

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626896>

Обзорная статья

Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы)

Ю.С. Александрович¹, Д.О. Иванов¹, Е.Ю. Павловская^{1, 2}, К.В. Пшениснoв¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Инфекции раннего неонатального периода и сепсис новорожденных — наиболее частая причина развития критического состояния, различных осложнений и неблагоприятного исхода заболевания, как в раннем, так и отдаленном периодах, однако достоверные критерии диагностики в настоящее время отсутствуют, что затрудняет раннее распознавание инфекционного процесса. На основании результатов многочисленных исследований установлено, что клинический анализ крови имеет крайне низкую клиническую ценность для диагностики инфекций и раннего неонатального сепсиса. Установлено, что концентрация С-реактивного белка в крови повышается спустя 10–12 ч после появления первых клинических признаков инфекции и достигает пика через 48 ч. Повышение уровня С-реактивного белка до 20 мг/л через 48 ч после рождения возможно даже у детей без инфекции, поэтому его использование в качестве маркера инфекций раннего неонатального периода весьма затруднительно. Пороговое значение концентрации С-реактивного белка в первые дни жизни составляет 10 мг/л. Недоношенные дети имеют более низкие значения по сравнению с доношенными. Увеличение концентрации прокальцитонина, так же как и С-реактивного белка, сразу после рождения является физиологическим, что ограничивает их диагностическую ценность в первые 2–4 дня жизни. Исследование концентрации прокальцитонина более оправдано для принятия обоснованного решения об отмене антибактериальной терапии. Пресепсин — один из наиболее ранних маркеров тяжелого течения инфекций у новорожденных, поскольку его концентрация не зависит от срока гестации. Уровень N-концевого про-BNP можно использовать как маркер кардиоваскулярной дисфункции, увеличение его уровня ассоциировано с тяжестью инфекционного процесса и летальным исходом. Универсальный маркер инфекций раннего неонатального периода и сепсиса у новорожденных в настоящее время отсутствует, что свидетельствует о необходимости тщательной оценки всех доступных клинико-лабораторных тестов в динамике.

Ключевые слова: новорожденный; внутриамниотическая инфекция; инфекция раннего неонатального периода; сепсис; ранний неонатальный сепсис; биомаркеры; исход.

Как цитировать

Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснoв К.В. Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы) // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626896>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626896>

Review Article

Predictors of early-onset neonatal infections (review)

Yurii S. Aleksandrovich¹, Dmitry O. Ivanov¹,
Ekaterina Yu. Pavlovskaya^{1, 2}, Konstantin V. Pshenishnov¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Nicholas the Children's City Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Infections of the early neonatal period and neonatal sepsis are the most common cause of critical condition, various complications and unfavorable outcome of the disease, both in the early and distant periods, but there are currently no reliable criteria for diagnosis, which makes it difficult to recognize the infectious process early. Based on the results of numerous studies, it was found that the clinical blood test has extremely low clinical value for the diagnosis of infections and early neonatal sepsis. It was found that the concentration of C-reactive protein in the blood rises 10–12 hours after the appearance of the first clinical manifestations of infection and peaks 48 hours later. An increase in C-reactive protein to 20 mg/L 48 hours after birth is possible even in newborns without infection, so its use as a marker of infections of the early neonatal period is very difficult. The threshold for C-reactive protein concentration in the first days of life is 10 mg/L. Premature babies have lower C-reactive protein values compared to full-term newborns. Increasing the concentration of procalcitonin, as well as C-reactive protein, immediately after birth is physiological, which limits their diagnostic value in the first 2–4 days of life. The procalcitonin concentration study is more justified for making an informed decision to discontinue antibacterial therapy. Presepsin is one of the earliest markers of a severe course of infections in newborns, since its concentration does not depend on the term of gestation. The level of N-terminal pro-BNP can be used as a marker of cardiovascular dysfunction, an increase in its level is associated with the severity of the infectious process and fatal outcome. A universal marker of infections of the early neonatal period and sepsis in newborns is currently absent, which indicates the need for a thorough assessment of all available clinical and laboratory tests over time.

Keywords: neonatal; intraamniotic infection; early onset neonatal infection; sepsis; early neonatal sepsis; biomarkers; outcome.

