздушностью задействованных в процессе дыхания участков легочной ткани [12].

Лабораторные признаки представлены в *таблице 1*.

При установленном диагнозе инфекционно-воспалительного заболевания ребенку продолжалась эмпирическая схема АБТ, затем на 7-е сутки жизни проводилось клиничко-лабораторное обследование с контролем маркеров воспаления для решения вопроса о завершении или смене АБТ с учетом состояния ребенка.

Клинический анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе фирмы Sysmex XT 4000i (Sysmex Corporation, Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии.

Определение СРБ выполняли при биохимическом исследовании сыворотки крови турбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ВА-400 (Biosystems, Испания).

ПСП определяли иммунохемилюминесцентным методом на иммуноанализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Токио, Япония). Исследование проводили в цельной венозной и капиллярной крови, содержащей антикоагулянт этилендиаминтетрауксусной кислоты.

При проведении микробиологического исследования образцы крови собирали в коммерческие флаконы с питательной средой для культивирования (BioMerieux, США). Культивирование проводили в автоматическом гематологическом анализаторе Vact/Alert (BioMerieux, Biomeriux, Франция). Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDITOF-MS с использованием масс-спектрометра AutoflexIII с программным обеспечением MaldiBioTyper версии 3.0 (Bruker Daltoniks, Германия).

Общий анализ мочи проводили на мочевоом анализаторе методом сухой химии Aution Eleven 4020 (Arkray, Япония) с последующей микроскопией осадка.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических прикладных

Таблица 1

Лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель [9]

Table 1

Laboratory signs of infection in children with a postconceptional age of < 44 weeks [9]

Показатель Parameter	Значение Value			
Содержание лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ : Leukocyte count, $\times 10^9/\text{L}$ : 1–2-е сутки жизни days 1–2 of life 3–7-е сутки жизни days 3–7 of life	> 30			
Абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ : Absolute neutrophil count, $\times 10^9/\text{L}$ : 1–2-е сутки жизни days 1–2 of life 3–7-е сутки жизни days 3–7 of life	> 20			
Лейкопения, $\times 10^9/\text{л}$ Leukopenia, $\times 10^9/\text{L}$	> 5			
Нейтропения [13] Neutropenia [13]	Возраст, часы Age, hours	> 1500 г, клетки/мкл > 1500 g, cells/ $\mu\text{L}$	Возраст, часы Age, hours	$\leq$ 1500 г, клетки/мкл $\leq$ 1500 g, cells/ $\mu\text{L}$
	0–6	< 2000	0–6	< 500
	> 6–12	< 4000	> 6–12	< 1500
	> 12–24	< 6000	> 12–30	< 1800
	> 24–48	< 4000	> 30–48	< 1500
> 48–72	< 2000	> 48	< 1100	
Нейтрофильный индекс Immature-to-total neutrophil ratio	$\geq 0,2$			
Тромбоцитопения [14] Thrombocytopenia [14]	Менее $123 \times 10^9/\text{л}$ для детей $\geq 33$ недель ГВ Less than $123 \times 10^9/\text{L}$ in children born $\geq 33$ weeks of gestation Менее $104 \times 10^9/\text{л}$ для детей $\leq 32$ недель ГВ Less than $104 \times 10^9/\text{L}$ in children born $\leq 32$ weeks of gestation			
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/L	> 5			
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	> 2			
Глюкоза крови, ммоль/л Blood glucose, mmol/L	< 2,6 или > 10 < 2.6 or > 10			

Примечание. Нейтрофильный индекс – отношение % юных форм к % общего количества нейтрофилов.  
Note. Immature-to-total neutrophil ratio is a proportion of immature neutrophils to the total neutrophil count.

программ SPSS v.26.0. Расчет выборки был произведен с помощью программы Statistica 10, сделан вывод, что размер выборки достаточен. Перед проведением сравнительного анализа количественных переменных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Учитывая отсутствие нормального распределения данных, применялись методы непараметрической статистики. Для каждой количественной переменной были определены медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (25–75-й квартили), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных переменных определяли показатели частоты (в процентах). Для сравнения количественных переменных в группах использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки статистически значимых различий качественных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона (ожидаемое явление > 10),  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса (ожидаемое явление > 5, но < 10), точный критерий Фишера (ожидаемое явление < 5). Связь между изучаемыми количественными показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа

с вычислением коэффициента корреляции ( $r$ ). Оценка показателя корреляции проводилась по шкале Чеддока. Показатель корреляции менее 0,3 считался незначимым, если он находился в диапазоне от 0,3 до 0,5, корреляционная связь являлась умеренной силы, от 0,5 до 0,7 – заметная, более 0,7 – сильная (высокая). Оценка прогностической значимости ПСП проводилась по результатам ROC-анализа, определялись чувствительность (доля истинно положительных результатов), специфичность (доля ложноотрицательных результатов), прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата диагностического теста. Для проверки различий между 2 выборками парных измерений по уровню количественного признака, измеренного в непрерывной шкале, использовался непараметрический статистический тест (критерий) – Т-критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика детей при рождении представлена в таблице 2.

Группы детей были сопоставимы по ГВ и массе при рождении. В основной группе по сравнению с группой контроля было больше детей с ОНМТ и ЭНМТ, а также меньшего ГВ, было больше мальчиков, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была статистически значимо ниже.

В большинстве случаев родоразрешение в обеих группах проводилось путем операции кесарева сечения – в основной группе в 16 (53,3%) случаях, в группе контроля – в 22 (64,7%) случаях,  $p = 0,648$ .

Сравнительный анализ частоты проведения респираторной терапии не выявил статистически

значимой разницы между группами в 1-е сутки жизни. Однако на 3-и сутки жизни дети из группы контроля по сравнению с основной группой реже требовали проведения респираторной терапии – 11 (32,4%) детей в группе контроля и 18 (60%) в основной группе соответственно ( $p = 0,024$ ).

Результаты лабораторного обследования на 1-е сутки жизни представлены в *таблице 3*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 3*, на 1-е сутки жизни количество тромбоцитов было ниже в группе детей с течением врожденного инфекционного процесса по сравнению с группой контроля,

**Таблица 2**

Характеристика детей, включенных в исследование

**Table 2**

The characteristics of the children enrolled in the study

Показатель Parameter	Основная группа (n = 30) Group of interest (n = 30)	Группа контроля (n = 34) Control group (n = 34)	p
ГВ, Ме (IQR), недели Gestational age, Me (IQR), weeks	33,4 (32,0–38,7)	35,3 (34,0–36,6)	0,176
Масса, Ме (IQR), г Body weight, Me (IQR), g	2119 (1545–3037)	2724,5 (2230–3015)	0,079
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута, Ме (IQR), баллы Apgar score at 1 minute, Me (IQR)	7 (6,5–7,5)	7,5 (7–8)	0,015
Оценка по шкале Апгар, 5-я минута, Ме (IQR), баллы Apgar score at 5 minutes, Me (IQR)	8 (7–8)	8 (8–8)	0,027
Мальчики/девочки Males/females	20/10	13/21	0,027
Доношенные новорожденные (ГВ ≥ 37/0 недель), абс. (%) Term newborns (gestational age ≥ 37/0 weeks), absolute number (%)	11 (36,7)	9 (26,5)	0,09
Недоношенные новорожденные (ГВ ≤ 36/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age ≤ 36/6 weeks), absolute number (%)	19 (63,3)	25 (73,5)	0,112
Недоношенные новорожденные (ГВ 24/0–29/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age 24/0–29/6 weeks), absolute number (%)	6 (20,0)	1 (2,9)	< 0,005
Недоношенные новорожденные (ГВ 30/0–33/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age 30/0–33/6 weeks), absolute number (%)	11 (36,7)	7 (20,6)	0,156
Недоношенные новорожденные (ГВ 34/0–36/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age 34/0–36/6 weeks), absolute number (%)	2 (6,6)	17 (50,0)	< 0,005
Новорожденные с ОНМТ, абс. (%) Very low birth weight newborns, absolute number (%)	1 (3,3)	3 (8,8)	0,03
Новорожденные с ЭНМТ, абс. (%) Extremely low birth weight newborns, absolute number (%)	10 (33,3)	0	< 0,005
Малый/маловесный для ГВ, абс. (%) Small for gestational age/newborns with a low birth weight for gestational age, absolute number (%)	4 (13,3)	2 (5,9)	0,407
Крупновесный для ГВ, абс. (%) Newborns with a high weight for gestational age, absolute number (%)	1 (3,3)	1 (2,9)	0,722

