



Диагностическая точность пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка у новорожденных с ранним неонатальным сепсисом: одноцентровое проспективное исследование

Балашова Е.Н.¹, Шарафутдинова Д.Р.^{1,2}, Сухова Ю.В.¹, Кесслер Ю.В.¹, Титова К.Ю.¹,
Меньшикова А.А.¹, Киртбая А.Р.^{1,2}, Рындин А.Ю.^{1,2}, Иванец Т.Ю.¹, Ионов О.В.¹⁻³, Дегтярев Д.Н.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», 141009, г. Мытищи, Российская Федерация

Ранний неонатальный сепсис (РНС) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности новорожденных и не имеет тенденции к снижению в последние 30 лет. Необходимость максимально точно определить генерализацию инфекционного процесса привела к исследованию диагностической значимости биомаркеров системного воспалительного ответа, их кинетику и референсные значения, характерные для новорожденных. Наряду с традиционно используемыми биомаркерами, такими как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), в последнее десятилетие активно изучаются маркеры, отражающие участие первой линии защиты против патогенов, экспрессирующиеся на гранулоцитах и макрофагах, среди них наиболее известен пресепсин (ПСП).

ПСП представляет собой растворимую форму гликопротеина CD14 (sCD14-ST). Проведенные в последнее десятилетие исследования диагностической точности ПСП демонстрируют переменные результаты; основным объектом исследований в неонатологии являлись доношенные и поздние недоношенные дети. Отдельного внимания заслуживают работы, посвященные оценке клинической информативности различных комбинаций биомаркеров при РНС.

Цель исследования – оценка диагностической точности определения уровней ПСП в возрасте 2 и 12±4 ч жизни, ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч жизни и их комбинации в крови у новорожденных с РНС.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое были включены новорожденные гестационного возраста 23/4–41 нед, поступившие после рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в тяжелом состоянии за счет развития респираторных и/или сердечно-сосудистых нарушений и имеющие как минимум 2 клинических признака РНС в первые часы жизни. В 1-е сутки жизни объем обследования включал микробиологическое исследование и развернутый клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение уровня ПСП, в 48–72 ч жизни повторно проводили клинический анализ крови, исследование уровней СРБ и ПКТ. Концентрацию ПСП определяли в 2 временных точках: в течение первых 2 ч после рождения (T_1), а также в возрасте 12±4 ч жизни (T_2).

Ключевые слова:

ранний неонатальный сепсис; пресепсин; прокальцитонин; С-реактивный белок; новорожденные

Новорожденные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия РНС: основная группа – новорожденные с РНС ($n=145$), контрольная группа – новорожденные без инфекционного заболевания ($n=127$). Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS V.26.

Результаты. Проведенный анализ показал наибольшую диагностическую точность определения уровня ПСП в возрасте 12 ± 4 ч жизни с AUC $0,759\pm 0,031$ [95% доверительный интервал (ДИ) $0,697-0,782$] ($p<0,0001$) с порогом отсечки для прогнозирования РНС в $383,0$ пг/мл с чувствительностью (Se) 70,1% и специфичностью (Sp) 68,7%, прогностической ценностью отрицательного (ПОР) положительного результата (ППР) – 68% и 70,4% соответственно по сравнению с измерением в возрасте 2 ч жизни; медиана значения ПСП в возрасте 12 ± 4 ч у детей с РНС составила $468,5$ ($361,5-684,5$) пг/мл. Анализ уровня ПСП в точках T_2 и T_{12} показал его достоверное увеличение в динамике в основной группе к 12 ч жизни ($p=0,0003$), в отличие от контрольной, где концентрация ПСП не увеличивалась ($p=0,32$). Диагностическая точность определения уровня ПКТ в 48–72 ч жизни продемонстрировала Se 72,6% и Sp 97,3% с AUC $0,857\pm 0,027$ (95% ДИ $0,803-0,911$) ($p<0,00001$), порогом отсечки $2,64$ нг/мл, ПОР 96%, ППР 72%, в отличие от уровня СРБ, у которого AUC составила $0,685\pm 0,039$ с низкой чувствительностью и специфичностью и был выбран порог отсечки, соответствующий 99% специфичности – $4,88$ мг/л. Суммарная диагностическая точность уровня ПСП в 12 ± 4 ч жизни, уровня ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч составила 87,5%, с Se 86,3% и Sp 89,7%, суммарной AUC $0,928\pm 0,019$ ($p<0,00001$).

Заключение. Наибольшая диагностическая точность ПСП как маркера РНС определена в возрасте 12 ± 4 ч жизни. Порог отсечки уровня ПСП в возрасте 12 ± 4 ч жизни для прогнозирования РНС составил $383,0$ пг/мл (Se 70,1% и Sp 68,7%). Использование комбинации маркеров системного воспалительного ответа: уровня ПСП в 12 ± 4 ч жизни с последующим исследованием уровней ПКТ и СРБ в интервале 48–72 ч повышает точность диагностики РНС (Se 86,3% и Sp 89,7%).

Финансирование. Реактивы для определения пресеписина предоставлены представителями компании «Диакон».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста – Балашова Е.Н., Шарафутдинова Д.Р.; лабораторный анализ, формирование лабораторной базы данных, написание текста – Сухова Ю.В., Кесслер Ю.В.; сбор и обработка материала, формирование базы данных – Титова К.Ю., Меньшикова А.А.; общее руководство, сбор информации, редактирование – Ионов О.В., Киртбая А.Р., Рындин А.Ю., Иванец Т.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Дегтярев Д.Н.

Для цитирования: Балашова Е.Н., Шарафутдинова Д.Р., Сухова Ю.В., Кесслер Ю.В., Титова К.Ю., Меньшикова А.А., Киртбая А.Р., Рындин А.Ю., Иванец Т.Ю., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н. Диагностическая точность пресеписина, прокальцитонина и С-реактивного белка у новорожденных с ранним неонатальным сепсисом: одноцентровое проспективное исследование // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 3. С. 10–21. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-3-10-21>

Статья поступила в редакцию 10.07.2023. Принята в печать 28.08.2023.

The diagnostic accuracy of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein in newborns with early-onset neonatal sepsis: single-center prospective study

Balashova E.N.¹, Sharafutdinova D.R.^{1,2}, Sukhova Yu.V.¹, Kessler Yu.V.¹, Titova K.Yu.¹, Menshikova A.A.¹, Kirtbaya A.R.^{1,2}, Ryndin A.Yu.^{1,2}, Ivanets T.Yu.¹, Ionov O.V.¹⁻³, Degtyarev D.N.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovsky University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 141009, Mytishchi, Russian Federation

Early-onset neonatal sepsis (EONS) continued to rise over the past 30 years and remains the leading cause of morbidity, and mortality among newborns. Diagnostics need to determine the generalization of the infection process as accurately as possible and lead to the study of the significant biomarkers of the systemic inflammatory response. Their kinetics and reference values are specific to newborns. Routinely used biomarkers are C-reactive protein and procalcitonin. Presepsin (PSP) is a soluble form of the CD14 glycoprotein (sCD14-ST) and has been actively studied in the last decade. It reflects the participation of the first line of protection against pathogens and expresses on granulocytes and macrophages hPSP. Studies focused on the diagnostic accuracy of PSP show variable results. The main object of research in neonatology was term and late preterm babies. Studies devoted to the assessment of the clinical informativeness of various combinations of biomarkers in EONS deserve special attention.

Keywords:

early onset neonatal sepsis; presepsin; procalcitonin; C-reactive protein; newborns

Objective. Assessment of the diagnostic accuracy of levels of PSP at the age of 2 and 12±4 h of life, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) at the age of 48–72 h of life, and their combination in blood in newborns with EONS.

Material and methods. A single-center prospective study was conducted, which included newborns of gestational age 23/4–41 weeks who were admitted to the NICU after the birth in a serious condition due to the development of respiratory and/or cardiovascular disorders, and who had at least two clinical signs of EONS in the first hours of life. On the 1st day of life, the examination included blood culture, complete blood count (CBC), PSP level, at 48–72 h of life, a repeat of the CBC, levels of CRP and PCT were performed. PSP concentration determined at 2 time points: during the first 2 h after birth (T_2), and at the age of 12±4 h of life (T_{12}). Newborns were divided into 2 groups depending on the presence of EONS: the main group – newborns with EONS ($n=145$), and the control group – newborns without an infectious disease ($n=127$). Statistical analysis of the data conducted using SPSS V.26 software.