To cite this article

Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaya EYu, Pshenishnov KV. Predictors of early-onset neonatal infections (review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):79–87. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626896>

Received: 09.10.2023

Accepted: 23.11.2023

Published: 29.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Раннее выявление инфекции у новорожденных в критическом состоянии — крайне важная задача современной неонатологии и неонатальной интенсивной терапии [3, 5, 6, 18].

Прогрессирование инфекции, специфичной для неонатального периода, является самой частой причиной поступления новорожденных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В большинстве случаев именно наличие инфекции определяет тяжесть состояния пациентов и исход критического состояния, при этом несвоевременная идентификация возбудителя затрудняет проведение целенаправленной терапии, что существенно увеличивает риск осложнений и летального исхода [2, 3, 7, 11, 15, 17, 30, 34, 50].

К сожалению, специфические и патогномоничные симптомы инфекций неонатального периода отсутствуют [3, 5, 26]. У новорожденного могут отмечаться самые разные признаки полиорганной дисфункции (угнетение сознания, судороги, респираторный дистресс, олигурия и др.), однако их наличие позволяет лишь заподозрить инфекцию, в то время как достоверная диагностика возможна лишь при тщательном клинико-лабораторном исследовании с использованием специфических маркеров [4, 8, 12, 18, 30, 34].

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности проблемы и необходимости поиска высокочувствительных и специфичных критериев диагностики инфекционного процесса в неонатальном периоде.

Наиболее часто для диагностики инфекций в неонатальном периоде используют оценку общего количества лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов, а также отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (I/T). Увеличение абсолютного количества нейтрофилов является одним из абсолютных показателей течения инфекции [15]. Изменения количества лейкоцитов могут приводить к нейтрофилии и/или относительной лимфоцитопении [14, 36].

Количество лейкоцитов в раннем неонатальном периоде имеет прямую зависимость от срока гестации, при этом их максимальное число достигается в первые 8 ч жизни, что позволяет использовать оценку данного показателя с целью исключения инфекций у новорожденных лишь спустя 6–12 ч после рождения. По сравнению с лейкоцитозом лейкопения является более чувствительным предиктором инфекций и сепсиса у новорожденных, особенно если они вызваны грамотрицательными бактериями [38].

У 50 % новорожденных с неонатальным сепсисом развивается анемия, которая особенно опасна у недоношенных новорожденных, поскольку может стать причиной ишемического и гипоксического повреждения органов [22].

Один из значимых лабораторных показателей, используемых в диагностике инфекций раннего неонатального периода, — уровень тромбоцитов, который у большинства

пациентов бывает снижен [33]. Тромбоцитопения встречается приблизительно у 44,7–50 % новорожденных с сепсисом [16, 29, 38, 45]. Наиболее вероятная причина тромбоцитопении — повреждение эндотелиальных клеток, приводящее к активизации макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, что, в большинстве случаев, отмечается на поздней стадии инфекции и указывает на неблагоприятный исход заболевания [45]. Кроме этого, тромбоцитопения при тяжелых инфекциях и неонатальном сепсисе может быть обусловлена уменьшением количества мегакариоцитов и более быстрым разрушением тромбоцитов, цитотоксичностью бактериальных эндотоксина, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ДВС-синдромом и применением лекарственных препаратов, подавляющих мегакариоцитарный росток [38, 49].

Хотя клинический анализ считается традиционным методом исследования и широко используется в неонатальной практике, он имеет крайне низкую диагностическую ценность для выявления инфекционного процесса и раннего неонатального сепсиса, поскольку патологические изменения могут быть обусловлены любыми неблагоприятными воздействиями [9, 13].

Низкая чувствительность и специфичность клинического анализа крови стала основанием для поиска более значимых биологических маркеров инфекций в неонатальном периоде, среди которых в настоящее время в клинической практике наиболее широко используются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, тест, NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, N-концевой про-BNP) и др. [17–19, 23, 30, 31].

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

Установлено, что концентрация СРБ в крови повышается спустя 10–12 ч после появления первых клинических признаков инфекции и достигает пика через 48 ч [5, 32]. Учитывая относительно позднее увеличение концентрации С-реактивного белка в ответ на инфекцию и неспецифическое физиологическое увеличение в первые три дня жизни на фоне родового катарсиса, его использование в качестве маркера инфекций раннего неонатального периода весьма затруднительно [21].

