

В.Е. Мухин¹, Л.Л. Панкратьева¹, Н.Н. Володин²**НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ПРОБЛЕМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ
ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА**¹НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ²РАСПМ, Москва, РФ

Ранняя диагностика сепсиса у новорожденных чрезвычайно важна в связи с сохраняющейся высокой неонатальной смертностью от данной патологии. В то же время отечественная и зарубежная неонатологическая практика не располагает убедительными высокоспецифичными и одновременно высокочувствительными лабораторными критериями диагноза сепсиса новорожденных. В обзоре представлены данные широко применяемых и перспективных биомаркеров неонатального сепсиса (НС): С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, циркулирующие уровни цитокинов и поверхностные лейкоцитарные антигены. Приведены аналитические характеристики лабораторных показателей, преимущества и возможные ограничения их использования в диагностике НС.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, биомаркеры, прокальцитонин, пресепсин, CD64, ИЛ6.

Цит.: В.Е. Мухин, Л.Л. Панкратьева, Н.Н. Володин. Неонатальный сепсис: проблемы лабораторной верификации диагноза. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 141–146.

V.E. Mukhin¹, L.L. Pankratyeva¹, N.N. Volodin²**NEONATAL SEPSIS: ISSUES OF DIAGNOSIS
LABORATORY VERIFICATION**¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev;²Russian Association of Specialists in Perinatal Medicine, Moscow, Russia

Early diagnosis of sepsis in newborns is extremely important due to continuing high neonatal mortality from this pathology. However, domestic and foreign neonatological practice does not have confident highly specific and at the same time highly sensitive laboratory criteria for diagnosing neonatal sepsis. The review presents data on widely used and promising biomarkers of neonatal sepsis (NS): C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, circulating levels of cytokines and surface leukocyte antigens. It provides analytical characteristics of laboratory indicators, advantages and possible limitations of their use in NS diagnostics.

Keywords: neonatal sepsis, biomarkers, procalcitonin, presepsin, CD64, IL6.

Quote: V.E. Mukhin, L.L. Pankratyeva, N.N. Volodin. Neonatal sepsis: issues of diagnosis laboratory verification. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 141–146.

Неонатальный сепсис (НС) остается одной из серьезных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к увеличению числа больных и стабильно высокой летальности. По данным ВОЗ и ЮНИСЕФ, в 2013 г. более 20% неонатальных смертей во всем мире произошли по причине сепсиса [1]. Несмотря на проводимые исследования и усовершенствование подходов к лечению, сепсис по-прежнему остается основ-

ной причиной заболеваемости и смертности в детских отделениях интенсивной терапии [2, 3]. Среди недоношенных, родившихся с массой тела (МТ) 1000 г и более, доля инфекции в структуре причин смерти в 15–20 раз выше, чем среди доношенных [4].

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается тенденция к росту частоты встречаемости сепсиса у недоношенных новорожден-

Контактная информация:

Мухин Владимир Евгеньевич – научный сотрудник отдела неонатологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (929) 520-40-99,
E-mail: muhinvldmr@gmail.com
Статья поступила 13.11.17,
принята к печати 10.01.18.

Contact Information:

Mukhin Vladimir Evgenievich – research associate at the Neonatology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117198, Moscow, Samory Mashela str., 1
Tel.: (929) 520-40-99,
E-mail: muhinvldmr@gmail.com
Received on Nov. 13, 2017,
submitted for publication on Jan. 10, 2018.

ных, особенно у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой МТ при рождении (ЭНМТ), что связано как со снижением нижней границы времени регистрации мертворождений с 28 до 22 нед, так и с необходимостью длительного использования у данной группы пациентов инвазивных медицинских манипуляций: оборудования для респираторной терапии, внутрисосудистых и мочевых катетеров, парентерального питания и др. [5]. При этом для недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ характерен поздний НС, при котором клиническая манифестация происходит позднее 4-го дня жизни [6].

Одной из объективных причин, определяющей высокую вероятность неблагоприятного исхода, можно считать отсутствие четких клинико-лабораторных критериев, позволяющих уже на ранней стадии диагностировать развитие септического процесса. Согласно определению, утвержденному группой экспертов РАСПМ, НС — это генерализованное инфекционное заболевание с ациклическим течением, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления или бактериемии, системной воспалительной реакции (ССВР) и полиорганной недостаточности (ПОН) у детей первого месяца жизни [7]. Таким образом, для подтверждения диагноза «сепсис» необходимо одновременное обнаружение пускового инфекционного процесса, ССВР и ПОН. В то же время синдром ПОН определяет тяжесть и нередко исход заболевания, поэтому для эффективной терапии критически важным параметром является диагностика сепсиса именно на ранних этапах развития заболевания.

В современной практике врачи в принятии клинического решения в большей степени ориентируются на результаты лабораторных исследований (до 70%) [8]. В то же время отечественная и зарубежная неонатологическая практика не располагает убедительными высокоспецифичными и одновременно высокочувствительными лабораторными критериями диагноза НС. Использование бактериологических методов диагностики НС является в ряде случаев недостаточным [9], поэтому на современном этапе не прекращается поиск новых маркеров сепсиса, позволяющих не только диагностировать патологию еще до развития полной клинической картины в наиболее ранние сроки, но и предсказывать ее появление в ближайшем будущем с высокой вероятностью.

Среди рутинных лабораторных тестов до настоящего времени не найдено маркера, одинаково информативного для новорожденных и детей старше одного года. Широко применяемые биомаркеры НС — это С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), цитокины и с недавнего времени пресепсин (ПСП).

СРБ — один из центральных компонентов

острой фазы воспаления. При развитии воспалений различной этиологии провоспалительные цитокины стимулируют синтез СРБ в печени, что сопровождается активацией системы комплемента, повышением фагоцитоза, активацией макрофагов и моноцитов, повышением продукции провоспалительных цитокинов [10]. Принципиально, что повышение уровней белков острой фазы происходит в т.ч. при инфаркте миокарда, опухолевых некрозах, аутоиммунных заболеваниях [11]. Поэтому контроль уровня СРБ информативен для мониторинга эффективности терапии широкого спектра воспалений различной этиологии. Таким образом, использование СРБ с диагностической целью должно осуществляться только в комплексе с другими биохимическими и иммунологическими показателями [12].

Необходимо отметить, что применение СРБ для диагностики НС в первые 3 дня жизни имеет серьезные ограничения, связанные с его физиологическим повышением [13]. Таким образом, у новорожденных значения нормальных референтных уровней СРБ зависят от гестационного возраста (ГВ) и момента взятия пробы. Кроме того, некоторые неинфекционные перинатальные и материнские состояния (травматические или ишемические повреждения тканей, гемолиз) приводят к повышению уровня СРБ [14].

В исследовании плазменных уровней СРБ у новорожденных с сепсисом, подтвержденным положительными гемокультурами, было продемонстрировано, что значительная доля недоношенных детей с НС исходно имеет нормальный и низкий уровень СРБ (до 10 мг/мл), который связан с более низкой МТ при рождении и более ранним началом развития сепсиса [15]. Таким образом, СРБ нельзя использовать ни для исключения сепсиса, ни для принятия решений об эмпирическом выборе антибиотиков.

ПКТ — прогормон, который вырабатывается нейроэндокринными клетками (С-клетки щитовидной железы, легочная и панкреатическая ткани) и под воздействием энзимов расщепляется на кальцитонин (незрелый), катакальцин и N-терминальный участок. В крови здоровых людей содержатся только низкие концентрации ПКТ [16]. Было обнаружено, что уровень ПКТ увеличивается при бактериальной инфекции. Возможно, что различные ткани вырабатывают ПКТ во всем организме в ответ на сепсис, что было показано в эксперименте на животных [17]. Увеличение уровня ПКТ часто встречается у пациентов с бактериальным сепсисом, особенно тяжелым сепсисом или септическим шоком [18]. ПКТ может также использоваться для оценки прогноза у больных сепсисом [19].

Применение ПКТ для диагностики НС имеет такие же ограничения, как и применение СРБ. ПКТ также по физиологическим причинам, не связанным с инфекциями, повышается в первые 3 дня жизни [20, 21]. Таким образом, при диа-

гностике раннего НС следует ориентироваться на значения ПКТ, соответствующие моменту взятия образца крови и ГВ новорожденного.

Показано, что развитие НС сопровождается существенным повышением циркулирующих уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИФН γ и ФНО α [23, 26, 28].

ИЛ6 продуцируется активированными моноцитами и макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками [22]. Уровень ИЛ6 быстро увеличивается сразу после начала ответа организма на системную инфекцию. Подобное свойство имеет особое значение в быстром формировании реакции организма на внедрение чужеродных патогенов или при повреждении тканей. Однако ИЛ6 имеет сравнительно небольшой период полуэлиминации, поэтому его концентрация также быстро снижается, в частности, после начала антибактериальной терапии. Уровень ИЛ6 в крови может снижаться до недетектируемых значений в течение 24–36 ч, поэтому данный маркер имеет очень узкое диагностическое окно и может быть использован только в комплексе с другими биохимическими и иммунологическими показателями.

В отношении диагностики неонатального сепсиса ИЛ6 может быть применим для диагностики раннего НС. Так, определение ИЛ6 в образцах пуповинной крови продемонстрировало высокую чувствительность с хорошей отрицательной прогностической значимостью [23]. Однако данный маркер не обладает достаточной специфичностью, так как причиной повышения ИЛ6 в образцах пуповинной крови может быть хориоамнионит и фунизит [24].

ИЛ8 относится к СХС семейству хемокинов, основное свойство которых обеспечивать хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-клеток. Была продемонстрирована возможность использования ИЛ8 в качестве маркера НС, так как его концентрации в крови не зависят от ГВ или постнатального возраста ребенка [23]. В международном мультицентровом исследовании по разработке диагностического алгоритма, включающего определение СБР и ИЛ8 у новорожденных с подозрением на ранний НС, было показано, что использование ИЛ8 позволяет сократить число детей, получающих антибиотики в качестве превентивной меры [25].

В последнее время все большее внимание уделяется недостаточности противовоспалительного звена в развитии сепсиса, в т.ч. у новорожденных [26]. Недавние исследования демонстрируют, что дефицит данного звена может привести к неадекватному иммунному ответу и быстрому прогрессированию в ССВР [27]. Была показана прогностическая значимость определения концентрации ИЛ10 в комбинации с провоспалительными медиаторами (ИЛ6 или ФНО α) у

взрослых пациентов с сепсисом [28]. Однако в отношении недоношенных новорожденных данные результаты не были достоверно подтверждены. Кроме того, повышение уровня ИЛ10 в сочетании с изменением индекса соотношения концентраций провоспалительных/противовоспалительных цитокинов не всегда ассоциировано с бактериальной инфекцией и плохим прогнозом течения заболевания [29].

ПСП – это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций. Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов и моноцитов крови, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14. При попадании в кровоток бактерий компоненты их клеточной стенки связываются с данным рецептором. Это приводит к активации фагоцитоза, при котором из моноцитов высвобождаются протеиназы, необходимые для фаголизиса инфицирующих агентов. При расщеплении белковых компонентов инфицирующих агентов, протеиназы одновременно расщепляют рецептор mCD14 с образованием специфического белкового фрагмента с молекулярной массой 13 КДа, который может быть обнаружен в циркулирующем кровотоке. Данный белковый фрагмент и получил название ПСП [30].

Образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность [31]. Исследования показали, что ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных. Уровни ПСП отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов [32].

При обследовании недоношенных новорожденных, поступивших в первый день после рождения в ОРИТН без подозрения на сепсис, достоверной связи между уровнями ПСП и ГВ, МТ при рождении, постнатальным возрастом, нормальным или патологическим статусом матери и другими клиническими переменными обнаружено не было [33]. При наблюдении за новорожденными с сепсисом и новорожденными без сепсиса, но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) в уровнях ПСП для данных групп [34]. Таким образом, определение ПСП в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики НС.

Как известно, экспрессия поверхностных рецепторов различными популяциями лейкоцитов может отображать активацию иммунокомпетентных клеток, в т.ч. в ответ на бактериальную инфекцию [35]. Изучена диагностическая значимость различных лимфоцитарных антигенов, среди них CD25, CD69, CD45RA и CD45RO.

CD25 является альфа субъединицей рецептора ИЛ2 и экспрессируется в пролиферирующих и

активированных Т- и В-лимфоцитах. CD69 представляет из себя гликопротеин, относящийся к лектинам С типа, и является ранним маркером пролиферации лимфоцитов. Показано статистически значимое повышение экспрессии CD25 и CD69 на лимфоцитах у новорожденных с бактериологически подтвержденным сепсисом (n=17) и новорожденных с подозрением на инфекционные осложнения (n=40) в сравнении с контрольной группой. В то же время у новорожденных в течение первых 2 недель жизни наблюдается физиологическое повышение экспрессии CD25, поэтому требуется выработка отдельных диагностических значений, соответствующих моменту взятия образца крови и ГВ новорожденного [36].

CD45RO, антиген Т-клеток памяти, может быть использован с целью диагностики острых бактериальных инфекций. Установлено статистически значимое повышение экспрессии CD45RA/CD45RO и CD45RO на лимфоцитах пуповинной крови новорожденных с микробиологически подтвержденной инфекцией в сравнении с контрольной группой. В то же время выявлено, что повышение экспрессии CD45RO у новорожденных также наблюдается при врожденных вирусных инфекциях, респираторном дистресс-синдроме и инфекционных заболеваниях матери во время беременности [37].

Использование лимфоцитов в качестве объекта исследования дает некоторое преимущество, так как они в меньшей степени подвержены деградаци и апоптозу после взятия крови, чем нейтрофилы. Однако маркеры лимфоцитов не обладают достаточной специфичностью в диагностике сепсиса и могут быть использованы только в комплексе с другими лабораторными показателями.

Наибольший интерес в использовании поверхностных рецепторов нейтрофилов и моноцитов в качестве маркеров сепсиса представляют лейкоцитарные интегрины, рецепторы ИЛ и хемокинов, а также семейство Fc-рецепторов к γ -глобулинам.

Интегрин альфа-М (CD11b) — мембранный белок, гликопротеин из надсемейства интегринов. CD11b играет роль в различных взаимодействиях моноцитов, макрофагов и гранулоцитов. Он является рецептором для фрагмента C3b компонента комплемента и опосредует связывание и фагоцитоз частиц, опсонизированных комплектом [38]. В норме CD11b имеет очень низкий уровень экспрессии на поверхности покоящихся нейтрофилов. Однако при активации клетки бактериальными антигенами или эндотоксинами экспрессия CD11b существенно возрастает, что может быть использовано в качестве раннего маркера бактериальной инфекции.

Была показана возможность применения CD11b в диагностике НС. При определении уровня экспрессии CD11b на нейтрофилах новорожденных с подозрением или риском развития инфекционных осложнений (n=35, ГВ

29–41 нед) выявлено существенное увеличение CD11b в группе с новорожденных с сепсисом (n=22) в сравнении с детьми с неподтвержденной инфекцией (n=13), при этом повышение экспрессии CD11b происходит существенно раньше, чем развитие клинических проявлений сепсиса [39]. Основными препятствиями использования CD11b в клинической практике являются определение единых референсных значений для данного показателя, а также трудность разграничения между состояниями, которые могут увеличивать экспрессию CD11b у новорожденных, такие как респираторный дистресс-синдром и другие неинфекционные воспалительные процессы.

Семейство Fc-рецепторов к γ -глобулинам объединяет Fc-гамма RI (CD64), Fc-гамма RII (CD32) и Fc-гамма RIII (CD16). Активация Fc-гамма рецепторов приводит к высвобождению медиаторов воспаления, активации В-клеток, эндоцитоза, фагоцитоза и антителозависимой клеточной цитотоксичности [40]. Дисрегуляция экспрессии Fc-гамма рецепторов на фагоцитирующих лейкоцитах недоношенных новорожденных может быть признаком неадекватного иммунного ответа на бактериальных возбудителей и развития септических осложнений [41].

CD64 постоянно экспрессируется только на макрофагах и моноцитах, однако уровень экспрессии на гранулоцитах существенно повышается после активации клеток. Было показано, что экспрессия CD64 нейтрофилами не повышается при респираторном дистресс-синдроме и других неинфекционных перинатальных патологических состояниях и поэтому может являться маркером инфекционных осложнений [42]. Так, при цитометрическом исследовании образцов периферической крови новорожденных, часть из которых поступили с подозрением на ранний НС, было продемонстрировано, что в группе новорожденных с подозрением на сепсис экспрессия CD64 на нейтрофилах была статистически значимо выше ($p < 0,001$), по сравнению с детьми без клинических признаков сепсиса. Уровень экспрессии CD64 не зависел от назначения антибиотикотерапии в течение 24 ч после начала клинических проявлений сепсиса у недоношенных новорожденных [43].

Основным недостатком использования в качестве диагностического параметра показателя поверхностной экспрессии CD64 методом проточной цитофлуориметрии является сложность выбора унифицированных критических значений (cut-off). Улучшение диагностической ценности маркера CD64 возможно в случае, если регистрировать не средние значения флуоресценции, а использовать расчетную величину — CD64 индекс. Данный показатель рассчитывается как отношение средних значений флуоресценции нейтрофилов к калибровочным частицам либо моноцитам (так как CD64 константно экспрессируется на моноцитах). Использование

Аналитические характеристики лабораторных маркеров НС

Биомаркеры	n	Чувствительность/ специфичность, %	Отрицательная прогностическая значимость, %	Мониторинг течения заболевания	Авторы исследования
С-реактивный белок	1557	71/86	нет данных	да	Shabuj K. [12]
Прокальцитонин	1959	81/79	86	да	Vouloumanou E. [18]
ИЛ6	195	87/90	93	нет	Ng P.C. [23]
ИЛ8	548	78/84	нет данных	нет	Zhou M. [25]
Пресепсин	70	92/98	95	да	Topcuoglu S. [34]
CD64	3478	77/74	77	нет	Shi J. [43]
CD64 индекс	90	92/89	89	нет	Soni S. [44]
CD11b	70	87/78	нет данных	нет	Nurpponen I. [39]

CD64 индекса позволяет стандартизировать процедуру анализа и выработать единые диагностические значения для данного маркера. Анализ соотношения средних значений флуоресценции CD64 нейтрофилов к моноцитам в группе новорожденных с клиническими признаками сепсиса по сравнению с контрольной группой продемонстрировал существенное повышение данного показателя в случае бактериологически подтвержденного НС [44].

Экспрессия CD16 существенно снижена на поверхности гранулоцитов недоношенных детей и увеличивается до уровня экспрессии доношенных новорожденных в течение первых 4 недель постнатальной жизни. Интересен тот факт, что у недоношенных новорожденных функциональная активность именно данного рецептора отвечает за опсонофагоцитарные реакции (а не CD64, как у взрослых), так как повышение экспрессии CD16 на поверхности гранулоцитов приводит к стимуляции фагоцитоза [45]. Соотношение уровней экспрессии CD64/CD16 также может быть использовано в качестве маркера сепсиса. В исследовании пациентов, находящихся в отделении реанимации, в группе больных с бактериологически подтвержденным сепсисом показано статистически значимое увеличение соотношения CD64/CD16 ($p=0,028$) [46].

Несмотря на оптимистичные результаты исследований (см. таблицу), можно констатировать, что на данный момент ни один из диагностических маркеров НС не отвечает в полной мере требованиям клиницистов. Время выполнения исследования, сложность методов анализа, требуемое количество биоматериала для исследования, стоимость тест-системы и отношение лечащих врачей к надежности лабораторного

маркера являются важными факторами, определяющими пригодность того или иного теста для использования в клинической практике.

Ввиду того, что ни один из существующих маркеров НС не позволяет поставить верный диагноз в 100% случаев, большинство клиницистов склоняется к превентивному назначению антибактериальных препаратов даже при получении отрицательных результатов лабораторного исследования. В то же время известно, что длительное использование антибактериальной терапии не снижает частоту развития тяжелого инфекционного процесса. Применение антибактериальных препаратов без учета ГВ и других этиологических факторов не только снижает эффективность лечения, но и препятствует становлению микробиоты кишечника, что ведет к нарушению локальных механизмов иммунной защиты и активации условно-патогенной микрофлоры. Это может явиться причиной бактериальной транслокации с генерализацией инфекционного процесса и развития язвенно-некротического энтероколита у недоношенных и физиологически незрелых детей [47]. Текущие данные клинических исследований предполагают, что использование перспективных диагностических маркеров (таких как CD64, CD11b, ИЛ6, ИЛ8, ПКТ и ПСП) может позволить неонатологам отменять антибиотикотерапию на раннем этапе развития клинических признаков заболевания, не дожидаясь результатов бактериологического исследования, при условии отсутствия резкого ухудшения состояния пациента.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Bizarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventyfive years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics*. 2005; 116 (3): 595–602.
2. The UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME), Levels and trends in Child Mortality: Report, UNICEF. New York, 2013.
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47.
4. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Мокеев, 2001: 368.
5. Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Туманова У.Н., Шувалова М.П. Неонатальный сепсис как причина смертности в Российской Федерации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 5 (4): 589–594.
6. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, Manzoni P. Early and late onset sepsis in very-low-

birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early. Hum. Dev.* 2012; 88: S69–S74.

7. Неонатология: национальное руководство. Н.Н. Володин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 848.

8. *Badrick T.* Evidence-Based Laboratory Medicine. *Clin. Biochem. Rev.* 2013; 34 (2): 43–46.

9. *Michela P, Maria PL, Vittorio S.* How Can the Microbiologist Help in Diagnosing Neonatal Sepsis? *Int. J. Pediatr.* 2012; 2012: 120139.

10. *Pepys MB, Hirschfield GM.* C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–1812.

11. *Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9709): 132–140.

12. *Shabuj KH, Hossain J, Moni SC, Dey SK.* C-reactive Protein (CRP) as a Single Biomarker for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Comprehensive Meta-analysis. *Mymensingh. Med. J.* 2017; 26 (2): 364–371.

13. *Chiesa C, Osborn J, Pacifico L.* Gestational- and age-specific CRP reference intervals in the newborn. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412 (19–20): 1889–1890.

14. *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.

15. *Lai MY, Tsai MH, Lee CW, Chiang MC, Lien R, Fu RH, Huang HR, Chu SM, Hsu JF.* Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (10 mg/L). *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 320.

16. *Gendrel D, Bohuon C.* Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (Suppl. 2): S178–181.

17. *Müller B, Becker KL.* Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med. Wkly.* 2001; 131 (41–42): 595–602.

18. *Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME.* Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (5): 747–762.

19. *Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, Holzmann B, Weighardt H, Siewert JR.* Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of post-operative sepsis. *Am. J. Surg.* 2007; 194 (1): 35–39.

20. *Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, De Curtis M.* C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412 (11–12): 1053–1059.

21. *Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B.* Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J. Perinat. Med.* 2012; 40 (5): 587–590.

22. *Kishimoto T.* IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010; 22 (5): 347–352.

23. *Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, Wong E, Cheng FW, Fok TF.* Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin. Chem.* 2006; 52 (6): 1181–1189.

24. *D'Alquen D.* Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr. Res.* 2005; 57 (2): 263–269.

25. *Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q.* Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0127170.

26. *Marie C, Fitting C, Muret J, Payen D, Cavaillon JM.* Interleukin 8 production in whole blood assays: Is interleukin 10 responsible for the downregulation observed in sepsis? *Cytokine.* 2000; 12 (1): 55–61.

27. *Schultz C, Temming P, Bucsky P, Göpel W, Strunk T, Härtel C.* Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (1): 130–136.

28. *van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M.* Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* 1998; 351 (9107): 950–953.

29. *Tang Y, Liao C, Xu X, Song H, Shi S, Yang S.* Th1/Th2 cytokine profiles in G+/G- bacteremia in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 58 (1): 50–54.

30. *Zou Q, Wen W, Zhang XC.* Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014; 5 (1): 16–19.

31. *Litvack ML, Palaniyar N.* Review: Soluble innate immune pattern-recognition proteins for clearing dying cells and cellular components: implications on exacerbating or resolving inflammation. *Innate Immun.* 2010; 16 (3): 191–200.

32. *Klouché K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher P.* Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 59.

33. *Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, Ottonello G, Coghe F, Comite P, Cibecchini F, Fanos V.* Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl. 5): 51–53.

34. *Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, Ovali F.* Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (11): 1834–1839.

35. *Хайдуков С.В., Зурочка А.В.* Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине. *Медицинская иммунология.* 2007; 9 (4–5): 373–378.

36. *Hodge G, Hodge S, Han P.* Multiple leucocyte activation markers to detect neonatal infection. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (1): 125–129.

37. *Hodge S, Hodge G, Flower R, Han P.* Surface activation markers of T lymphocytes: role in the detection of infection in neonates. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 113 (1): 33–38.

38. *Тололян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000: 231.

39. *Nuppenon I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H.* Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics.* 2001; 108 (1): E12.

40. *Bournazos S, Wang TT, Ravetch JV.* The Role and Function of Fcγ Receptors on Myeloid Cells. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (6): 10.1128/microbiolspec.MCHD-0045–2016.

41. *Maeda M, van Schie RC, Yüksel B, Greenough A, Fanger MW, Guyre PM, Lydyard PM.* Differential expression of Fc receptors for IgG by monocytes and granulocytes from neonates and adults. *Clin. Exp. Immunol.* 1996; 103 (2): 343–347.

42. *Dilli D, Oğuz S, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M.* Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin. Lab. Anal.* 2010; 24 (6): 363–370.

43. *Shi J, Tang J, Chen D.* Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42 (1): 57.

44. *Soni S, Wadhwa N, Kumar R, Faridi MM, Sharma S, Chopra A, Singh S.* Evaluation of CD64 expression on neutrophils as an early indicator of neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (1): e33–37.

45. *Skrzeczyńska J, Kobylarz K, Hartwich Z, Zembala M, Pryjma J.* CD14+CD16+ monocytes in the course of sepsis in neonates and small children: monitoring and functional studies. *Scand. J. Immunol.* 2002; 55 (6): 629–638.

46. *Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL.* Comparison of Fcγ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology.* 2011; 16 (1): 152–160.

47. *Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турпи Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В.* Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 296–303.