Results. The analysis showed the highest diagnostic accuracy of PSP level at the age of 12±4 h of life with an AUC of 0.759±0.031 (95% CI 0.697–0.782) ($p<0.0001$) with a cut-off value for predicting EONS of 383.0 pg/ml with Se 70.1% and Sp 68.7%, NPV 68%, PPV 70,4% compared with the measurement at the age of 2 h of life; the median of PSP at the age of 12±4 h in newborns with EONS was 468.5 (361.5–684.5) pg/ml. Analysis of the dynamics of PSP at points T_2 and T_{12} showed a significant increase in PSP level over time in the main group by 12 h of life ($p=0.0003$), in contrast to the control group, where PSP level did not increase ($p=0.32$). The diagnostic accuracy of PCT at 48–72 h of life demonstrated Se 72.6% and Sp 97.3% with an AUC of 0.857±0.027 (95% CI 0.803–0.911; $p<0.00001$) with a cut-off value of 2.64 ng /ml, NPV 96%, PPV 72%, in contrast to CRP, in which AUC was 0.685±0.039 with low sensitivity and specificity, and a cut-off value was chosen corresponding to 99% specificity – 4.88 mg/l. The total diagnostic accuracy of PSP at 12±4 h of life, PCT, and CRP at the age of 48–72 h was 87.5%, with Se 86.3% and Sp 89.7%, with a total AUC of 0.928±0.019 ($p<0.00001$).

Conclusion. The highest diagnostic accuracy of presepsin as a marker of early neonatal sepsis was determined at the age of 12±4 h of life. The cut-off value for PSP level at the age of 12±4 h of life for predicting EONS was 383.0 pg/ml (Se 70.1% and Sp 68.7%). The use of a combination of systemic inflammatory response markers: PSP level at 12±4 h of life, followed by a study of PCT and CRP levels in the interval of 48–72 h, increases the efficiency of diagnosing EONS (Se 86.3% and Sp 89.7%).

Funding. Reagents for determination of presepsin were provided by representatives of the “Deacon” company.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study, statistical data processing, text writing – Balashova E.N., Sharafutdinova D.R.; laboratory analysis, formation of a laboratory database, writing the text – Sukhova Yu.V., Kessler Yu.V.; collection and processing of material, formation of a database – Titova K.Yu., Menshikova A.A.; general management, collection information, editing – Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Ryndin A.Yu., Ivanets T.Yu.; concept and design of the study, editing – Degtyarev D.N.

For citation: Balashova E.N., Sharafutdinova D.R., Sukhova Yu.V., Kessler Yu.V., Titova K.Yu., Menshikova A.A., Kirtbaya A.R., Ryndin A.Yu., Ivanets T.Yu., Ionov O.V., Degtyarev D.N. The diagnostic accuracy of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein in newborns with early-onset neonatal sepsis: single-center prospective study. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2023; 11 (3): 10–21. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-3-10-21> (in Russian)

Received 10.07.2023. **Accepted** 28.08.2023.

Ранний неонатальный сепсис (РНС) остается ведущей причиной заболеваемости и летальности среди новорожденных, сохраняет тенденцию к росту за последние 30 лет [1]. Клинические признаки РНС неспецифичны и могут быть трудноотличимы от других состояний. «Золотым стандартом» диагностики бактериального сепсиса является идентификация микроорганизма в крови. Однако опубликованный обзор по РНС с отрицательной гемокультурой продемонстрировал преобладание последнего над сепсисом с положительной гемокультурой в ряде проведенных исследований в соотношениях от 1:6 до 1:16 (положительная/отрицательная гемокультура) [2]. Ввиду неспецифичности клинических проявлений РНС, продолжительности периода получения результатов микробиологического исследования крови, а также возможного варианта течения сепсиса с отрицательной гемокультурой ранняя диагностика системного воспалительного ответа (СВО) крайне необходима.

С одной стороны, задержка назначения антибактериальной терапии (АБТ) при истинном течении сепсиса может привести к повышению летальности и к другим неблагоприятным последствиям [3], а с другой стороны, необоснованное назначение АБТ приводит к не менее значимым последствиям, включая развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов [4, 5]. Кроме того, появляется все больше доказательств негативного влияния избыточной АБТ в раннем возрасте на формирование индивидуального микробиома, состояние здоровья и дальнейшее развитие детей [6]. Высокий уровень эмпирического использования и раннее назначение антибиотиков без доказанного течения инфекционного процесса связаны с такими неблагоприятными исходами, как поздний сепсис, некротизирующий энтероколит, смерть, неблагоприятные отдаленные исходы, связанные с развитием нервной системы в 18–21 мес жизни [5–9]. В то же время своевременная диагностика и обоснованная АБТ

являются ключевыми стратегиями улучшения неонатальных исходов [3].

Стремление максимально точно определить манифестацию инфекционного процесса у новорожденного привело к исследованию диагностической значимости биомаркеров СВО, их кинетики и референсных значений, характерных для новорожденных. Наряду с рутинно используемыми биомаркерами, такими как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), в последнее десятилетие активно изучается маркер, отражающий участие первой линии защиты против патогенов, – пресеписин (ПСП), или растворимый подтип CD14 (sCD14-ST). CD14 представляет собой гликопротеин, экспрессируемый на поверхности мембраны различных клеток, таких как моноциты, макрофаги и гранулоциты, и служит высокоаффинным рецептором для комплексов липополисахаридов (LPS) и LPS-связывающих белков (LBPs), активируя Toll-подобный рецептор 4 (TLR 4), запускающий фагоцитоз макрофагами и моноцитами связанных с рецептором микробных частиц. CD14 подвергается протеолизу после воздействия LPS и происходит высвобождение его фрагментов в кровотоки. Растворимый фрагмент рецептора макрофагов CD14, состоящий из 64 аминокислотных остатков, называется ПСП [10]. Таким образом, образование ПСП и его уровень отражают факт активации бактериального фагоцитоза и его интенсивность.

Поскольку достоверно определить начало взаимодействия патогена с организмом ребенка не представляется возможным, уловить реакцию СВО помогает определение уровней биомаркеров в крови, с учетом их кинетики от момента взаимодействия макро- и микроорганизма. Так, СРБ повышается через 12–24 ч от начала развития СВО и имеет максимальный уровень через 48 ч; ПКТ как более ранний маркер начинает повышаться через 6 ч с пиковой концентрацией в период от 18 до 24 ч и остается повышенным в течение 48 ч; ПСП, отражающий реакцию первой линии защиты, начинает повышаться в промежутке от 2 до 12 ч и снижается в течение суток на проводимой АБТ [11].

Немало опубликованных работ посвящено исследованию ПСП для диагностики как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, начиная с исследования в пуповинной крови, далее при развитии клинических симптомов и в различных временных точках от начала клинических проявлений сепсиса с высокой оценкой его диагностической точности [12–18]. Опубликованные результаты по порогу отсечки при диагностике РНС весьма вариабельны, а проведенные метаанализы не вносят четких порогов отсечки в практику врачей, ограничиваясь диапазонами либо с указанием только чувствительности и специфичности диагностического теста [19–21].

Цель нашего исследования – определение диагностической точности уровней ПСП в возрасте 2 и 12±4 ч жизни, ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч жизни и их комбинации в крови у детей с РНС.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники

С февраля 2020 г. по август 2022 г. проведено одноцентровое проспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В исследование включали доношенных и недоношенных новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и имеющих как минимум

2 клинических признака РНС в первые часы после рождения, соответствующие клиническим критериям сепсиса для проведения клинических исследований по протоколу экспертов 2010 г. [22].

Протокол исследования был одобрен комитетом по этике.

От родителей было получено письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерием исключения было наличие врожденных пороков развития, генетических синдромов, водянки плода, наследственных метаболических нарушений обмена веществ.

В исследование были включены 275 доношенных и недоношенных новорожденных гестационного возраста (ГВ) 23/4–41 нед, поступивших в ОРИТН в тяжелом состоянии ввиду развития после рождения респираторных и/или сердечно-сосудистых нарушений и имеющих как минимум 2 клинических признака РНС в первые часы жизни.

Новорожденным проводили лабораторное обследование в первые сутки и в возрасте 48–72 ч жизни. В первые сутки жизни объем обследования включал микробиологическое исследование и клинический анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, нейтрофильного индекса (НИ), определение уровня ПСП; в возрасте 48–72 ч жизни повторяли клинический анализ крови с подсчетом элементов крови, НИ, исследование уровня СРБ и ПКТ.

Концентрацию ПСП определяли в 2 временных точках: в течение первых 2 ч после рождения (T_2), а также в возрасте 12±4 ч жизни (T_{12}).

Концентрацию ПСП измеряли методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью автоматизированного анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Токио, Япония). Исследование проводили из образца цельной крови объемом 200 мкл, собранного в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Кровь для определения концентрации ПСП брали из периферической вены.

Концентрации СРБ и ПКТ исследовали в сыворотке венозной крови. Концентрацию СРБ измеряли турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе BA 400 (BioSystems, Испания). Концентрацию ПКТ измеряли методом электрохемилюминесценции на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Клинический анализ крови выполняли из цельной венозной крови (200 мкл), собранной в пробирку с ЭДТА, на гематологическом анализаторе Sysmex XN-L (Sysmex Corporation, Япония) с дополнительным подсчетом лейкоцитарной формулы в окрашенном мазке под микроскопом/методом световой микроскопии.

АБТ назначали при подозрении на течение РНС. Стартовую эмпирическую АБТ проводили препаратами ампициллин/ампициллин + сульбактам и аминогликозидами (гентамицин/амикацин) в возрастных дозах, согласно инструкциям к препаратам.

В течение 72 ч жизни проводили верификацию диагноза на основании данных анамнеза, клинических признаков РНС, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Диагноз РНС устанавливали по критериям экспертного протокола 2010 г. [22]: наличие как минимум 2 клинических и 2 лабораторных признаков или при положительной гемокультуре.

Из исследования в последующем были исключены 3 новорожденных в соответствии с критериями исключения (выявленные врожденные пороки развития и диагностированные синдромальные формы патологии).

Окончательно в анализируемую выборку вошли 272 новорожденных. Формирование выборки пациентов представлено на рис. 1.

Новорожденные были разделены на 2 группы в зависимости от РНС:

- основная группа – новорожденные с РНС ($n=145$);
- контрольная группа – новорожденные без инфекционного заболевания ($n=127$).

В основной группе у новорожденных по результатам клинического, лабораторного и инструментального обследования установлен РНС. Положительная гемокультура определена у 11 (7,6%) из 145 новорожденных. АБТ в этой группе проводили в течение 7–10 дней.

В контрольной группе у новорожденных по результатам клинического, лабораторного и инструментального обследования было исключено инфекционное заболевание. Основными диагнозами в этой группе новорожденных являлись респираторный дистресс-синдром и транзиторное тахипноэ новорожденных. 34 (26,7%) из 127 новорожденных в этой группе получали стартовую АБТ по подозрению на течение РНС в течение 3 дней с последующей отменой после окончательной верификации диагноза.

Анализируемые показатели для характеристики новорожденных включали ГВ, массу тела при рождении, пол, оценку по шкале Апгар через 1 и 5 мин после рождения, способ родоразрешения.

Конечные точки

Первичные конечные точки:

- определение значений уровня ПСП в крови в динамике в первые 2 и 12 ± 4 ч жизни у новорожденных с РНС и без инфекционного заболевания;
- оценка диагностической точности ПСП в первые сутки жизни в 2 диагностических точках у новорожденных с РНС.

Вторичные конечные точки:

- оценка диагностической точности уровней ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч жизни у новорожденных с РНС;
- суммарная оценка диагностической точности уровней маркеров воспаления (ПСП, ПКТ и СРБ) у новорожденных с РНС.

Статистический анализ

Основываясь на предыдущем исследовании [23], размер выборки, рассчитанный с применением программы G*Power V3.1, был достаточным для настоящего исследования (для 95% мощности и уровня значимости 0,05 необходимо по 41 пациенту в основной и контрольной группах).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS V.26. Для непараметрических переменных описаны медиана (Me) и интерквартильный размах (Interquartile range – IQR), соответствующий 25-му и 75-му процентилем.

Для категориальных переменных описана частота в абсолютных значениях и процентах.

Сравнение количественных переменных в исследуемых группах анализировали с помощью непараметрического теста Манна–Уитни.

Доношенные и недоношенные новорожденные, поступившие в ОРИТ с февраля 2020 г. по август 2022 г., ГВ 23/4–41 нед с ≥ 2 клиническими признаками РНС ($n=275$)

Выбыли из исследования – 3:
1 – ВПР мочевой системы (агенезия обеих почек)
1 – ВПР ЦНС
1 – синдром Дауна

Доношенные и недоношенные новорожденные, включенные в исследование ($n=272$)

Основная группа с РНС ($n=145$)

Контрольная группа ($n=127$)

Рис. 1. Формирование выборки новорожденных, включенных в исследование

ВПР – врожденные пороки развития; ГВ – гестационный возраст; ЦНС – центральная нервная система. Расшифровка остальных аббревиатур приведена в тексте статьи.

При сравнении качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона (ожидаемое явление >10), χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (ожидаемое явление >5 , но <10), точный критерий Фишера (ожидаемое явление <5).

Сравнение значений ПСП в точках T_2 и T_{12} в каждой группе выполняли с помощью критерия Вилкоксона.

Оценку диагностической точности биохимических маркеров при РНС проводили с помощью метода ROC-анализа с построением ROC-кривых с оценкой чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели, с расчетом прогностической ценности положительного результата (ППР), прогностической ценности отрицательного результата (ПОР) и диагностической точности. ROC-кривые по площади под кривой (AUC) сравнивали при помощи теста Делонга.

Для суммарной оценки диагностической точности маркеров построили диагностическую модель методом логистической регрессии с последующей оценкой чувствительности и специфичности модели, полученной методом ROC-анализа.

При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

В окончательный анализ вошли 272 доношенных и недоношенных новорожденных, поступивших в ОРИТ, имеющие ≥ 2 клинических признака РНС.

Характеристики новорожденных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в основной группе новорожденные были меньшего ГВ, меньшей массы тела при рождении и с более низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Различий по гендерной частоте и способу родоразрешений не отмечено.

Значения ПСП (пг/мл) в точках T_2 (0–2 ч жизни), T_{12} (12 ± 4 ч жизни) у детей исследуемых групп представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в основной группе значения ПСП в точках T_2 и T_{12} были статистически значимо выше, чем в контрольной.

Таблица 1. Характеристика новорожденных, включенных в исследование (n=272)

Показатель	Основная группа (n=145)	Контрольная группа (n=127)	p
Гестационный возраст, нед, Me (IQR)	34,1 (31,0–36,2)	36,0 (34,5–37,3)	<0,001
Масса тела при рождении, г, Me (IQR)	2240 (1430–2960)	2618 (2100–3121)	<0,001
Мальчики/девочки, абс. (%)	81 (55,8)/64 (44,2)	62 (48,8)/65 (51,2)	0,246
Оценка по шкале Апгар:			
– на 1-й минуте, баллы, Me (IQR)	7 (6–8)	8 (7–8)	<0,001
– на 5-й минуте, баллы, Me (IQR)	8 (7–8)	8 (8–9)	<0,001
Способ родоразрешения:			
кесарево сечение/самопроизвольные роды, абс. (%)	121 (83,4)/24 (16,6)	92 (72,4)/35 (27,6)	0,028
Положительная гемокультура, абс. (%)	11 (7,6)	0	–

Таблица 2. Уровни пресепсина (пг/мл) у новорожденных в точках T₂ (0–2 ч жизни), T₁₂ (12±4 ч жизни)

ПСП, пг/мл	Основная группа (n=145)	Контрольная группа (n=127)	p
T ₂ , Me (IQR)	410,5 (310,0–594,0)	297,0 (236,0–409,0)	<0,0001
T ₁₂ , Me (IQR)	468,5 (361,5–684,5)	312,0 (253,0–425,0)	<0,0001

При сравнении площадей под ROC-кривыми, соответствующих взаимосвязи наличия РНС и значения ПСП в точке T₂ и T₁₂ у новорожденных, наибольшую диагностическую точность показал уровень ПСП в 12±4 ч жизни (p=0,037) (рис. 2). Определено оптимальное разделяющее значение ПСП в точке T₁₂, позволяющее классифицировать новорожденных с наличием и отсутствием РНС, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Согласно проведенному анализу, при ПСП в точке T₁₂ ≥383,0 пг/мл с Se 70,1% и Sp 68,7% прогнозировался высокий риск РНС у новорожденных. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи наличия РНС и ПСП в точке T₁₂ составила 0,759±0,031 с 95% ДИ 0,697–0,782. Полученная модель была статистически значимой (p<0,0001). ПОР составила 68%, ППР – 70,4%. Диагностическая точность составила 69,3%.

Анализ измерений в точках T₂ и T₁₂ показал достоверное увеличение уровня ПСП с течением времени в основной группе к 12±4 ч жизни (p=0,0003), в отличие от контрольной, где уровень ПСП не увеличивался (p=0,32) (рис. 3).

В основной группе у 11 (7,6%) из 145 новорожденных РНС подтвержден положительной гемокультурой. Проведен анализ уровней и диагностической точности ПСП у данной категории новорожденных.

Значения ПСП в точках T₂ (0–2 ч жизни), T₁₂ (12±4 ч жизни) у новорожденных с РНС с положительной гемокультурой представлены в табл. 3.

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал высокие показатели диагностической точности ПСП у новорожденных с РНС с положительной гемокультурой как в возрасте первых 2 ч жизни, так и в 12±4 ч жизни. Площадь под ROC-кривой в T₂ составила 0,902±0,046 с 95% ДИ 0,813–0,992, AUC в T₁₂ – 0,939±0,025 с 95% ДИ 0,891–0,987. Полученные модели были статистически значимыми (p<0,0001) (рис. 4).

По результатам ROC-анализа у новорожденных с положительной гемокультурой пороговое значение ПСП в точке cut-off в возрасте 12±4 ч жизни составило 571,5 пг/мл с Se 83,3% и Sp

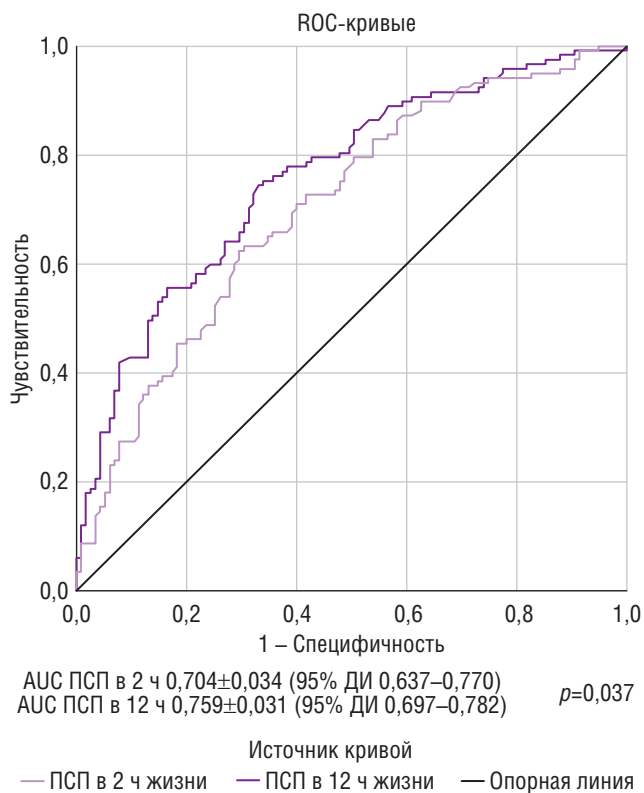


Рис. 2. ROC-кривые, соответствующие взаимосвязи наличия раннего неонатального сепсиса и значения пресепсина (ПСП) в точках T₂ и T₁₂ у новорожденных

92,2%. ПОР составила 98,1%, ППР – 40%. Диагностическая точность составила 91,2%.

Уровни СРБ и ПКТ при обследовании новорожденных обеих групп в возрасте 48–72 ч жизни представлены в табл. 4.

Методом ROC-анализа определены точки cut-off для ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч жизни для диагностики РНС. При сравнении площадей под ROC-кривыми (AUC) достоверно боль-

Таблица 3. Значения пресепсина (ПСП) в точках T₂ (0–2 ч жизни), T₁₂ (12±4 ч жизни) у новорожденных с ранним неонатальным сепсисом (РНС) с положительной гемокультурой

ПСП, пг/мл	РНС с положительной гемокультурой (n=11)
T ₂ , Me (IQR)	649,0 (436,0–1161,0)
T ₁₂ , Me (IQR)	630,0 (545,5–830,0)

шей значимостью для РНС обладает уровень ПКТ ($p=0,0002$) (рис. 5).

При сравнении AUC для ПКТ в возрасте 48–72 ч жизни и ПСП на 12±4 ч жизни достоверной разницы не выявлено ($p=0,17$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза РНС и ПКТ, составила $0,857\pm 0,027$ (95% ДИ 0,803–0,911). Полученная модель была статистически значима ($p<0,00001$). Пороговое значение ПКТ в точке cut-off составило 2,64 нг/мл. При уровне ПКТ, равном или превышающим данное значение, прогнозировался высокий риск РНС с Se 72,6% и Sp 97,3%. ПОР составила 96%, ППР – 72%. Диагностическая точность составила 81,3%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза РНС и СРБ, составила $0,685\pm 0,039$ (95% ДИ 0,608–0,762). Полученная модель была статистически значима ($p<0,001$). Однако данный маркер продемонстрировал низкие чувствительность и специфичность, был выбран порог отсечки с наибольшей специфичностью. При уровне СРБ $\geq 4,88$ мг/л со специфичностью 99% и чувствительностью 12,7% прогнозировался высокий риск РНС. ПОР составила 46,6%, ППР – 94,1%. Диагностическая точность составила 50,2%.

Методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, описывающая вероятность наличия РНС от суммарной значимости маркеров воспаления: уровня ПСП в 12±4 ч жизни и уровней ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч жизни. Наблюдаемая зависимость описана уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \\ z = -3,922 + 0,004 \times \text{ПСП}_{12ч} + 0,914 \times \text{ПКТ}_{3с} + 0,359 \times \text{СРБ}_{3с},$$

где ПСП_{12ч} – уровень ПСП в 12±4 ч жизни, ПКТ_{3с} – уровень прокальцитонина в возрасте 48–72 ч жизни, СРБ_{3с} – уровень С-реактивного белка в возрасте 48–72 ч жизни, e – константа Эйлера ($\approx 2,718$).

Методом ROC-анализа определена диагностическая значимость модели с чувствительностью 86,3% и специфичностью 89,7%. Верно предсказанные значения составили 87,5%. Площадь под ROC-кривой составила $0,928\pm 0,019$ с 95% ДИ 0,890–0,967. Полученная модель статистически значима ($p<0,00001$) (рис. 6).

Обсуждение

Неспецифичность симптомов РНС и необходимость в наиболее раннем и точном биомаркере, помогающем клини-

Таблица 4. Уровни прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) у новорожденных исследуемых групп в возрасте 48–72 ч жизни

Показатель	Основная группа (n=145)	Контрольная группа (n=127)	p
ПКТ, нг/мл, Me (IQR)	5,68 (1,59–8,68)	0,78 (0,45–1,37)	<0,0001
СРБ, мг/л, Me (IQR)	1,4 (0,59–2,72)	0,58 (0,32–1,28)	<0,0001

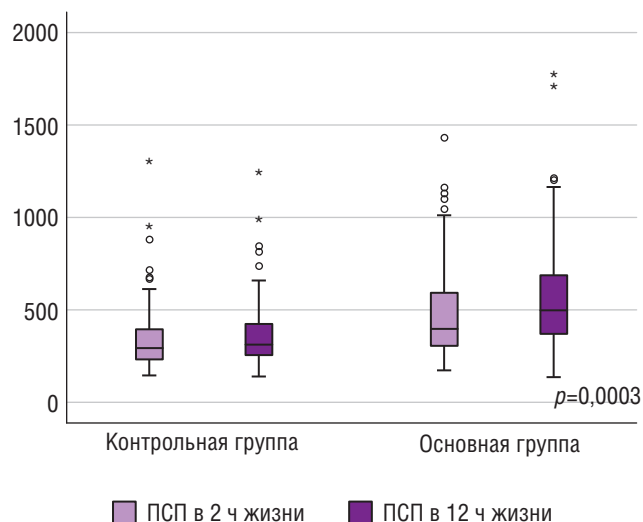


Рис. 3. Динамика уровня пресепсина (ПСП) в исследуемых группах новорожденных в первые 12±4 ч жизни

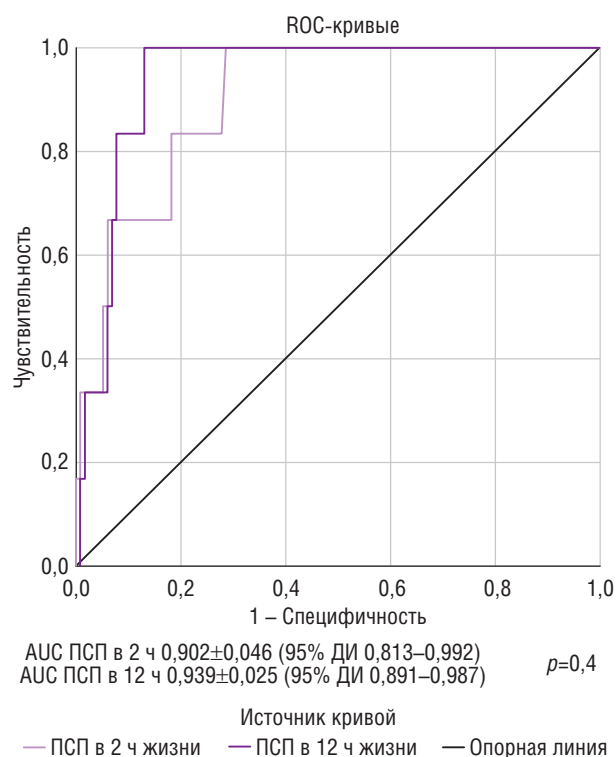


Рис. 4. ROC-кривые, соответствующие взаимосвязи наличия РНС и значения ПСП в точке T₂ и T₁₂ у новорожденных с положительной гемокультурой

цистам в принятии решения о назначении новорожденному АБТ, способствовали проведению большого количества исследований различных биомаркеров и их комбинаций для диагностики РНС.

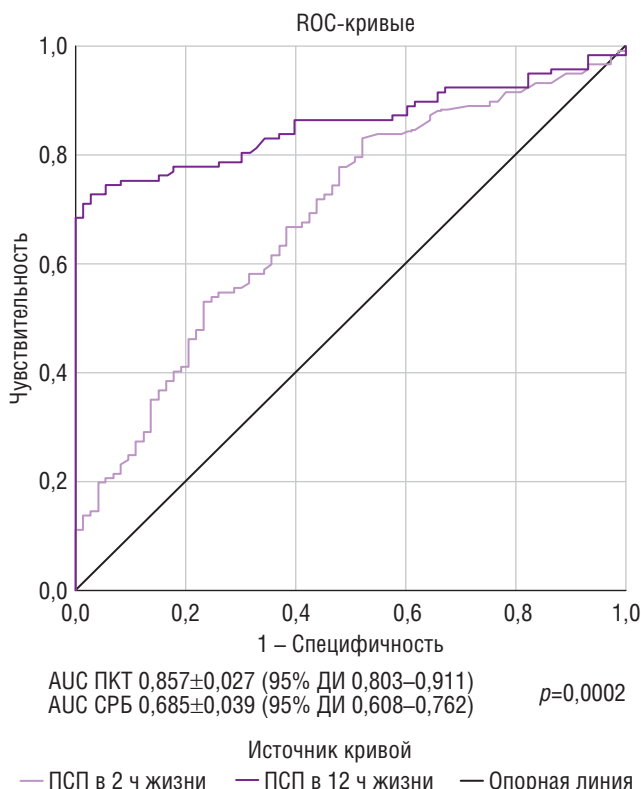


Рис. 5. ROC-кривые, соответствующие взаимосвязи наличия раннего неонатального сепсиса, уровней прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) у новорожденных в возрасте 48–72 ч жизни

Отсутствие единого подхода в отечественной неонатальной практике к постановке диагноза «сепсис» приводит к тому, что в большинстве случаев РНС заменяют диагнозом «врожденная пневмония» или «инфекция, специфичная для перинатального периода» при отсутствии явного очага или отрицательной гемокультуре при совокупности клинических и лабораторных критериев РНС.

Разработка единых критериев неонатального сепсиса с учетом особенностей доношенных и недоношенных новорожденных до сих пор остается актуальной проблемой [24]. На совещании экспертов в 2010 г., организованном Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA), были разработаны критерии определения неонатального сепсиса для включения в клинические исследования: температурная реакция, сердечно-сосудистые и микроциркуляторные нарушения, респираторный статус, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, неспецифические изменения, отражающие уровень церебральной активности, и лабораторные признаки, характерные для СВО (уровень лейкоцитов, тромбоцитов, НИ, уровни СРБ, ПКТ, лактата, глюкозы, дефицит оснований) [22]. Комбинация как минимум 2 клинических и 2 лабораторных признаков или выявление возбудителя в крови (в том числе методом полимеразной цепной реакции) определяет понятие неонатального сепсиса с разделением на ранний или поздний по временному критерию развития нарушений менее или более 72 ч жизни.

В нашем исследовании провели серийное определение уровня ПСП в 2 точках: в 2 и 12±4 ч жизни для определения наилучшей диагностической значимости при клинических симптомах РНС, соответствующих критериям по протоколу экспертов EMA. Проведенный анализ показал наибольшую диагностическую точность

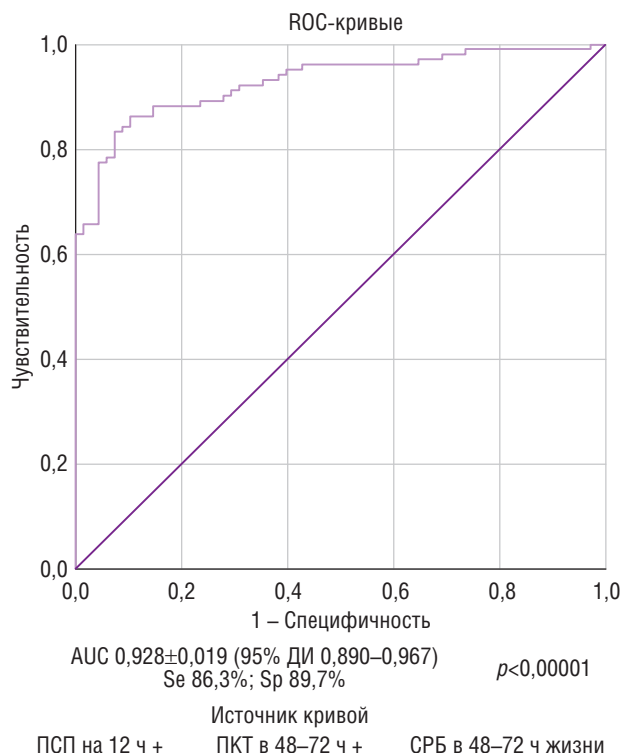


Рис. 6. ROC-кривая, соответствующие взаимосвязи наличия раннего неонатального сепсиса (РНС) и суммарной диагностической значимости уровней пресеписина (ПСП) в 12±4 ч жизни, прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) в возрасте 48–72 ч жизни у новорожденных

ПСП в возрасте 12±4 ч жизни (см. рис. 2) с порогом отсечки для прогнозирования РНС в 383,0 пг/мл с Se 70,1% и Sp 68,7%, ПОР 68%, ППР 70,4%, медиана значения ПСП в возрасте 12±4 ч у детей с РНС составила 468,5 (361,5–684,5) пг/мл. Проведенный дополнительный анализ детей с культурально-положительным РНС ($n=11$) продемонстрировал более высокие показатели диагностической точности ПСП в 12±4 ч жизни с AUC $0,939 \pm 0,025$ (95% ДИ $0,891 - 0,98$) (см. рис. 4), с порогом отсечки в 571,5 пг/мл с Se 83,3% и Sp 92,2%, ПОР 98,1%, ППР 40%; медиана значения ПСП в возрасте 12±4 ч у детей с культурально-положительным РНС составила 630,0 (545,5–830,0) пг/мл.

В последние годы выполнено большое количество работ, посвященных диагностической значимости ПСП при раннем и позднем неонатальном сепсисе, а также по определению референсных значений ПСП у новорожденных [13, 25, 26]. В ряде исследований указаны более высокие значения ПСП при РНС у новорожденных, чем в полученных нами результатах. Так, А. Ahmed и соавт. в своем исследовании определили порог отсечки ПСП при подозрении на РНС у новорожденных с массой тела >1500 г – 821 пг/мл, при этом уровень ПСП исследовали до назначения АБТ [17]. В исследовании G. Gad и соавт. продемонстрировали порог отсечки в 480 пг/мл у доношенных новорожденных, при этом основная исследуемая группа включала только новорожденных с положительной гемокультурой [27]. В исследовании T. Motalib и соавт. порог отсечки составил 672 пг/мл у доношенных и поздних недоношенных, но образцы крови собирали на 1-е или 2-е сутки жизни [14]. В приведенных исследованиях группа новорожденных с подозрением на РНС не превышала 30 детей. В исследовании N. Rashwan и соавт. порог отсечки ПСП при неонатальном сепсисе составил 200 пг/мл,

Se 82,35% и Sp 100%, но в исследование вошли новорожденные как с ранним, так и с поздним неонатальным сепсисом [28]. Эти исследования демонстрируют широкий диапазон описываемых значений ПСП, которые могут регистрироваться у новорожденных в течение первых дней жизни.

В большинстве проведенных работ по диагностической значимости ПСП в качестве маркера РНС исследование уровня ПСП проводили при возникновении клинических симптомов, и время клинической манифестации не указывали. Кроме того, основным объектом исследования были доношенные и поздние недоношенные новорожденные. Опубликованы немногочисленные исследования по динамике ПСП при РНС [15, 16, 18]. Пороги отсечки в опубликованных работах отличаются от полученных нами данных в большей или меньшей степени. Так, А. Ozdemir и соавт. исследовали уровень ПСП при появлении клинических симптомов у небольшой группы доношенных новорожденных с подозрением на РНС ($n=29$ vs 40) в сравнении с СРБ и ПКТ и представили порог отсечки в этой точке ПСП в 539 пг/мл с Se 80% и Sp 75%, ПОР 59%, ППР 91%, продемонстрировав большую диагностическую эффективность СРБ по сравнению с ПСП и ПКТ [18]. В динамике данные маркеры исследовали на 3-и и 7-е сутки жизни, и все они показали снижение на фоне проводимой АБТ.

В аналогичном исследовании I. Pospisilova и соавт. демонстрируют наибольшую точность ПСП в точке развития клинических симптомов (T_0) (порог отсечки 695 пг/мл, Se 80%, Sp 92,9%) с последующим его снижением (так же как ИЛ-6) через 12–24 и 48–72 ч от T_0 у доношенных и поздних недоношенных новорожденных с высоким риском РНС ($n=20$), в отличие от СРБ и ПКТ, повышающихся через 12–36 ч от развития клинических симптомов [16].

В нашем исследовании мы наблюдали обратную динамику ПСП в первые 12 ч. При этом в исследовании I. Pospisilova и соавт. наибольшая диагностическая точность в точке развития клинических симптомов зафиксирована при использовании комбинации маркеров: ПСП, СРБ и ИЛ-6 [AUC 0,97 (0,91–0,99), Se 90%, Sp 93,2%]. В исследование P. Montaldo и соавт. включены недоношенные новорожденные ($n=32$) с РНС, подтвержденным положительной гемокультурой, что, безусловно, является сильной стороной исследования [15]. Авторы изучали динамику ПСП с 2 ч жизни (T_0), в 12, 24 и 48 ч жизни, параллельно с исследованием СРБ и ПКТ, что частично сходится с нашим дизайном исследования. Динамика ПСП по точкам cut-off составила 453 пг/мл (T_0), 653 пг/мл (T_{12}), 788 пг/мл (T_{24}), с наибольшей диагностической точностью в 24 ч жизни [AUC 0,97 (0,94–1,0), Se 93%, Sp 100%]. Из остальных маркеров воспаления (ПКТ и СРБ) по сравнению с ПСП авторы отмечают эффективность ПКТ в 24 ч с порогом отсечки 9,9 нг/мл с Se 83%, Sp 81% [AUC 0,83 (0,72–0,92)], в меньшей степени, чем ПСП, но в большей, чем СРБ.

В нашем исследовании не изучали уровни ПСП в сроках 24 и 48 ч и полученный нами порог отсечки в возрасте 12 ч сопоставим с результатами P. Montaldo и соавт. у новорожденных с культурально-положительным РНС, но в общей группе детей с РНС порог отсечки ниже, чем в данном исследовании, что можно объяснить преобладанием в нашем исследовании в группе РНС культурально-отрицательного сепсиса. В данном исследовании в группе РНС отмечено значимое нарастание ПСП в динамике, в отличие от группы без сепсиса, где повышение ПСП было незначительным, что сопоставимо с нашими результатами. При сравнении наших данных у новорожденных в возрасте 48–72 ч

с точкой в 48 ч в этом исследовании хочется отметить большую диагностическую значимость ПКТ [AUC 0,857±0,027 (95% ДИ 0,803–0,911, Se 72,6%, Sp 97,3%)] с порогом отсечки 2,64 нг/мл по сравнению результатами P. Montaldo и соавт., которые демонстрируют AUC 0,760 (95% ДИ 0,72–0,81), Se 79%, Sp 72%, с порогом отсечки 3,6 нг/мл.

Принимая во внимание относительно небольшое число пациентов, включенных в описанные работы, мы решили ориентироваться на результаты более крупных исследований. Однако проведенные метаанализы не дают единого порога отсечки, а выводят диапазон возможных значений. Так, в систематическом обзоре и метаанализе I. van Maldeghem и соавт. [20] пришли к выводу, что ПСП – многообещающий и быстро реагирующий биомаркер для диагностики раннего и позднего неонатального сепсиса. У новорожденных с РНС пороговые значения ПСП варьировали от 305 до 672 пг/мл по сравнению с группой контроля (здоровые новорожденные без РНС), Se составила 81%, Sp – 86% при AUC 0,941, и наши результаты укладываются в полученный диапазон. В метаанализе С. Roggi и соавт. выведены Se 93% и Sp 91%, без указания возможных порогов отсечки и продемонстрировано отсутствие влияния ГВ на показатели ПСП [21]. I. Bellos и соавт. в своем метаанализе включили ранний и поздний неонатальный сепсис и разделили включенные исследования на группы cut-off <650, 650–850 и >850 пг/мл, рассчитав наилучшие чувствительность и специфичность [19]. По их результатам, наибольшими чувствительностью и специфичностью обладает диапазон 650–850 пг/мл (Se 91%, Sp 97%). Однако и у диапазона <650 пг/мл высокие показатели чувствительности и специфичности – 91 и 85% соответственно. По результатам отдельно проведенных исследований и метаанализов не вызывает сомнения диагностическая точность ПСП как маркера РНС. Результаты нашего предыдущего исследования демонстрируют более высокий порог отсечки – 481 пг/мл, но это исследование выполнено на значительно меньшей группе пациентов [23].

В нашем исследовании также сравнили диагностическую значимость ПСП в 12 ч жизни с биомаркерами, рутинно используемыми в возрасте 48–72 ч жизни для верификации инфекционного заболевания, – уровнями ПКТ и СРБ, и провели анализ по суммарной диагностической точности этих маркеров. Уровень ПКТ в возрасте 48–72 ч жизни обладает значимо большей диагностической точностью по сравнению с СРБ, также обладающим низкой чувствительностью и специфичностью. Чувствительность и специфичность ПКТ составили 72 и 96% соответственно, с AUC 0,857±0,027, порогом отсечки для прогнозирования РНС в 2,64 нг/мл, в отличие от СРБ, у которого AUC составила 0,685±0,039; для определения оптимального порога отсечки мы взяли значение, соответствующее 99% специфичности – 4,88 мг/л. Сравнение площадей под ROC-кривыми продемонстрировало достоверно большую диагностическую точность ПКТ по сравнению с СРБ в возрасте 48–72 ч жизни ($p=0,0002$) и отсутствие разницы между ПКТ и ПСП ($p=0,17$). Проведя построение прогностической модели, суммируя все 3 биомаркера, методом бинарной логистической регрессии мы проанализировали суммарную диагностическую точность этих маркеров, которая составила 87,5%, с чувствительностью 86,3 и специфичностью 89,7%, с суммарной AUC 0,928±0,019 ($p<0,00001$).

Наши данные частично согласуются с полученными в исследовании N. Rashwan и соавт., продемонстрировавшими наилучшую

предиктивную комбинацию из высокочувствительного СРБ, ПКТ в сочетании с ПСП или ИЛ-6, особенно для РНС [28]. Метаанализ L. Ruan и соавт. [29] показал бóльшую диагностическую точность одного ПСП с Se 94% и Sp 98% (AUC 0,99) по сравнению с комбинацией СРБ и ПКТ с Se 91% и Sp 89% (AUC 0,96), порог отсечки ПКТ с наибольшей специфичностью отмечен в интервале 1,5–2 нг/мл, СРБ 10 мг/л, что частично согласуется с нашими данными. Результаты метаанализа превышают наши показатели по суммарной диагностической эффективности всех 3 маркеров.

Проведенное нами исследование показывает достаточно высокую диагностическую точность ПСП в качестве маркера РНС, а использование комбинации исследования ПСП не ранее 12 ч жизни с последующим контролем ПКТ и СРБ в возрасте 48–72 ч жизни повышает диагностическую точность развития РНС. Учитывая, что диагностическая ценность совместного применения биомаркеров СВО выше, чем каждого биомаркера по отдельности, комбинация СРБ, ПКТ, ПСП и микробиологического исследования крови может помочь в принятии решения о дальнейшей тактике терапии.

С целью ограничения избыточной АБТ у новорожденных можно ориентироваться на значения ПСП выше 75-го перцентилля, при котором нельзя исключить реализацию РНС у новорожденного в 1-е сутки жизни.

Если в дальнейших исследованиях будет доказана безопасность данного подхода, то такая стратегия значительно уменьшит необоснованную АБТ.

Ограничением нашего исследования стало то, что оно было одноцентровым и в группе РНС были новорожденные как с положительной, так и с отрицательной гемокультурой, с преобладанием последних. Результаты значений и диагностической точности ПСП

при культурально-положительном РНС получены на малой выборке пациентов ($n=11$), что не позволяет обоснованно анализировать положительные прогностические значения. Вторым ограничением стала несопоставимость исследуемых групп новорожденных по ГВ, массе тела при рождении и оценке по шкале Апгар, что объясняется преобладанием недоношенных детей в основной группе в связи с более высокой частотой встречаемости РНС у этой категории новорожденных. Преобладание недоношенных новорожденных в группе с РНС также могло повлиять на значения ПКТ, учитывая имеющиеся в литературе данные об обратной зависимости уровня ПКТ от ГВ [30, 31]. Сильной стороной исследования была достаточно большая выборка пациентов по сравнению с аналогичными исследованиями. В перспективе разработки данной темы планируется определение диагностической точности уровней ПСП и ПКТ отдельно у доношенных и недоношенных новорожденных, а также исследование уровня ПСП у новорожденных с положительной гемокультурой как при раннем, так и при позднем неонатальном сепсисе.

Заключение

Наше исследование показало преимущество диагностической точности уровня ПСП как маркера РНС в возрасте 12±4 ч жизни перед диагностической точностью в возрасте 2 ч жизни. Порог отсечки уровня ПСП в возрасте 12±4 ч жизни для прогнозирования РНС составил 383,0 пг/мл (Se 70,1% и Sp 68,7%). Использование комбинации маркеров СВО: уровня ПСП в 12±4 ч жизни с последующим исследованием уровней ПКТ и СРБ в интервале 48–72 ч – повышает эффективность диагностики РНС (Se 86,3% и Sp 89,7%).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Балашова Екатерина Николаевна (Ekaterina N. Balashova)* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: katbal99@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Шарафутдинова Дияна Рашидовна (Diana R. Sharafutdinova) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии, ассистент кафедры непрерывного профессионального образования и симуляционных технологий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: d_sharafutdinova@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Сухова Юлия Вячеславовна (Yuliya V. Sukhova) – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: j_bezzubenko@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

Кесслер Юлия Валерьевна (Yuliya V. Kessler) – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: y_kessler@oparina4.ru

<https://orcid.org/0009-0007-6123-1522>

Титова Ксения Юрьевна (Ksenia Yu. Titova) – врач-педиатр, ординатор-неонатолог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: ksushbar@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0008-9839-8518>

* Автор для корреспонденции.

Меньшикова Анастасия Александровна (Anastasia A. Menshikova) – ординатор-неонатолог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: anmesh@bk.ru

<https://orcid.org/0009-0007-9471-8310>

Киртбая Анна Ревазиевна (Anna R. Kirtbaya) – доктор медицинских наук, заведующий по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: a_kirtbaya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

Рындин Андрей Юрьевич (Andrey Yu. Ryndin) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: a_ryndin@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

Иванец Татьяна Юрьевна (Tatiana Yu. Ivanets) – доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: t_ivanets@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Ионов Олег Вадимович (Oleg V. Ionov) – доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; главный научный сотрудник ГБУЗ МО НИКИ детства Минздрава Московской области, Мытищи, Российская Федерация

E-mail: o_ionov@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

Дегтярев Дмитрий Николаевич (Dmitry N. Degtyarev) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: d_degtyarev@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleischmann C., Reichert F., Cassini A., Horner R. et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child.* 2021. Vol. 106, N 8. P. 745–752. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320217>
2. Klingenberg C., Kornelisse R.F., Buonocore G., Maier R.F. et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship // *Front. Pediatr.* 2018. Vol. 6. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
3. Klinger G., Levy I., Sirota L., Boyko V. et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants // *Pediatrics.* 2010. Vol. 125, N 4. P. e736–e740. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2017>
4. Cordery R.J., Roberts C.H., Cooper S.J., Bellinghan G., Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome // *J. Hosp. Infect.* 2008. Vol. 68, N 2. P. 108–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.10.011>
5. Esaiassen E., Fjalstad J.W., Juvet L.K., van den Anker J.N., Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* 2017. Vol. 72, N 7. P. 1858–1870. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx088>
6. Alexander V.N., Northrup V., Bizzarro M.J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 159, N 3. P. 392–397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.035>
7. Kuppala V.S., Meinen-Derr J., Morrow A.L., Schibler K.R. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 159, N 5. P. 720–725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.033>
8. Cotten C.M., Taylor S., Stoll B., Goldberg R.N. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123, N 1. P. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423>
9. Ting J.Y., Synnes A., Roberts A., Deshpandey A. et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170, N 12. P. 1181–1187. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2132>
10. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N., Mallet-Coste T., Claessens Y.E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 450. P. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.026>
11. Mwesigye P., Rizwan F., Alassaf N., Khan R. et al. The role and validity of diagnostic biomarkers in late-onset neonatal sepsis // *Cureus.* 2021. Vol. 13, N 8. P. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.17065>
12. Nam M., Hur M., Kim H., Lee G.H., Park M., Kwon H.S. et al. Distribution of presepsin, Krebs von den Lungen 6, and surfactant protein A in umbilical cord blood // *Diagnostics (Basel).* 2022. Vol. 12, N 9. P. 2213. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092213>
13. Priolo F., Maggio L., Fattore S., Tedesco M. 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. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01420-z>
14. Motalib T., Khalaf F., El Hendawy G.R. et al. Soluble CD14-subtype (presepsin) and hepcidin as diagnostic and prognostic markers in early onset neonatal sepsis // *Egypt. J. Med. Microbiol.* 2015. Vol. 24, N 3. P. 45–52.
15. Montaldo P., Rosso R., Santantonio A., Chello G., Giliberti P. et al. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns // *Pediatr. Res.* 2017. Vol. 81, N 2. P. 329–334. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.217>
16. Pospisilova I., Brodska H.L., Bloomfield M., Borecka K., Janota J. Evaluation of presepsin as a diagnostic tool in newborns with risk of early-onset neonatal sepsis // *Front. Pediatr.* 2023. Vol. 10. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1019825>
17. Ahmed A.M., Mohammed A.T., Bastawy S., Attala H.A. et al. Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: a single-center prospective study // *Adv. Neonatal Care.* 2019. Vol. 19, N 5. P. E 26–E 32. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000631>

18. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic value of presepsin in detection of early-onset neonatal sepsis // *Am J. Perinatol.* 2017. Vol. 34, N 6. P. 550–556. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593851>

19. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V., Thomakos N., et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis // *Eur. J. Pediatr.* 2018. Vol. 177, N 5. P. 625–632. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3114-1>

20. van Maldeghem I., Nusman C.M., Visser D.H. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Immunol.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-019-0298-8>

21. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., De Masi S., Dani C. 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: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022>

22. Gebrehiwot A. et al. Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis // *Int. J. Contemp. Pediatr.* 2015. Vol. 3, N 1. P. 1–9.

23. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Сухова Ю.В., Кесслер Ю.А. и др. Диагностическое значение пресеписина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022. Т. 21, № 1. P. 56–64. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64>

24. McGovern M., Giannoni E., Kuester H., Turner M.A. et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis // *Pediatr. Res.* 2020. Vol. 88, N 1. P. 14–26. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x>

25. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neo-

nates // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 12. P. e0146020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146020>

26. Mussap M., Puxeddu E., Burrai 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. Neonatal Med.* 2012. Vol. 25, suppl. 5. P. 51–53. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.717462>

27. Gad G.I., Shinkar D.M., Kamel El-Din M.M., Nagi H.M. The utility of soluble CD14 subtype in early diagnosis of culture-proven early-onset neonatal sepsis and prediction of outcome // *Am J. Perinatol.* 2020. Vol. 37, N 5. P. 497–502. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683863>

28. Rashwan N.I., Hassan M.H., Mohey El-Deen Z.M., Ahmed A.E. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – a single center – hospital-based study // *Pediatr. Neonatol.* 2019. Vol. 60, N 2. P. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.05.001>

29. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., Zhao Y. 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: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1>

30. Hahn W.H., Song J.H., Park I.S., Kim H., et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth // *Neonatology.* 2015. Vol. 108, N 1. P. 60–64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000381330>

31. Tuoni C., Ciantelli M., Morganti R., Violi M. et al. Procalcitonin levels in preterm newborns: reference ranges during the first three days of life // *Front. Pediatr.* 2022. Vol. 10. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925788>

REFERENCES

1. Fleischmann C., Reichert F., Cassini A., Horner R., et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021; 106 (8): 745–52. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320217>
2. Klingenberg C., Kornelisse R.F., Buonocore G., Maier R.F., et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr.* 2018; 6: 285. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
3. Klinger G., Levy I., Sirota L., Boyko V., et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010; 125 (4): e736–40. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2017>
4. Cordery R.J., Roberts C.H., Cooper S.J., Bellinghan G., Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect.* 2008; 68 (2): 108–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.10.011>
5. Esaiassen E., Fjalstad J.W., Juvet L.K., van den Anker J.N., Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (7): 1858–70. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx088>
6. Alexander V.N., Northrup V., Bizzarro M.J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011; 159 (3): 392–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.035>
7. Kuppala V.S., Meinzen-Derr J., Morrow A.L., Schibler K.R. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011; 159 (5): 720–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.033>
8. Cotten C.M., Taylor S., Stoll B., Goldberg R.N., et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 58–66. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423>
9. Ting J.Y., Synnes A., Roberts A., Deshpandey A., et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (12): 1181–7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2132>
10. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N., Mallet-Coste T., Claessens Y.E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta.* 2015; 450: 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.026>
11. Mwesigye P., Rizwan F., Allassaf N., Khan R. The role and validity of diagnostic biomarkers in late-onset neonatal sepsis. *Cureus.* 2021; 13 (8): 4–11. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.17065>
12. Nam M., Hur M., Kim H., Lee G.H., Park M., Kwon H.S., et al. Distribution of presepsin, Krebs von den Lungen 6, and surfactant protein A in umbilical cord blood. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12 (9): 2213. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092213>
13. Priolo F., Maggio L., Fattore S., Tedesco M., et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns. *Ital J Pediatr.* 2023; 49 (1): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01420-z>
14. Motalib T., Khalaf F.A., El Hendawy G.R., et al. Soluble CD14-subtype (presepsin) and hepcidin as diagnostic and prognostic markers in early onset neonatal sepsis. *Egypt J Med Microbiol.* 2015; 24 (3): 45–52.
15. 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. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.217>
16. Pospisilova I., Brodská H.L., Bloomfield M., Borecka K., Janota J. Evaluation of presepsin as a diagnostic tool in newborns with risk of early-onset neonatal sepsis. *Front Pediatr.* 2023; 10: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1019825>
17. Ahmed A.M., Mohammed A.T., Bastawy S., Attalla H.A., et al. Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: a single-center prospective study. *Adv Neonatal Care.* 2019; 19 (5): E 26–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000631>
18. 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: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593851>
19. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V., Thomakos N., et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2018; 177 (5): 625–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3114-1>
20. van Maldeghem I., Nusman C.M., Visser D.H. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol.* 2019; 20 (1): 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-019-0298-8>
21. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., De Masi S., Dani C. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (8): 750–8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022>
22. Gebrehiwot A., et al. Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis. *Int J Contemp Pediatr.* 2015; 3 (1): 1–9.
23. Sharafutdinova D.R., Balashova E.N., Sukhova Yu.V., Kessler Yu.V., et al. The diagnostic value of presepsin as a marker for congenital infections in newborns. *Voprosy gematologii/onkologii i immunologii v pediatrii [Problems of Hematology/Oncology and Immunology in Pediatrics].* 2022; 21 (1): 56–64. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64> (in Russian)
24. McGovern M., Giannoni E., Kuester H., Turner M.A., et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2020; 88 (1): 14–26. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x>
25. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146020>
26. Mussap M., Puxeddu E., Burrai 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 Neonatal Med.* 2012; 25 (suppl 5): 51–3. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.717462>
27. Gad G.I., Shinkar D.M., Kamel El-Din M.M., Nagi H.M. The utility of soluble CD14 subtype in early diagnosis of culture-proven early-onset neonatal sepsis and prediction of outcome. *Am J Perinatol.* 2020; 37 (5): 497–502. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683863>
28. Rashwan N.I., Hassan M.H., Mohey El-Deen Z.M., Ahmed A.E. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – a single center – hospital-based study. *Pediatr Neonatol.* 2019; 60 (2): 149–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.05.001>
29. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., Zhao Y., 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: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1>
30. Hahn W.H., Song J.H., Park I.S., Kim H., et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology.* 2015; 108 (1): 60–4. DOI: <https://doi.org/10.1159/000381330>
31. Tuoni C., Ciantelli M., Morganti R., Violi M., et al. Procalcitonin levels in preterm newborns: reference ranges during the first three days of life. *Front Pediatr.* 2022; 10: 925788. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925788>