Установлено, что повышение уровня СРБ до 20 мг/л через 48 ч после рождения возможно даже у новорожденных без инфекции, однако использование СРБ в комбинации с более ранними маркерами, такими как CD64, интерлейкины или прокальцитонин (ПКТ), могут повысить точность диагностики раннего неонатального сепсиса [41]. Пороговое значение концентрации СРБ в первые дни жизни составляет 10 мг/л [29, 38].

Выявлено, что уровень СРБ зависит от методики родоразрешения и срока гестации, при этом они отмечают, что средние показатели СРБ были значительно выше через 48 ч, чем через 12 и 24 ч после рождения, при этом наиболее выраженные изменения отмечались

при естественных родах (3,8 мг/л) и экстренном кесаревом сечении (3,6 мг/л) [41].

Продemonстрировано, что недоношенные дети имели более низкие значения СРБ по сравнению с доношенными новорожденными. Уровень СРБ увеличивался на 0,405 мг/л каждую неделю гестационного возраста [32].

Помимо использования в качестве диагностического маркера СРБ используется также для оценки эффективности антибактериальной терапии. Нормализация его уровня на фоне антибактериальной терапии свидетельствует о регрессировании инфекционного процесса. Однако следует отметить, что увеличение концентрации СРБ не является специфическим для бактериальной инфекции и может быть обусловлено любым стрессорным воздействием на фоне критического состояния неонатального периода [32].

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ

Концентрация ПКТ значительно увеличивается при инфекциях у новорожденных уже в первые 6 ч после появления минимальных клинических симптомов, достигает максимума через 18–24 ч и остается достаточно высокой до 48 ч [21].

Нельзя не отметить, что увеличение концентрации ПКТ, так же как и СРБ, после рождения является физиологическим, что ограничивает его диагностическую ценность в первые 2–4 дня жизни [3, 5, 21, 40].

Исследование концентрации ПКТ более оправдано для принятия обоснованного решения об отмене антибактериальной терапии [1]. Установлено, что прекращение лечения на основании оценки уровня ПКТ у новорожденных с подозрением на ранний неонатальный сепсис не приводило к неблагоприятным исходам, а продолжительность антибактериальной терапии значительно сокращалась [48].

К преимуществам ПКТ относится специфичность к бактериальным инфекциям и его быстрое снижение в ответ на адекватную антибактериальную терапию [28]. ПКТ более чувствительный маркер, чем СРБ, а использование их в комбинации приводит к увеличению чувствительности и будет более полезным для выявления раннего неонатального сепсиса [46].

ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИН

Проадреномедуллин является предшественником адреномедуллина, гормона, обладающего цитокиноподобным эффектом, увеличение концентрации которого в крови указывает на наличие воспалительного процесса в организме. Количественная оценка уровня адреномедуллина могла бы быть одним из достоверных методов исключения инфекций у новорожденных, однако период полувыведения этого маркера минимален и составляет

всего лишь 22 мин, поэтому для исследований используется его предшественник проадреномедуллин, концентрация которого в норме составляет 0,4 нмоль/л. При наличии инфекции его уровень значительно повышается [20, 24, 35, 47].

ПРЕСЕПСИН

Пресепсин — один из наиболее ранних маркеров тяжелого течения инфекций у детей, поскольку его концентрация в крови повышается уже через час после проникновения микробов в кровь, что позволяет использовать данный показатель не только для диагностики, но и прогнозирования исхода неонатального сепсиса [42–44]. Одним из достоинств пресепсина, как маркера инфекций в неонатальном периоде, является то, что его концентрация не зависит от срока гестации [37].

NTpBNP (N-КОНЦЕВОЙ ПРО-BNP)

К одним из современных маркеров сердечной недостаточности на фоне тяжелого течения инфекций у детей относится мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide). NTpBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, N-концевой про-BNP) является неактивным метаболитом BNP, при этом период его полувыведения составляет 60–120 ч, что значительно дольше, чем у BNP, что позволяет использовать его для диагностики кардиоваскулярной дисфункции у новорожденных с подозрением на инфекцию [39]. К сожалению, исследования, посвященные оценке диагностической и прогностической ценности NTpBNP в неонатальной практике, единичны [10]. В одной из работ было установлено, что увеличение концентрации NTpBNP было ассоциировано с тяжестью инфекционного процесса и летальным исходом у взрослых пациентов с сепсисом, нуждающихся в лечении в ОРИТ [53]. Аналогичные результаты получили и другие авторы, что служит косвенным подтверждением того, что NTpBNP может использоваться и в неонатальной практике [51, 52].