**Таблица 3**

Результаты лабораторного обследования на 1-е сутки жизни, Ме (IQR)

**Table 3**

The results of laboratory testing performed on day 1 of life, Me (IQR)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 30) Group of interest (n = 30)	Группа контроля (n = 34) Control group (n = 34)	p
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Leukocyte count, × 10 <sup>9</sup> /L	10,3 (5,9–18,8)	17,6 (12,9–19,1)	0,071
Абсолютное количество нейтрофилов, клетки/мкл Absolute neutrophil count, cells/ $\mu$ L	5926,0 (1797,0–12755,5)	9578 (5924,5–11539,0)	0,097
Нейтрофильный индекс Immature-to-total neutrophil ratio	0,02 (0–0,13)	0,06 (0,03–0,08)	0,232
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Platelet count, × 10 <sup>9</sup> /L	172 (141–240)	277 (262–342)	< 0,001
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/L	0,65 (0,30–0,92)	0,56 (0,35–1,2)	0,404
ПСП, венозная кровь, пг/мл Presepsin (P-SEP), venous blood, pg/mL	751,0 (497,0–943,0)	461,5 (359,5–618,5)	0,015
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	4,4 (2,8–5,3)	3,3 (2,3–4,2)	0,076

однако соответствовало нормативным показателям. Статистически значимых отличий в концентрации СРБ, лактата не установлено. Уровень ПСП на 1-е сутки жизни в основной группе детей был значимо выше, чем в группе контроля,  $p = 0,015$  (рисунок 1).

Также в процессе исследования мы сравнили значения ПСП у 25 новорожденных в образцах цельной венозной и капиллярной крови, взятых одновременно. Корреляционная связь ПСП венозной и капиллярной крови, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона, статистически значима ( $p < 0,005$ ), прямая корреляция по шкале Чеддока весьма высокая ( $r = 0,992$ ) (рисунок 2), что говорит о равнозначной информативности определения ПСП как в капиллярной, так и в венозной крови у новорожденных.

По результатам проведенного анализа пороговое значение ПСП в точке cut-off составило 481 пг/мл (рисунок 3). При уровне ПСП, равном или превыша-

ющем данное значение, прогнозировался высокий риск врожденного инфекционного процесса у новорожденных. Чувствительность и специфичность метода составили 91,0% и 60,0% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи наличия врожденного инфекционного процесса и ПСП, составила  $0,768 \pm 0,086$  с 95% ДИ 0,600–0,937. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,015$ ).

Прогностическая ценность отрицательного результата составила 92,3%, прогностическая ценность положительного результата – 55,6%.

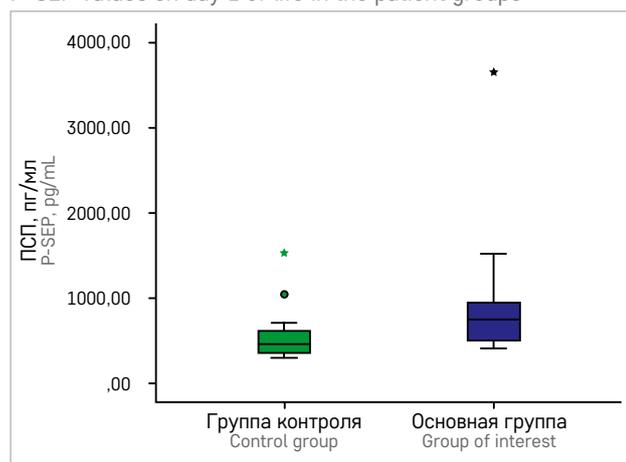
По данным нашего исследования, в 1-е сутки жизни выявлена прямая корреляционная связь заметной силы между ПСП и нейтрофильным индексом ( $r = 0,561$ ,  $p = 0,001$ ), ПСП и лактатом ( $r = 0,527$ ,  $p = 0,002$ ), умеренной силы между ПСП и количеством лейкоцитов ( $r = 0,467$ ,  $p = 0,008$ ).

Результаты лабораторного обследования на 3-и сутки жизни представлены в таблице 4.

При обследовании на 3-и сутки жизни количество лейкоцитов и тромбоцитов было ниже в основной группе детей с течением врожденного инфекционного процесса по сравнению с группой контроля, однако данные значения соответствовали возрастной норме. Статистически значимых отличий в показателях СРБ, лактата, а также ПСП на 3-и сутки жизни между исследуемыми группами выявлено не было. Корреляционная связь между ПСП и СРБ на 3-и сутки жизни была прямая, умеренной силы ( $r = 0,491$ ,  $p < 0,001$ ).

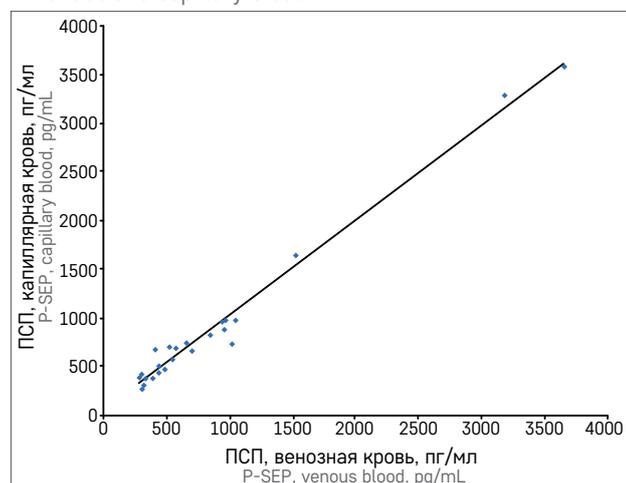
**Рисунок 1**  
ПСП на 1-е сутки жизни в исследуемых группах

**Figure 1**  
P-SEP values on day 1 of life in the patient groups



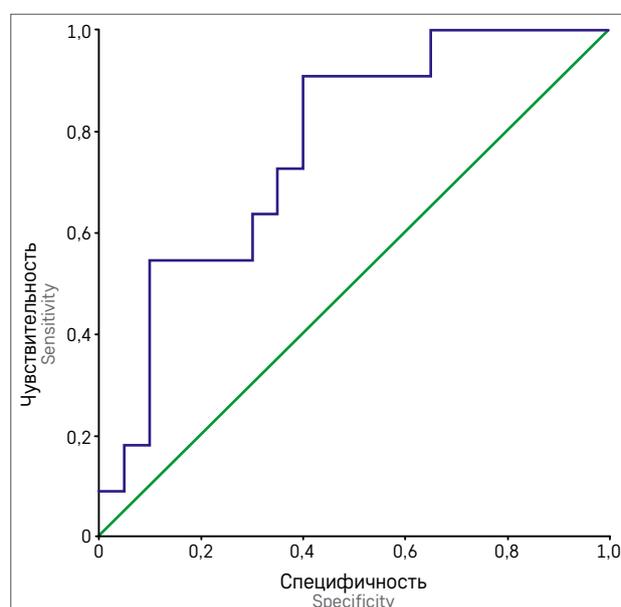
**Рисунок 2**  
Корреляционная связь ПСП венозной и капиллярной крови

**Figure 2**  
A correlation relationship between P-SEP levels determined in venous and capillary blood



**Рисунок 3**  
ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи наличия врожденного инфекционного процесса и ПСП на 1-е сутки жизни у новорожденных детей

**Figure 3**  
A ROC curve showing the correlation between congenital infection and P-SEP levels on day 1 of life



**Таблица 4**  
Результаты лабораторного обследования на 3-и сутки жизни, Me (IQR)

**Table 4**  
The results of laboratory testing performed on day 3 of life, Me (IQR)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 30) Group of interest (n = 30)	Группа контроля (n = 34) Control group (n = 34)	p
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Leukocyte count, × 10 <sup>9</sup> /L	9,0 (4,6–13,0)	11,3 (9,7–13,4)	0,032
Абсолютное количество нейтрофилов, клетки/мкл Absolute neutrophil count, cells/ $\mu$ L	5179 (2321–8091)	5623 (3719–7999)	0,189
Нейтрофильный индекс Immature-to-total neutrophil ratio	0,03 (0,02–0,06)	0,02 (0,02–0,04)	0,132
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Platelet count, × 10 <sup>9</sup> /L	183,0 (141,5–241,0)	275,5 (234,0–328,5)	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	1,61 (1,14–2,15)	0,93 (0,66–1,63)	0,443
ПСП, венозная кровь, пг/мл P-SEP, venous blood, pg/mL	333,0 (0–633,5)	413,5 (0–579,0)	0,435
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	2,4 (1,8–3,1)	1,9 (1,6–2,7)	0,603

Значимое снижение уровня ПСП к 3-м суткам жизни отмечалось у 63,3% детей ( $n = 19$ ) на фоне проводимой АБТ,  $p = 0,011$ .

Статистически значимой корреляции между ПСП и ГВ, массой при рождении, оценкой по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни выявлено не было.

Среди детей с течением врожденной инфекции положительная гемокультура отмечалась в 2 случаях. Оба ребенка были доношенные (ГВ 38 и 40 недель), в 1 случае был выявлен рост *Staphylococcus epidermidis* и в 1 случае – *Staphylococcus hominis*. У остальных детей, включенных в исследование, гемокультура была отрицательная.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных нашего исследования показал, что значение ПСП в 1-е сутки жизни было выше у новорожденных с течением врожденной инфекции по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о его возможном использовании при ранней диагностике инфекционного процесса. Кроме того, ПСП показал лучшую диагностическую точность при инфекционном процессе по сравнению с СРБ, а также изменениями в клиническом анализе крови. Также нами было показано, что значение ПСП не зависит от вида взятия биоматериала (капиллярная или венозная кровь).

Использование в клинической практике высокоспецифичного и высокочувствительного маркера для диагностики инфекционного процесса у новорожденных детей крайне важно для сокращения необоснованного назначения АБТ и распространения антибиотикорезистентных бактерий в неонатальных отделениях. Результаты нашего исследования демонстрируют, что ПСП может применяться в качестве маркера скрининга при диагностике инфекционного процесса. Полученные нами данные согласуются с

рядом исследований, демонстрирующих высокую точность ПСП как маркера неонатальной бактериальной инфекции [15, 16]. В исследовании С. Roggi и соавт. сообщалось о 100% специфичности и 94% чувствительности и показателе AUC 0,972 при использовании ПСП для диагностики инфекционного процесса с пороговым значением 885 нг/л у детей с поздним сепсисом [16]. С. Torcuoglu и соавт. также определили аналогичные чувствительность, специфичность и показатель AUC для ПСП в диагностике позднего неонатального сепсиса [17]. В исследовании М. Stojewska и соавт. чувствительность и специфичность ПСП составили 64% и 89% соответственно как при раннем, так и при позднем неонатальном сепсисе [18]. Значение cut-off для ПСП в исследовании А. Ozdemir и соавт. составило 539 пг/мл, что было несколько ниже, чем в предыдущих исследованиях [19]. Между тем в исследовании М. Mussar и соавт. было установлено, что при значении ПСП в точке cut-off 600 нг/л чувствительность и специфичность составили 97,5% и 100% соответственно при бактериальном сепсисе [15]. Однако в данном исследовании дети с врожденным и приобретенным сепсисом были включены в одну группу. В нашем же исследовании определение ПСП проводилось у детей с врожденной инфекцией, пороговое значение ПСП в точке cut-off составило 481 пг/мл, чувствительность и специфичность составили 91,0% и 60,0% соответственно.

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, использование традиционных маркеров воспаления, в частности СРБ, является информативным при решении вопроса о прекращении АБТ [20]. На изменение СРБ в первые дни жизни могут влиять ГВ, масса при рождении, а также возраст взятия пробы. СРБ имеет хорошую прогностическую ценность отрицательного результата 75%, что предполагает его обоснованное клиническое

использование при решении вопроса о прекращении приема АБТ [19]. По данным М. Stocker и соавт., прогностическая ценность отрицательного результата теста ПКТ при вопросе об отмене АБТ составляет 82,4% [21].

В нашем исследовании значения СРБ у детей с течением инфекционного процесса при обследовании как на 1-е сутки жизни, так и на 3-и сутки жизни не превышали нормативных значений. Уровень ПСП же на 1-е сутки жизни у детей с течением инфекционного процесса был значимо выше, чем в группе контроля, и снижался на фоне проводимой АБТ, что свидетельствует о ее эффективности.

Ряд исследований также свидетельствует о том, что ПСП не зависит от ГВ [22, 23]. В исследовании Р. Montaldo и соавт. [24] показано, что значение ПСП значительно выше у недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом по сравнению с детьми из группы контроля без инфекционного процесса. В этом исследовании представлено сравнение ПСП с другими маркерами, такими как СРБ и ПКТ, в разные временные интервалы и выявлено, что ПСП имеет более высокую точность в качестве маркера для диагностики раннего неонатального сепсиса. В нашем исследовании статистически значимой корреляции между ПСП и ГВ получено не было.

Основным ограничением проведенного нами исследования является размер выборки, который

относительно невелик, что не позволяет провести какую-либо стратификацию ПСП по ГВ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПСП может являться перспективным высокочувствительным маркером при ранней диагностике врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей в 1-е сутки жизни. ПСП снижается к 3-м суткам жизни на фоне проводимой АБТ у детей с врожденным инфекционным процессом.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Sharafutdinova D.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

**Balashova E.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

**Sukhova Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

**Kirtbaya A.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

**Ryndin A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

**Golubtsova J.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2288-1721>

**Artamkina E.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2920-6382>

**Ivanets T.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

**Ionov O.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

**Zubkov V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>

## Литература

1. Camacho-Gonzalez A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60 (2): 367–89. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
2. Heron M. Deaths: leading causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 65 (2): 1–95.
3. Benitz W.E., Wynn J.L., Polin R.A. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr* 2015; 166 (4): 1070–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.023
4. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C., Lucchiari M., Manetta T., Lupia E., et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52 (10): 1395–400. DOI: 10.1515/cclm-2014-0199
5. Osman A.S., Awadallah M., Tabl H., Abed N., Samir Saad Goudah E. Presepsin as a Novel Diagnostic Marker in Neonatal Septicemia. *Egyptian J Med Microbiol* 2015; 24 (3): 21–6.
6. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. Author links open overlay panel. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 649–56. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.124
7. Chenevier-Gobeaux C., Bardet V., Poupet H., Poyart H., Borderie D., Claessens Y.E., et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016; 74 (1): 93–7. DOI: 10.1684/abc.2015.1112
8. Hincu M.A., Zonda G.-I., Stanciu G.D., Nemescu D., Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or

- Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* 2020; 7 (12): 309. DOI: 10.3390/children7120309
9. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р. и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. *Неонатология* 2014; 1: 95–106.
  10. Неонатология: национальное руководство. Под ред. акад. РАМН, проф. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 749 с.
  11. Hedlund G.L., Griscom N.T., Cleveland R.H., Kirks D.R. Respiratory system. In: Kirks DR, Griscom NT, editors. *Practical pediatric imaging: diagnostic radiology of infants and children*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. Pp. 715–7.
  12. *Radiological Imaging of the Neonatal Chest*. 2<sup>nd</sup> Revised Edition. V. Donoghue (ed.). Springer; 2008. 362 p.
  13. Ohls R.K., Yoder M.C. Hematology, immunology and infection disease: neonatology questions and controversies. Elsevier; 2008.
  14. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2009; 29 (2): 130–6.
  15. Mussap M., Puxeddu E., Puddu M., Ottonello G., Coghe F., Comite P., 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. DOI: 10.1016/j.cca.2015.07.025
  16. Poggi C., Bianconi T., Gozzini E., Generoso M., Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics* 2015; 135 (1): 68–75. DOI: 10.1542/peds.2014-1755
  17. Topcuoglu S., Arslanbuga C., Gursoy T., Aktas A., Karatekin G., Uluhan R., et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29 (11): 1834–9.
  18. Stojewska M., Behrendt J., Szymanska A., Pukas-Bochenek A., Stachurska A., Godula U., et al. Diagnostic value of presepsin (Scd14-St Subtype) evaluation in the detection of severe neonatal infections. *Int J Res Stud Biosci* 2015; 3: 110–6.
  19. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol* 2017; 34 (6): 550–6. DOI: 10.1055/s-0036-1593851
  20. Polin R.A.; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129 (5): 1006–15. DOI: 10.1542/peds.2012-0541
  21. Stocker M., van Herk W., El Helou S., Dutta S., Fontana M.S., Schuerman F.A.B.A., et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet* 2017; 390 (10097): 871–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
  22. Mussap M., Puxeddu E., Burrari P., Noto A., Cibecchini F., Testa 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.
  23. Pagni L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., Ronchi A., Falbo M., et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PloS One* 2015; 10 (12): e0146020. DOI: 10.1371/journal.pone.0146020
  24. Montaldo P., Rosso R., Santantonio A., Chello G., Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res* 2017; 81 (2): 329–34.