

УДК 616.9-085-036-053.31

DOI: 10.14427/jipai.2020.2.77

Диагностическое и прогностическое значение уровня пресепсина при инфекционно-воспалительных заболеваниях у недоношенных новорожденных

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

Витебский государственный медицинский университет

Diagnostic and prognostic value of the presepsin level in inflammatory infectious diseases in preterm newborns

L.N. Zhuravleva, V.I. Novikova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Введение. Инфекционная патология у новорожденных занимает лидирующее место в практике неонатолога. Однако признаки инфекционных заболеваний у новорожденных часто бывают неспецифичны и трудны для интерпретации. Следовательно, имеется потребность в специфических и чувствительных биомаркерах для диагностики инфекционного процесса у новорожденных. Целью работы явилось определение значения уровня пресепсина у новорожденных при наличии инфекционно-воспалительного заболевания.

Материал и методы. Мы наблюдали 16 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 20 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 15 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии.

Результаты. Традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), оказались не столь точными в четком прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных. Анализ уровня ПСП в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией (358,9 [279,8 – 675,7]) и генерализованной ИСПП (658,9 [378,8 – 1456,8]). При анализе корреляционной взаимосвязи мы установили значительную ($p < 0,05$) положительная корреляция между концентрацией ПСП в сыворотке крови на 1-2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R = 0,34$; $p = 0,02$). Мы установили, что уровень пресепсина в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни более 670 нг/л у недоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями может служить диагностическим критерием генерализованной формы воспаления.

Summary

Introduction. Infectious pathology of the newborns is one of the main problems in neonatology. However, signs of infectious diseases in newborns are often non-specific and difficult for interpretation. Therefore, there is a necessity for specific and sensitive biomarkers for the diagnosis of the infectious process in newborns.

The aim of our work was to determine the level of presepsin in newborns in the presence of an infectious and inflammatory disease.

Material and methods. Sixteen newborns with generalized infection specific for the perinatal period, 20 newborns with congenital pneumonia, and 15 newborns from comparison group without infectious and inflammatory pathology were observed.

Results. Traditional biomarkers of inflammatory reactions, such as procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), were not so accurate in prediction of inflammatory diseases in newborns. Significant increase in serum PSP level in children on the first days of life with infectious diseases (358.9 [279.8 - 675.7]) and generalized infection (658.9 [378.8 - 1456.8]) was revealed. During the correlation analysis a significant ($p < 0.05$) positive correlation between the PSP serum concentration on days 1-2 and duration of mechanical ventilation ($R = 0.34$; $p = 0.02$) was found. It was also found that on 1-2 days of life presepsin serum level more than 670 ng / l in premature infants with an infectious disease can be used as a diagnostic criteria of a generalized form of inflammation.

Ключевые слова

Новорождённые, пневмония, пресеписин, инфекция, недоношенные дети.

Инфекционные болезни у новорожденных детей являются серьезной проблемой в клинической практике врача неонатолога. Надлежащая идентификация бактериальной инфекции является основой для эффективного лечения и контроля инфекционных заболеваний [1, 2]. Проблема с распознаванием бактериальных инфекций у новорожденных детей заключается в том, что клинические проявления по признакам и симптомам часто пересекаются с другими воспалительными расстройствами, маскируются признаками незрелости организма новорожденного и часто могут быть неспецифичными.

Современный подход к диагностике инфекционных заболеваний основан на микробиологическом, биохимическом и молекулярных методах. Но, все еще не существует золотого стандарта, поскольку эти подходы недостаточны в чувствительности и специфичности. Следовательно, имеется насущная потребность в специфических и чувствительных биомаркерах для диагностики инфекционного процесса у новорожденных, так как от состоятельности иммунитета зависит сущность самого воспаления. Когда иммунитет эффективен в своих функциях, воспаление как патология – не развивается. Известно, что характер воспаления зависит от состояния и степени иммунного дефицита, что коррелирует также с иммунным статусом недоношенного новорожденного и фенотипическим статусом материнского организма. Также воспалительная реакция зависит от фона биологической реактивности организма, т.е. неспецифической защиты. Поэтому воспалительная реакция в различные возрастные периоды жизни ребенка – от периода новорожденности и до конца пубертатного возраста, недостаточно развита по способности к ограничению и репарации воспалительного компонента, а также определяет особенности воспаления, обусловленные наследственностью, значимо влияющей на индивидуальные нарушения в дифференцировке воспалительной реакции и процессов, опосредованных анатомо-физиологическими предикторами воспаления в целом [3, 4].