Перспективным направлением в диагностике инфекций раннего неонатального периода считается использование молекулярно-генетических методов, что позволяет значительно улучшить качество оказания помощи данной категории пациентов. Использование таких технологий, как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и количественная полимеразная цепная реакция могут значительно изменить подходы к диагностике инфекций и сепсиса у новорожденных [25, 27, 34].

Завершая обсуждение, проблемы диагностики инфекций раннего неонатального периода следует отметить, что, несмотря на множество перспективных биомаркеров, на сегодня нет ни одного теста или их комбинаций, обеспечивающих точную верификацию септического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время однозначные рекомендации по диагностике инфекций раннего неонатального периода на основании концентрации СРБ и ПКТ отсутствуют, что справедливо для всех новорожденных, независимо от срока гестации. Использование комбинации маркеров инфекционного процесса может помочь выявить течение инфекции на ранних этапах и своевременно начать терапию, что предотвратит неблагоприятные исходы. Особого внимания как предиктор заслуживает натрийуретический пептид NTprBNP, однако сегодня имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о его клинической значимости для диагностики степени тяжести кардиоваскулярной дисфункции у новорожденных с инфекцией раннего неонатального периода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый равный вклад в разработку концепции, проведение исследования

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Боронина И.В., Пшениснов К.В., и др. Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 1. С. 44–52. EDN: ZDBMJV doi: 10.24411/2308-2402-2019-11006
2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 56–63. EDN: ELVTUV doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 176 с.
4. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. № 1. С. 77–89. EDN: TZDXAZ doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
5. Иванов Д.О. Системный воспалительный ответ при неонатальном сепсисе: одинаков ли он? // Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 53–61.
6. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.
7. Иванов Д.О., Юрьев В.К., Моисеева К.Е., и др. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации // Медицина и организация здравоохранения. 2021. № 6(3). С. 4–19. EDN: ONZSWY
8. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мерденова З.С. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. С. 133. EDN: VUCVZZ
9. Крючкова О.Г., Великанова Е.А., Григорьев Е.В. Диагностические аспекты системной воспалительной реакции при

раннем неонатальном сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 6. С. 68–78. EDN: VLGCAT doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-68-78

10. Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Иванец Т.Ю., и др. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорожденных с сердечной недостаточностью // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 3. С. 16–22. EDN: UTJQIP doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-16-22

11. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 3. С. 54–67. EDN: XROWKT doi: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67

12. Похлебкина А.А. Диагностическая значимость маркеров острого воспаления // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 5. С. 60–65. EDN: YPUSAP

13. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. 2014. Т. 5, № 2. С. 81–87. EDN: SLRANZ doi: 10.17816/PED5281-87

14. Al Saleh K., AlQahtani R.M. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: Beyond the APACHE score // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100, N. 18. P. e25013. doi: 10.1097/MD.00000000000025013

15. Al-Gwaiz L.A., Babay H.H. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections // Med Princ Pract. 2007. Vol. 16, N. 5. P. 344–347. doi: 10.1159/000104806

16. Bhat Y.R., Kousika P., Lewis L., Purkayastha J. Prevalence and severity of thrombocytopenia in blood culture proven neonatal sepsis: a prospective study // Arch Pediatr Infect Dis. 2018. Vol. 6, N. 2. P. e12471. doi: 10.3109/09537104.2011.582526

17. Cantey J.B., Lee J.H. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis // Clin Perinatol. 2021. Vol. 48, N. 2. P. 215–227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012

18. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F.E., et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future // *Pediatr Res.* 2022. Vol. 91, N. 2. P. 337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
19. Chauhan N., Tiwari S., Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview // *Microb Pathog.* 2017. Vol. 107. P. 234–242. doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042
20. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D., et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia // *Crit Care.* 2006. Vol. 10, N. 3. P. R96. doi: 10.1186/cc4955
21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis // *Clin Chim Acta.* 2015. Vol. 451, N. Pt A. P. 46–64. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.031
22. Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis // *Inflammation.* 2018. Vol. 41, N. 5. P. 1569–1581. doi: 10.1007/s10753-018-0810-y
23. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers // *Front Pediatr.* 2022. Vol. 10. P. 840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
24. Fahmey S.S., Mostafa H., Elhafeez N.A., Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis // *Korean J Pediatr.* 2018. Vol. 61, N. 5. P. 156–159. doi: 10.3345/kjp.2018.61.5.156
25. Fan Y., Han Q., Li J., et al. Revealing potential diagnostic gene biomarkers of septic shock based on machine learning analysis // *BMC Infect Dis.* 2022. Vol. 22, N. 1. P. 65. doi: 10.1186/s12879-022-07056-4
26. Fleiss N., Tarun S., Polin R.A. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 27, N. 3. P. 101345. doi: 10.1016/j.siny.2022.101345
27. Fu Q., Yu W., Fu S., et al. Screening and identification of key gene in sepsis development: Evidence from bioinformatics analysis // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, N. 27. P. e20759. doi: 10.1097/MD.00000000000020759
28. Gkenti D., Dimitriou G. Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis: are we getting there? // *J Thorac Dis.* 2017. Vol. 9, N. 12. P. 4899–4902. doi: 10.21037/jtd.2017.11.80
29. Gupta B.K., Gupta B.K., Shrivastava A.K., et al. A study of neonatal sepsis and its relation to thrombocytopenia in neonates of tertiary care hospital of Western Nepal // *J Preg Child Health.* 2019. Vol. 6, N. 5. P. 421.
30. Hincu M.A., Zonda G.I., Stanciu G.D., et al. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis // *Children (Basel).* 2020. Vol. 7, N. 12. P. 309. doi: 10.3390/children7120309
31. Hisamuddin E., Hisam A., Wahid S., Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis // *Pak J Med Sci.* 2015. Vol. 31, N. 3. P. 527–531. doi: 10.12669/pjms.313.6668
32. 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. Vol. 102, N. 1. P. 25–36. doi: 10.1159/000336629
33. Levi M. Platelets in critical illness // *Semin Thromb Hemost.* 2016. Vol. 42, N. 3. P. 252–257. doi: 10.1055/s-0035-1570080
34. Memar M.Y., Alizadeh N., Varshochi M., Kafil H.S. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019. Vol. 32, N. 1. P. 143–153. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984
35. Milas G.P., Issaris V. Proadrenomedullin and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // *Eur J Pediatr.* 2022. Vol. 181, N. 1. P. 59–71. doi: 10.1007/s00431-021-04214-9
36. Molloy E.J., Bearer C.F. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation // *Pediatr Res.* 2022. Vol. 91, N. 2. P. 267–269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4
37. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P., et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25, N. Suppl 5. P. 51–53. doi: 10.3109/14767058.2012.717462
38. Ognean M.L., Boicean A., Şular F.L., et al. Complete blood count and differential in diagnosis of early onset neonatal sepsis // *Rev Rom Med Lab.* 2017. Vol. 25, N. 1. P. 1–9. doi: 10.1515/rrlm-2016-0042
39. Okur N., Buyuktiryaki M., Uras N., et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the early diagnosis of neonatal sepsis // *Journal of Pediatric Infectious Diseases.* 2019. Vol. 14, N. 5. P. 228–234. doi: 10.1055/s-0039-1692341
40. Omar J., Isa S., Ismail T.S.T., et al. Procalcitonin as an early laboratory marker of sepsis in neonates: variation in diagnostic performance and discrimination value // *Malays J Med Sci.* 2019. Vol. 26, N. 4. P. 61–69. doi: 10.21315/mjms2019.26.4.7
41. Perrone S., Lotti F., Longini M., et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018. Vol. 103, N. 2. P. F163–F166. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506
42. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., De et al. presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2022. Vol. 176, N. 8. P. 750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
43. Priolo F., Maggio L., Fattore S., et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns // *Ital J Pediatr.* 2023. Vol. 49, N. 1. P. 35. doi: 10.1186/s13052-023-01420-z
44. Puspaningtyas N.W., Karyanti M.R., Paramita T.N., et al. Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children // *Front Pediatr.* 2023. Vol. 11. P. 1036993. doi: 10.3389/fped.2023.1036993
45. Ree I.M.C., Fustolo-Gunnink S.F., Bekker V., et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N. 10. P. e0185581. doi: 10.1371/journal.pone.0185581
46. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review // *Crit Care.* 2018. Vol. 22, N. 1. P. 316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1
47. Solé-Ribalta A., Bobillo-Pérez S., Valls A., et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients // *Eur J Pediatr.* 2020. Vol. 179, N. 7. P. 1089–1096. doi: 10.1007/s00431-020-03587-7
48. Stocker M., van Herk W., El Helou S., et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPlns) // *Lancet.* 2017. Vol. 390, N. 10097. P. 871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
49. Vardon-Bouines F., Ruiz S., Gratacap M.P., et al. Platelets are critical key players in sepsis // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N. 14. P. 3494. doi: 10.3390/ijms20143494
50. Webbe J.W.H., Duffy J.M.N., Afonso E., et al. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for neonatal re-

search // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020. Vol. 105, N. 4. P. 425–431. doi: 10.1136/archdischild-2019-317501

51. Xie H., Huo Y., Chen Q., Hou X. application of B-type natriuretic peptide in neonatal diseases // Front Pediatr. 2021. Vol. 9. P. 767173. doi: 10.3389/fped.2021.767173

52. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy

and alter immune function // Cell Host Microbe. 2017. Vol. 22, N. 6. P. 757–765.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.020

53. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit // J Int Med Res. 2019. Vol. 47, N. 1. P. 44–58. doi: 10.1177/0300060518793791

REFERENCES

1. Aleksandrovich YuS, Boronina IV, Pshenishnov KV, Popova IN. Concentration of serum procalcitonin as a criterion of antibacterial therapy refuse in groups of late preterm and term newborns with suspected early neonatal sepsis. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):44–52. EDN: ZDBMJV doi: 10.24411/2308-2402-2019-11006
2. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaya EYu, et al. Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):56–63. EDN: ELVTUV doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63
3. Alexandrovich YuS, Pshenishnov KV, Ivanov DO. Neonatal sepsis. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2019. 176 p. (In Russ.)
4. Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DY, et al. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review. *Annals of Critical Care*. 2021;(1):77–89. EDN: TZDXAZ doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
5. Ivanov DO. Systemic inflammatory response in neonatal sepsis: the same whether it? *Translyatsionnaya Meditsina*. 2014;(1):53–61. EDN: SJKOSZ
6. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Manual of perinatology. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
7. Ivanov DO, Yuryev VK, Moiseeva KE, et al. Dynamics and forecast of mortality among newborns in obstetric organizations of the Russian Federation. *Meditsina i Organizatsiya Zdravookhraneniya*. 2021;6(3):4–19. EDN: ONZSWY
8. Kasohov TB, Coraeva ZA, Merdenova ZS. Indicators of immune status of newborn premature infants with infectious and inflammatory diseases. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;(2):133. EDN: VUCVZZ
9. Krjuchkova OG, Velikanova EA, Grigor'ev EV. Diagnostic aspects of systemic inflammatory response in early neonatal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2015;12(6):68–78. EDN: VLCGAT doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-68-78
10. Maslennikova IN, Bokeriya EL, Ivanets TYu, et al. Experience of the natriuretic peptide use in the complex diagnosis and treatment of newborns with heart failure. *Pediatrics. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020; 99(3):16–22. EDN: UTJQIP doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-16-22
11. Perepelitsa SA. Etiologic and pathogenic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *General Reanimatology*. 2018;14(3):54–67. (In Russ.) EDN: XROWKT doi: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67
12. Pohlebkina AA. The role of markers of acute inflammation. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(S):60–65. EDN: YPUSAP
13. Strukov DV, Alexandrovich YuS, Vasiliev AG. Actual aspects of sepsis and septic shock. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2014;5(2):81–87. EDN: SLRANZ doi: 10.17816/PED5281-87

14. Al Saleh K, Al Qahtani RM. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: Beyond the APACHE score. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(18):e25013. doi: 10.1097/MD.00000000000025013

15. Al-Gwaiz LA, Babay HH. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med Princ Pract*. 2007;16(5):344–347. doi: 10.1159/000104806

16. Bhat YR, Kousika P, Lewis L, Purkayastha J. Prevalence and severity of thrombocytopenia in blood culture proven neonatal sepsis: a prospective study. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2018;6(2):e12471. doi: 10.3109/09537104.2011.582526

17. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215–227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012

18. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z

19. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog*. 2017;107:234–242. doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042

20. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(3): R96. Doi: 10.1186/cc4955

21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):46–64. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.031

22. Effenberger-Neidnicht K, Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis. *Inflammation*. 2018;41(5):1569–1581. doi: 10.1007/s10753-018-0810-y

23. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288

24. Fahmey SS, Mostafa H, Elhafeez NA, Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. 2018;61(5):156–159. doi: 10.3345/kjp.2018.61.5.156

25. Fan Y, Han Q, Li J, et al. Revealing potential diagnostic gene biomarkers of septic shock based on machine learning analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):65. doi: 10.1186/s12879-022-07056-4

26. Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(3):101345. doi: 10.1016/j.siny.2022.101345

27. Fu Q, Yu W, Fu S, et al. Screening and identification of key gene in sepsis development: Evidence from bioinformatics analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27): e20759. doi: 10.1097/MD.00000000000020759

28. Gkentzi D, Dimitriou G. Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis:

are we getting there? *J Thorac Dis.* 2017;9(12):4899–4902. doi: 10.21037/jtd.2017.11.80

29. Gupta BK, Gupta BK, Shrivastava AK, et al. A study of neonatal sepsis and its relation to thrombocytopenia in neonates of tertiary care hospital of Western Nepal. *J Preg Child Health.* 2019;6(5):421.

30. Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, et al. 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

31. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2015;31(3):527–531. doi: 10.12669/pjms.313.6668

32. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25–36. doi: 10.1159/000336629

33. Levi M. Platelets in critical illness. *Semin ThrombHemost.* 2016;42(3):252–257. doi: 10.1055/s-0035-1570080

34. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(1):143–153. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984

35. Milas GP, Issaris V. Proadrenomedullin and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):59–71. doi: 10.1007/s00431-021-04214-9

36. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 2022;91(2):267–269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4

37. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, 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): 51–53. doi: 10.3109/14767058.2012.717462

38. Ognean ML, Boicean A, Șular FL, et al. Complete blood count and differential in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Rev Rom Med Lab.* 2017;25(1):1–9. doi: 10.1515/rrlm-2016-0042

39. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases.* 2019;14(5):228–234. doi: 10.1055/s-0039-1692341

40. Omar J, Isa S, Ismail TST, et al. Procalcitonin as an early laboratory marker of sepsis in neonates: variation in diagnostic performance and discrimination value. *Malays J Med Sci.* 2019;26(4):61–69. doi: 10.21315/mjms2019.26.4.7

41. Perrone S, Lotti F, Longini M, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(2):F163–F166. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506

42. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647

43. Priolo F, Maggio L, Fattore S, et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):35. doi: 10.1186/s13052-023-01420-z

44. Puspaningtyas NW, Karyanti MR, Paramita TN, et al. Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children. *Front Pediatr.* 2023;11:1036993. doi: 10.3389/fped.2023.1036993

45. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185581. doi: 10.1371/journal.pone.0185581

46. Ruan L, Chen GY, Liu Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2018;22(1):316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1

47. Solé-Ribalta A, Bobillo-Pérez S, Valls A, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1089–1096. doi: 10.1007/s00431-020-03587-7

48. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (*NeoPlns*). *Lancet.* 2017;390(10097):871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7

49. Vardon-Bouines F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3494. doi: 10.3390/ijms20143494

50. Webbe JWH, Duffy JMN, Afonso E, et al. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):425–431. doi: 10.1136/archdischild-2019-317501

51. Xie H, Huo Y, Chen Q, Hou X. Application of B-type natriuretic peptide in neonatal diseases. *Front Pediatr.* 2021;9:767173. doi: 10.3389/fped.2021.767173

52. Yang JH, Bhargava P, McCloskey D, et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. *Cell Host Microbe.* 2017;22(6):757–765.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.020

53. Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J Int Med Res.* 2019;47(1):44–58. doi: 10.1177/0300060518793791

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Станиславович Александрович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Yurii S. Aleksandrovich**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Екатерина Юрьевна Павловская, врач — анестезиолог-реаниматолог, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия; соискатель кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Константин Викторович Пшениснов, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Ekaterina Yu. Pavlovskaya, anesthesiologist and intensive care physician, St. Nicholas the Children's City Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia; Applicant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Konstantin V. Pshenishnov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru