

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Васильев А.Ю.¹, Калмыкова А.С.², Обедин А.Н.^{1,2}

¹ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1» г. Ставрополь, Ставрополь, e-mail: vasilevandrey94@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, e-mail: kangeline@mail.ru

Неонатальный сепсис (НС) – наиболее часто встречающееся заболевание среди новорожденных детей, особенно недоношенных. Ранняя диагностика сепсиса у недоношенных детей весьма затруднительна, поскольку его клинические проявления неспецифичны, а чувствительность и специфичность рутинных лабораторных анализов низки. Целью работы было установить значимость уровней сывороточного пресепсина, сывороточного амилоида А и ИЛ-18 для ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных. Обследован 161 новорожденный гестационного возраста 28–34 недели. Первую группу составили 122 недоношенных, родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией и потребовавших оказания реанимационного пособия в родильном зале или в первый час жизни, которым по данным клинико-лабораторного обследования был выставлен диагноз НС. В группу сравнения (вторая группа) были включены новорожденные того же гестационного возраста, у которых в последующем не наблюдалось развития НС. Уровень пресепсина (ПСП) у недоношенных с НС в первые часы после рождения был в 5,7 раза выше, чем в группе без НС, что позволило назначить антибактериальную терапию в первые сутки заболевания. Концентрации сывороточного белка А (SAA), ИЛ-18, СРБ и ПКТ имели высокие показатели на вторые сутки после рождения у недоношенных с НС, что свидетельствовало о более позднем их реагировании в сравнении с содержанием ПСП на развитие бактериальной инфекции. Таким образом, повышение концентрации ПСП может служить ранним диагностическим маркером бактериальной инфекции у недоношенных, так как его уровень повышается раньше, чем уровень традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), а его высокие уровни свидетельствуют о тяжелом развитии и течении НС у недоношенных. Уровни SAA, ИЛ-18 увеличивались на вторые сутки развития НС, что не позволяет предложить их в качестве раннего маркера НС.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; неонатальный сепсис; биомаркеры сепсиса, пресепсин, сывороточный белок А, ИЛ-18.

INFLAMMATION MARKERS IN EARLY DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS IN PREMATURE NEWBORNS

Vasilev A.Yu.¹, Kalmykova A.S.², Obedin A.N.^{1,2}

¹GBUZ SK «Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No.1» Stavropol, Stavropol, e-mail: vasilevandrey94@gmail.com;

²FSBEI HE «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, e-mail: kangeline@mail.ru

Neonatal sepsis (NS) is the most common disease among newborns, especially premature babies. Early diagnosis of sepsis in premature infants is very difficult because its clinical manifestations are nonspecific, and the sensitivity and specificity of routine laboratory tests are low. To establish the significance of serum presepsin, serum amyloid A and IL-18 levels for early diagnosis of neonatal sepsis in premature infants. We examined 161 newborns of gestational age 28–34 weeks. The first group consisted of 122 premature babies born of mothers with verified genital and extragenital infectious pathology. Premature newborns required resuscitation in the delivery room in the first hour of life, they were diagnosed with neonatal sepsis (NS) according to clinical and laboratory examination. The comparison group (second group) included newborns of the same gestational age, who subsequently did not develop NS. Presepsin level in premature newborns with NS in the first hours after birth was 5.7 times higher than in the group of newborns without NS, which made it possible to prescribe antibiotic therapy in the first day of the disease. The concentration of serum protein A (SAA), IL-18, CRP and PCT did not differ significantly in children of groups 1 and 2 in the first 24 hours after birth. Thus, an increase of presepsin concentration can serve as an early diagnostic marker of bacterial infection in premature newborns since its level rises earlier than the level of traditional markers of inflammation (CRP, PCT), and high levels of it indicate the severe development and the course of NS in premature. The levels of SAA, IL-18 increased on the second day of the development of NS do not allow us to suggest them as an early marker of NS.

Keywords: premature newborns, neonatal sepsis, biomarkers of sepsis, presepsin, serum protein A, IL-18.