Прогноз развития инфекционного процесса также зависит и от способности иммунной системы ребенка элиминировать микробные патогены [4, 5]. Такой иммунный ответ включает врож-

Keywords

Newborns, pneumonia, presepsin, infection, preterm newborn.

денный и адаптивный механизмы [6, 7]. Врожденный иммунитет стимулирует лимфоциты, лейкоциты, антимикробные пептиды и систему комплемента. Активация реакций врожденного иммунитета возникает после распознавания паттернов патогенных микроорганизмов различными Toll-like (TLR) и рецепторами лейкоцитов [4, 7]. Эти рецепторы изначально детерминированы, они идентифицируют широкий спектр антигенов, известных как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), на поверхности микробов и других патогенов. Следовательно, врожденная система иммунитета обеспечивает первичный ответ на инвазию патогена [4, 8, 9].

CD14 обладает способностью связывать несколько групп лигандов как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, таких как липиды, пептидогликан и другие [10, 11]. Наиболее изученным лигандом бактерий является липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Обычно ЛПС связывается с липопротеин-связывающим белком (ЛСБ) сыворотки крови, который представляет ЛПС для CD14 рецептора. CD14 является корецептором, который экспрессируется на поверхности моноцитов и макрофагов [12, 13]. Он играет важную роль в представлении ЛПС макрофагам и активно участвует во внутриклеточных сигналах и способствует экспрессии генов, ответственных за иммунный ответ, таких как продукция цитокинов эффекторными клетками [11]. Комплекс CD14-ЛПС-ЛСБ (mCD14) и растворимый CD14 (sCD14). Растворимая субъединица sCD14 обнаруживается в сыворотке крови и продуцируется в результате снижения секреции mCD14. Данная субъединица расщепляется катепсином D и другими протеазами в плазме или в фаголизосоме, а N-концевые фрагменты 13 кДа составляют подтип sCD14 (sCD14-ST), который был назван пресеписином (ПСП). Комплекс CD14-ЛПС-ЛСБ подвергается воздействию ферментов, для которой требуется катепсин D. Пресеписин попадает в системный кровоток путем протеолиза и экзоцитоза. Уровни пресеписина в сыворотке крови можно рассматривать как индикатор активированных врожденных иммунных эффекторных клеток в ответ на инвазию патогенных микроорганизмов или других патогенов. Секреция пресеписина возникает как следствие стиму-

лирования фагоцитарных реакции моноцитами [14]. Следовательно, пресепсин присутствует в определенных концентрациях даже у здоровых людей при отсутствии инфекционной патологии. Концепция определения концентрации пресепсина в биологических жидкостях предполагает, что его уровни должны изменяться, увеличиваться при ранних стадиях бактериальных инфекций [15, 16, 17].

Целью настоящего исследования явилось определение значения уровня пресепсина у новорожденных при наличии инфекционно-воспалительного заболевания.

Материалы и методы

Данное исследование выполнялось в 2019-2020 году на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. В группу детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями были включены 16 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 20 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 15 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Все дети, включенные в исследование, были недоношенными (гестационный возраст 27-36 недель).

Критерием включения в группу сравнения недоношенных новорожденных (контрольную) было отсутствие у них заболеваний респираторного тракта и инфекционно-воспалительной патологии. У 15 детей, которые составили контрольную группу, гестационный возраст (ГВ) был 33-36 недель гестации, масса тела при рождении 1920 - 2780 г. Все пациенты данной группы были переведены на второй этап выхаживания в Витебский детский областной клинический центр и имели патологию со стороны нервной системы.

Объектом исследования была сыворотка крови новорожденных детей. Для определения уровня пресепсина мы производили забор 1 мл венозной крови на 1-3 сутки и на 7-10 сутки жизни. Исследуемые образцы крови мы помещали в пробирки с этилендиамин тетраацетатом. Затем мы центрифугировали образцы крови (1500-2000 оборотов/мин) в течение 10 мин и производили забор сыворотки (0,5 мл), которую хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°C .

В сыворотке крови определяли ПСП методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Human Presepsin ELISA Kit» фирмы «Bioassay Technology Laboratory»

(Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО Витязь Беларусь). Результат реакции отображали в нг/л.

Источниками информации о матерях и новорожденных послужили «Индивидуальная карта беременной и родильницы» (форма № 111/у), «История родов» (форма № 096/у), «История развития новорожденного» (форма № 097/у), «Медицинская карта стационарного пациента» (форма № 003/у), также мы осуществляли сбор и углубленное изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей. У новорожденных мы оценивали факторы риска осложненного течения неонатального периода, производили клиническое наблюдение, лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколам МЗ РБ.

Статистические данные мы представили в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В случаях распределения отличного от нормального данные представляли в виде $Me (Pr25 \div Pr75)$, где Me – медиана, $(Pr25 \div Pr75)$ – верхний и нижний квартили. Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U -критерия Манна-Уитни с применением стандартного пакета «Statistica 6.0». Также мы выполнили ROC- анализ.

Результаты исследования

В группе детей с генерализованной инфекцией наблюдались менингоэнцефалит, пневмония, некротизирующий энтероколит, гепатит. У детей с генерализованной ИСПП наблюдались следующие клинические признаки со стороны дыхательной системы (тахипноэ, апноэ), сердечно-сосудистой системы (гипотензия, неадекватная перфузия органов, брадикардия и артериальная гипотензия) и нервной системы (синдром угнетения ЦНС, гипервозбудимости, судорожный синдром).

При анализе анамнестических данных матерей новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией мы вывели следующие особенности: неоднократное искусственное прерывание предыдущих беременностей, самопроизвольные выкидыши, невынашивание предыдущих беременностей, наличие сопутствующей экстрагениальной патологии. Все вышеперечисленные факторы способствовали осложненному протеканию беременности, развитию хронической гипоксии плода и внутриутробному инфицированию.

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод, что у матерей группы детей с инфекционно-воспалительной патологией достоверно

чаще наблюдалось артериальная гипертензия и обострения инфекционных заболеваний во время беременности, а также преждевременное излитие околоплодных вод в родах. Все вышеперечисленное способствовало развитию хронической гипоксии и внутриутробному инфицированию. Все дети с ИСПП и врожденной пневмонией рождались в более тяжелом состоянии, что коррелировало с более низкой оценкой по шкале Апгар.

При анализе полученных данных мы получили достоверную разницу между сравниваемыми группами детьми (табл. 2), но только у детей с генерализованной инфекцией, а в группе детей с врожденной пневмонией при этом в показателях крови не было обнаружено статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, а отмечалось лишь незначительное повышение СРБ.

У детей всех исследуемых групп отмечается значительное повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) ($p=0,4$) (по сравнению с установлен-

ными референтными значениями). В ряде исследований было установлено, что у здоровых новорожденных в течение 1-2 суток жизни отмечается физиологическое повышение концентрации прокальцитонина. Данный факт можно объяснить активацией системы врожденного иммунитета и реакцией на родовой стресс. Учитывая физиологическое значительное увеличение уровня прокальцитонина в течение первых дней жизни, при анализе данного показателя доктор сталкивается с объективными трудностями и невозможностью достоверно и однозначно интерпретировать повышение ПКТ как у детей из групп риска, так и с наличием инфекционно-воспалительной патологии. Также установлено, что референтные и пороговые значения ПКТ у новорожденных в дальнейшем также очень вариабельны и зависят от постконцептуального и гестационного возраста ребенка [18]. Соответственно можно сделать заключение, что у пациентов данной возрастной категории ПКТ не может использоваться в качестве воспалительного маркера.

Таблица 1. Клинико-анамнестические факторы риска развития респираторных нарушений у новорожденных детей исследуемых групп

Признаки	Дети с генерализованной ИСПП (n=16)	Дети с врожденной пневмонией (n=20)	Группа сравнения (n=15)
Масса при рождении, г	1617 ± 539	1351.7 ± 425.7	2243.6 ± 375.4
Гестационный возраст, нед.	33.7 ± 3.9	31.6 ± 2.1	34.5 ± 1.2
Оценка по шкале Апгар на 1 мин (баллы)	5 [4-6]	5 [4-6]	6 [5-7]
Артериальная гипертензия во время беременности	8 (50)**	9 (33,3)***	2 (13,3)
Инфекционные заболевания у матери во время беременности	10 (62,5)**	12 (60)***	3 (20)
ИВЛ более 1 нед.	5 (25,9)	12 (60)*	-
Длительность пребывания в стационаре (койко-дни)	54.6 ± 15.2	42.5 ± 8.2**	17.2 ± 3.4

Примечание * $P_{1,2} < 0,001$; ** $P_{1,3} < 0,01$; *** $P_{2,3} < 0,001$

Таблица 2. Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными нарушениями и группы сравнения в возрасте 1-2 дней жизни