Неонатальный сепсис (НС) – наиболее часто встречающееся заболевание среди новорожденных детей. НС развивается у новорожденных при длительном нахождении пациента в условиях стационара (госпитальный сепсис), при проведении искусственной вентиляции легких, при инфицировании микроорганизмами с выраженной резистентностью к наиболее широко применяемым в настоящее время антибиотикам. Значительную распространенность эта патология имеет среди недоношенных новорожденных детей, обуславливая тяжесть клинических проявлений и высокую летальность, оставаясь одной из актуальных проблем современной неонатологии, несмотря на улучшение показателей выживаемости глубоконедоношенных детей. Именно недоношенные новорожденные склонны к более высокой заболеваемости сепсисом и смертности от развития септического шока, нежели дети более старшего возраста и взрослые [1, 2].

Исход заболевания определяют своевременная диагностика НС и раннее начало как этиотропной, так и патогенетической терапии. Поэтому перспективы снижения летальности при НС связаны, прежде всего, с его ранней диагностикой, а также с персонализированными подходами к терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний [3]. Наиболее ранними и прогностически значимыми маркерами неонатальных инфекций во всех группах новорожденных являлись увеличение уровня прокальцитонина (ПКТ) и нейтрофилез, повышение которых наблюдается в среднем в половине случаев. Это может быть обусловлено особенностями биосинтеза и биodeградации ПКТ: повышение выработки ПКТ в ответ на манифестацию инфекции происходит в течение 2–4 ч, С-реактивного белка (СРБ) – 10–12 ч, достигая максимума через 24 ч после начала инфекционного процесса [4, 5].

Ранняя диагностика сепсиса у новорожденных детей весьма затруднительна, поскольку его клинические проявления неспецифичны, а чувствительность и специфичность рутинных лабораторных анализов низки [6, 7].

Хорошо известные в настоящее время диагностические критерии раннего и позднего неонатального сепсиса у доношенных детей, такие как СРБ, ПКТ, применительно к недоношенным новорожденным детям не всегда являются достаточно информативными, поскольку их уровень повышается только на вторые сутки заболевания [8, 9]. Референсные уровни пресепсина (ПСП) у новорожденных, в отличие от СРБ и ПКТ, практически не зависят от гестационного возраста и массы тела при рождении, способа родоразрешения и раннего постнатального возраста и, как и ранний маркер НС, имеют более высокие значения чувствительности и специфичности [10].

Цель исследования: установить значимость уровней сывороточного пресепсина, сывороточного амилоида А и ИЛ-18 для ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных.

Материал и методы исследования. Обследован 161 новорожденный ребенок гестационного возраста 28–34 недели. Первую группу составили 122 новорожденных, родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией и потребовавших оказания реанимационного пособия в родильном зале или в первый час жизни, которым по данным клинического и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз «неонатальный сепсис». В группу сравнения (вторая группа) были включены новорожденные дети того же гестационного возраста (ГВ), у которых в последующем не наблюдалось развития воспалительных заболеваний.

Критерии включения новорожденных в исследование: наличие у матери инфекции урогенитального тракта, продолжительность безводного периода более 18 ч, возраст 0–7 дней, недоношенные гестационного возраста 28–34 недели, наличие одного или нескольких очагов инфекции, наличие двух и более клинических проявлений неонатального сепсиса, наличие двух и более лабораторных критериев, органная дисфункция, высеивание микроорганизма из венозной крови.

Критерии исключения: новорожденные с диагнозом «гемолитическая болезнь новорожденных», асфиксия новорожденных тяжелой степени, генетическая патология и болезни обмена, наличие изолированных и множественных пороков развития.

Оценка антропометрических показателей при рождении проводилась новорожденным в сопоставлении с ГВ с использованием оценочных таблиц и регрессионных шкал [11, 12]. Для оценки тяжести клинического состояния недоношенных новорожденных детей в родильном зале использовались шкалы Апгар, Сильвермана–Андерсена.

Диагноз НС выставляли пациентам в случае наличия отягощенного анамнеза со стороны матери (преждевременные роды, безводный период более 18 ч, лихорадка в родах), очага инфекции и двух или более признаков воспаления – повышение (38°C и выше) или понижение (ниже 36°C) температуры тела, число сердечных сокращений более 150 в 1 минуту, дыхательных движений более 50 в 1 минуту, парциальное напряжение углекислого газа менее 32 мм рт. ст., снижение парциального напряжения кислорода (в капиллярной крови менее 25 мм рт. ст, в венозной крови менее 35 мм рт. ст.), что может служить критерием респираторного ацидоза. В крови определялись лейкоцитоз (выше $30 \times 10^9/\text{л}$) в первые сутки или лейкопения (менее $5 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (более 20 тыс. в первые сутки жизни), нейтрофильный индекс более 3,9.

Всем недоношенным детям проведено лабораторное и инструментальное обследование, которое включало анализ крови с подсчетом нейтрофильного индекса по стандартной методике (в первые и третьи сутки после рождения), биохимический анализ крови и гемостазиограмму (в первые и третьи сутки жизни), ПКТ, СРБ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства на ультразвуковом сканере Aloka (Япония) с применением конвексного датчика с частотой 3,5–5 МГц и линейного датчика с частотой сканирования 7–10 МГц. УЗИ проводились по стандартным методикам, рентгенологическое исследование органов грудной клетки – в первые сутки жизни, далее – по показаниям.

Микробиологические исследования включали в себя бактериологический посев крови, исследование мазка из зева/эндотрахеальной трубы; кроме того, проводились верификация выделенного возбудителя и определение чувствительности к антимикробным препаратам.

У всех недоношенных детей при рождении и в динамике через 24 и 72 ч определялась концентрация в крови современных маркеров бактериальной инфекции: пресепсина (ПСП) (на иммунохемилюминесцентном экспресс-анализаторе PATHFAST(Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония)), сывороточного альбумина А (SAA) – белка острой фазы, регулирующего синтез провоспалительных цитокинов, с использованием набора для иммуноферментного анализа Human SAA, и интерлейкина-18 (ИЛ-18) в моче – методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа с использованием двух типов моноклональных антител (МАТ), специфичных к двум разным эпитопам ИЛ-18 (тест-система ELISA Kit for Cluster Of Differentiation 14 (CD14), Cloud-Clone Corp., США, Хьюстон).

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ STATISTICA 16.0. Симметричность распределения проверялась путем вычисления коэффициента Колмогорова–Смирнова. При распределении, отличавшемся от нормального, данные представляли в виде медианы Me и значений квартилей (Q_1 ; Q_3), соответствующих значениям 25-го и 75-го перцентилей. Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали с использованием непараметрических критериев: Манна–Уитни для независимых групп и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка ретроспективного анализа состояния здоровья женщин, характера течения беременности и родов показала, что средний возраст матерей из I группы составил $30,8 \pm 2,8$ года (21–39 лет), средний возраст матерей II группы – $26,0 \pm 2,3$ года (18–33 лет). Было установлено, что беременность у матерей детей I группы протекала на фоне угрозы прерывания беременности в 53,0% случаев, II группы – в 21,4% случаев ($p < 0,05$). У 87 (71,3%) матерей I группы была выявлена соматическая патология, среди матерей II группы экстрагенитальная патология регистрировалась у 11, что

составило 28,2% ($p < 0,05$). При этом установлено, что у 32 (26,2%) матерей основной группы и у 2 (5,1%) матерей контрольной группы ($p < 0,01$) имелась сочетанная экстрагенитальная патология (табл. 1).

Таблица 1

Частота и характер соматической патологии у матерей новорожденных I и II групп

| Показатели | Первая группа (n=122) | | Вторая группа (n=39) | |
|--|-----------------------|------|----------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Патология эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет, заболевание щитовидной железы) | 14 | 11,5 | 2 | 5,1* |
| Хронические заболевания: желудочно-кишечного тракта | 14 | 11,5 | 3 | 7,7 |
| сердечно-сосудистой системы | 11 | 9,0 | 1 | 2,6* |
| мочевыделительной системы | 13 | 10,7 | 1 | 2,6* |
| Анемия | 34 | 27,9 | 4 | 10,3* |
| Сочетанная патология | 32 | 26,2 | 2 | 5,1* |
| Не выявлено | 35 | 28,7 | 28 | 71,7* |

Примечание: – статистическая значимость различий между показателями матерей новорожденных I и II групп: * $p < 0,05$

Такие факторы риска инфицирования новорожденных, как длительный безводный период, регистрировались в 12,4% случаев, измененные околоплодные воды – в 5,1% случаев, угроза прерывания беременности имела место в 58,9% случаев в группе с НС. В 9,4% случаев у матерей детей с НС отмечено родовое излитие околоплодных вод, измененные околоплодные воды определялись в 4,3% случаев. У 94 из 99 пациенток (94,9%) в посевах отделяемого из цервикального канала обнаружены грамположительные микроорганизмы – как в монокультуре, так и в составе бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций. В 9,4% случаев у матерей детей из I группы отмечено родовое излитие околоплодных вод, измененные околоплодные воды определялись в 4,3% случаев.

Таким образом, течение настоящей беременности среди матерей детей I группы характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии, острыми и хроническими заболеваниями урогенитального тракта, длительным безводным периодом, угрозой прерывания беременности, что создает предпосылки для преждевременных родов и развития инфицирования.

После рождения всем детям потребовалась реанимационная помощь, которая была оказана по стандартному протоколу в соответствии с методическим письмом «Реанимация и стабилизация новорожденных детей в родильном зале» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 марта 2020 г. № 15-4/И/2-2570 [13], затем новорожденные переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Состояние

большинства недоношенных новорожденных детей в первые сутки после рождения расценивалось как тяжелое или крайне тяжелое, что было обусловлено наличием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, неврологической симптоматикой, морфофункциональной незрелостью.

Всем детям I группы, включенным в исследование, были установлены сосудистые катетеры. У 98 (80,3%) пациентов I группы диагностирована дыхательная недостаточность, которая явилась наиболее часто встречающимся критическим состоянием. При рентгенологическом исследовании у 76 (62,3%) детей I группы были выявлены диффузные симметричные очаги пониженной прозрачности, воздушные бронхограммы и снижение пневматизации периферических легочных полей, что свидетельствовало о развитии у них респираторного дистресс-синдрома.

Дисфункция двух и более органов отмечалась у 102 (83,6%) детей I группы, а дисфункция двух и более органов отмечалась у 20 пациентов (16,4%), что позволило диагностировать этим больным с учетом данных лабораторно-инструментального исследования НС.

При посеве крови на стерильность из 122 новорожденных, находившихся на лечении в ОРИТН с диагнозом НС, определен рост микроорганизмов у 74 пациентов, что составило 60,7%.

Выявлено, что в этиологической структуре НС преобладала грамположительная флора – 71,6%, среди которой *S. epidermidis* составили 35,1%, *S. aureus* – 18,8%, *Enterococcus faecium* – 9,5% и *Streptococcus agalactiae* – 8,4%. Удельный вес грамотрицательных бактерий составил 23,9%, чаще всего высевались *Escherichia coli* – 17,6%, *K. pneumoniae* – 6,8%, дрожжеподобные грибы определены в 4,1% случаев, бактериально-грибковые ассоциации составили 12,6% (табл. 2). Однако следует отметить, что эти данные были получены только к концу третьих суток.

Таблица 2

Структура возбудителей НС у новорожденных I группы

| Возбудитель | Количество (абс.) | Количество, % |
|------------------------------------|-------------------|---------------|
| Грамположительные бактерии (71,6%) | | |
| <i>S. epidermidis</i> | 26 | 35,1 |
| <i>S. aureus</i> | 14 | 18,8 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 7 | 9,5 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 6 | 8,4 |
| Грамотрицательные бактерии (24,3%) | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 13 | 17,6 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 6,8 |
| Дрожжеподобные грибы (6,2%) | | |
| <i>Candida albicans</i> | 3 | 4,1 |
| Всего | 74 | 100 |

Выявленные микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым в клинической практике у новорожденных антибиотикам: грамположительная флора – к сульфасину, цефалеперазону, грамотрицательная флора – к цефалотоксиму, цефалеперазону, гентамицину. Это, вероятно всего, связано с предшествующей неоднократно проводимой антибактериальной терапией во время осложненного течения беременности у матерей этих детей, что необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии пациентам этой группы.

При анализе факторов риска развития инфекционного процесса установлено, что наибольшее значение в периоде новорожденности имели такие материнские факторы, как рецидивирующая угроза прерывания беременности, острая и хроническая патология урогенитального тракта, длительный безводный период, измененные околоплодные воды. Со стороны ребенка значимыми были низкая оценка по шкале Апгар, наличие признаков поражения органов дыхания с необходимостью проведения ИВЛ, метаболические нарушения (ацидоз), находящиеся в причинно-следственной связи с инфекционным процессом.

У недоношенных новорожденных детей с НС, согласно нашим исследованиям, уровни СРБ и ПКТ имели отличие от нормальных показателей с четкой тенденцией к повышению только через 24 ч после рождения детей и находились в диапазоне: СРБ – 2,3–3,1 мг/мл с медианой значения 2,8 мг/мл; ПКТ – 4,1–4,9 нг/мл с медианой, равной 4,6 нг/мл ($p < 0,001$).

Диагностическая информативность определения уровня ПКТ в сыворотке крови недоношенных новорожденных детей с НС выше, чем таковая при определении уровня СРБ в сыворотке крови. Тест на СРБ показал несколько меньшую чувствительность и специфичность в первые часы после рождения и через 24 ч – 72% и 80% в сравнении с показателями ПКТ – 75% и 81% ($p > 0,05$).

Кроме того, по данным авторов, применение для диагностики НС определения повышения уровней СРБ и ПКТ в первые 3 дня жизни имеет серьезные ограничения, связанные с их физиологическим повышением у новорожденных [14]. Поэтому поиск маркеров, позволяющих установить диагноз раннего НС у недоношенных новорожденных детей, является актуальным.

Как показали результаты обследования, уровни ПСП, САА, ИЛ-18 у новорожденных с НС значимо отличались от аналогичных показателей недоношенных детей, у которых не было выявлено проявлений НС (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика концентрации СРБ, ПКТ, сывороточного альбумина А, пресепсина, ИЛ-18 у новорожденных с НС в динамике

| Показатели | Новорожденные II группы (без НС) (n=39) | Новорожденные с НС I группа (n=122) | | | p | p ¹ | p ² |
|---------------------------------------|---|--|----------------------------|-----------------------------|-------|----------------|----------------|
| | | В родзале | Через 24 ч | Через 72 ч | | | |
| СРБ мг/мл Me (25Q – 75Q) | 1,24 (0,9–1,4) | 1,52 (1,2–2,09) | 2,8 (2,3–3,1) | 12,8 (10,4– 13,9) | 0,49 | 0,04 | 0,001 |
| ПКТ нг/мл Me (25Q – 75Q) | 1,5 (1,2–1,6) | 2,0 (1,7–2,4) | 4,6 (4,1–4,9) | 8,6 (7,3–9,2) | 0,47 | 0,05 | 0,001 |
| sD14-ST пг/мл Me (25Q – 75Q) | 147,7 (121,4– 158,6) | 810,3 (567,7– 1118,0) | 840,6 (570,6– 1009) | 559,2 (504,1– 655,5) | 0,001 | 0,47 | 0,001 |
| SAA нг/мл Me (25Q – 75Q) | 603,8 (485,2– 796,3) | 635,6 (405,4– 920,3) | 813,2 (613,1– 987,3) | 947,3 (738,6– 1139,0) | 0,67 | 0,0049 | 0,001 |
| ИЛ-18 пг/мл Me (25Q- 75Q) | 56,92 (42,2– 69,5) | 54,06 (35,8– 72,5) | 55,07 (41,9– 74,4) | 89,49 (64,9– 98,6) | 0,6 | 0,97 | 0,05 |

Примечание: p – статистическая значимость между новорожденными I и II групп в родзале и через 24 ч (критерий Манна–Уитни); p¹ – статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 24 ч (критерий Вилкоксона); p² – статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 72 ч (критерий Вилкоксона).

Уровень ПСП у новорожденных с НС в первые часы заболевания выразительно отличался от показателей у детей группы сравнения (II группа): при НС концентрация ПСП колебалась в пределах от 520 до 1152 пг/мл с Me (25Q – 75Q), равной 810,3 (567–1118) пг/мл; в группе контроля – от 78 до 219 с Me (25Q – 75Q), равной 147,7 (121,4–158,6) пг/мл (p<0,001), что позволило назначить антибактериальную терапию (АБТ) в первые сутки заболевания.

Концентрация SAA и уровень ИЛ-18 не имели значимых отличий у детей I и II групп в первые 24 ч после рождения (p>0,05), так же как показатели СРБ и ПКТ у новорожденных обеих групп в первые часы после рождения (p>0,05).

Через 24 ч отмечены увеличение содержания концентрации SAA в сравнении с данными после рождения, с Me (25Q – 75Q), равной 813,2 (613,1–987,3) нг/мл, значительное увеличение содержания СРБ, ПКТ, в то время как уровень ПСП и ИЛ-18 через 24 ч у новорожденных с НС увеличился незначительно, не имея статистически значимых отличий с показателями, полученными сразу после рождения (p>0,05).

Через 72 ч уровень ПСП имел более низкие показатели в сравнении с показателями, полученными сразу после рождения: при Me (25Q – 75Q), равной 559,2 (504,1–655,5), против Me (25Q – 75Q) 810,3 (567–1118) (p<0,001).

Значимой связи между гестационным возрастом и уровнями ПСП, SAA и ИЛ-18 обнаружено не было, что позволяет считать повышение уровня ПСП ранним маркером неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных детей разного гестационного возраста. Сходные данные были получены в исследованиях авторов, которые считают, что ПСП – более ранний, более чувствительный и более специфический маркер НС у недоношенных детей, чем ПКТ и СРБ [15]. Также обращает на себя внимание более раннее реагирование ПСП по сравнению с традиционными маркерами воспаления (СРБ, ПКТ) в группе пациентов с НС, увеличение уровня которого происходило в первые 24 ч в 5,7 раза по сравнению с показателями у недоношенных детей без признаков инфекции ($p < 0,001$), в то время как содержание СРБ и ПКТ в первые сутки увеличивалось менее значимо ($p > 0,05$).

Отмечается нормализация уровня ПСП в динамике через 24 ч и 72 ч при отсутствии подтверждающих клинических и лабораторных признаков бактериальной инфекции. Через 72 ч после рождения уровень ПСП у таких недоношенных новорожденных детей не превышал 200 нг/мл.

Содержание SAA значимо увеличивалось через 24 ч, а ИЛ-18 – через 72 ч развития НС у недоношенных новорожденных детей, что не позволяет предложить их в качестве раннего маркера НС, но вместе с тем определение их уровней может быть полезно в комплексе с традиционными маркерами. При тяжелом течении НС наблюдалось повышение концентрации уровня ПСП в крови до Me (25Q – 75Q) 1398,2 (1250–1546) пг/мл, SAA – до Me (25Q – 75Q) 823,8 (698–1149) нг/мл, ИЛ-18 – до Me (25Q – 75Q) 81,9 (64,2–92,5) пг/мл.

Корреляционная связь между показателями прироста ПСП и выраженностью клинических признаков НС к концу первых суток и на третьи сутки после рождения у пациентов составила $r=0,67$ ($p=0,01$), $r=0,65$ ($p=0,01$) соответственно. Корреляционный анализ между приростом ПСП и SAA на вторые и третьи сутки заболевания не дал значимых результатов ($r=0,07$, $p=0,49$; $r=0,02$, $p=0,93$). Анализ роста уровня ПСП и показателей ИЛ-18 в эти же сроки дал аналогичные результаты ($r=-0,13$, $p=0,54$; $r=-0,08$, $p=0,73$). Это позволяет предложить использование показателей SAA и ИЛ-18 для диагностики позднего неонатального сепсиса в качестве дополнительных критериев вместе с СРБ, ПКТ, ПСП.

В случае эффективности проводимого лечения уровень ПСП прогрессивно снижался, повторяя в целом динамику изменения прочих маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), однако его снижение наступало уже к третьим суткам АБТ.

Высокий уровень пресепсина коррелировал со степенью тяжести НС: при тяжелом течении сепсиса показатель был равен $r=0,72$ ($p=0,001$), при среднетяжелом течении НС $r=0,66$.

Заключение. Таким образом, повышение концентрации ПСП может служить ранним диагностическим маркером бактериальной инфекции у новорожденных, так как его уровень повышается раньше, чем уровень традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), а его высокие уровни свидетельствуют о тяжелом развитии и течении НС у недоношенных детей. Снижение уровня ПСП может служить прогностически благоприятным показателем течения заболевания или надежным маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии, так как при мониторинге терапии НС он быстрее и надежнее, чем СРБ и ПКТ, отражает степень ее эффективности. Концентрации SAA и ИЛ-18 увеличивались на вторые сутки развития бактериальной инфекции у недоношенных детей, что не позволяет предложить их в качестве ранних маркеров неонатального сепсиса, но они могут анализироваться вместе с традиционными маркерами воспаления в качестве дополнительных диагностических критериев воспалительной реакции.

Список литературы

1. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис: руководство. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 192 с.
2. Peters C., Murthy S., Brant R., Kissoon, N., Görges M. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 19 (8). P. e394–e402. DOI: 10.1097/pcc.0000000000001598.
3. Иванова О.Н., Григорьев Е.В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. Т. 17. № 6. С. 72-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79.
4. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда. 4-е изд. М.: МИА, 2017. 408 с.
5. Randolph A.G., Mc Culloh R.J. Pediatric sepsis. *Virulence*. 2014. № 5 (1). P. 179-89. DOI: 10.4161/viru.27045.
6. Клингенберг К., Корнелиссе Р., Буонокоре Д., Майер Р., Стокер М. Ранний неонатальный сепсис с отрицательными культурами: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегией антибактериальной терапии // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8. № 1 (27). С. 95-106. DOI: 10.3389/fped.2018.00285.
7. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2011. Т. 13. № 4. С. 294-303.

8. Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры проблемы и перспективы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 96 (1). С. 123-134. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-123-134.
9. Зубков В.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 1. С. 51-56. DOI: 10.21508/1027-4065-2014-59-1-1-12.
10. Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. Lancet. 2017. № 390. P. 1770-1780. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
11. Дементьева Г.М., Короткая Е.В. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении // Вопросы охраны материнства и детства. 1981. № 2. С. 15-20.
12. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics. 2013. Vol. 1. P. 13-59. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59.
13. Реанимация и стабилизация новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 марта 2020 г. №15-4/И/2-2570 / Под. ред. Проф. Байбариной Е.Н. Неонатология, новости, мнения обучение. 2020. № 8 (1). 51 с.
14. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P., Noto A., Cibecchini F., Testa M., Puddu M., Ottonello G., Dessì A., Irmesi R., Gassa E.D., Fanni C., Fanos V. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012. Vol. 25 (5). P. 51-53.
15. Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры, проблемы и перспективы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 96 (1). С. 123-134. DOI: 10.3389/fped.2018.0028510.24110/0031-403X-2017-96-1-123-134.