Показатели	Дети с генерализованной ИСПП (n=16)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=20)	Группа сравнения (n=15)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	25,4 [16,7-32,6]**	22,1 [14,6-27,8]	19,5 [13,7-24,5]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	6,7 [4,7-8,9]**	5,2 [4,9-7,2]	5,1 [3,2-6,5]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	58,7 [47,4-68,6]	56,6 [31,7-63,7]	51,4 [45,4-62,7]
СРБ (мг/л)	8,6 [4,5-12,9]**	6,5 [5,1-7,6]***	4,7 [3,2-6,1]
ПКТ (нг/мл)	4,9 [2,1-6,4]	5,3 [1,7-7,6]	3,8 [2,4-8,2]

Примечание * $P_{1,2} < 0,01$; ** $P_{1,3} < 0,01$; *** $P_{2,3} < 0,01$

При анализе воспалительных показателей у новорожденных исследуемых групп с инфекционными заболеваниями отмечалась тенденция к сохранению таких воспалительных маркеров как лейкоцитоз, СРБ (табл. 3). Исходя из данных таблицы 3 уровни ПКТ значительно снизился по сравнению с 1-2 сутками жизни, но статистически достоверной разницы между группами исследуемых детей не было. Также мы не получили достоверных показателей между локализованными и генерализованными формами заболевания.

Учитывая все вышеперечисленное, можно сделать заключение, что традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), оказались не столь точными в четком прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных; следовательно, существует потребность в поиске оптимальных биомаркеров локализованного воспаления и генерализации инфекционного процесса у новорожденных [19,20]. В этом контексте новым биомаркером инфекции может служить пресепсин (ПСП).

Анализ уровня ПСП в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией и генерализованной ИСПП (табл. 4). При оценке уровня ПСП в сыворотке крови у пациентов с ИСПП нами было установлено значительное увеличение данного показателя к 7-10 суткам жизни. Данный фактор можно трактовать как

элемент родового стресса и следствие усиленного воздействия антигенов внешних факторов на недоношенного ребёнка.

Более того, мы получили достаточно гетерогенные данные по уровню пресепсина в группе детей с ИСПП и пневмонией на 7-10 сутки жизни. При внутригрупповом анализе следует отметить тот факт, что дети с летальным исходом ИСПП (4 случая) имели высокий уровень ПСП в сыворотке крови на 1-2 день жизни, чем у выживших детей. Данный факт можно объяснить недостаточностью системы иммунитета, его врожденной или приобретенной поломкой, патогенетическим следствием усиления синтеза ПСП с подавлением местной системы иммунитета в очаге воспаления у недоношенных новорожденных [15, 20].

При анализе корреляционной взаимосвязи мы установили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией ПСП в сыворотке крови на 1-2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R=0,34$; $p=0,02$), а также между уровнем ПСП в 1-2-е сутки жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R=0,27$, $p=0,002$).

С целью оценки ранней диагностической значимости определения пресепсина при генерализованной ИСПП у новорожденных детей мы провели ROC-анализ (рис. 1).

Исходя из этих данных (рис. 1) можно сделать заключение, что определение уровня ПСП является более чувствительным и специфичным

Таблица 3. Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными нарушениями и контрольной группы в возрасте 7-10 дней жизни

Показатели	Дети с генерализованной ИСПП (n=16)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=20)	Группа сравнения (n=15)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	18,7 [8,2-25,6]*	16,7 [9,4-18,7]*	11,5 [7,72-14,7]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,9 [3,2-7,2]*	5,4 [3,9-6,4]	4,1 [2,9-4,7]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	51,4 [33,7-62,7]	43,65 [28,6-48,9]	41,6 [32,7-47,6]
СРБ (мг/л)	7,92 [3,7-9,4]*	6,2 [3,4-7,9]**	4,7 [3,2-5,8]
ПКТ (нг/мл)	1,7 [0,4-2,9]	1,5 [0,2-3,1]	1,4 [0,2-1,9]

Примечание: * $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{2-3} < 0,05$

Таблица 4. Сравнение уровня пресепсина (нг/л) в сыворотке крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями и группы сравнения в возрасте 1-2 и 7-10 дней жизни

	Дети с генерализованной ИСПП (n=16)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=20)	Группа сравнения (n=15)
1-2 сутки	658,9 [378,8 – 1456,8]*	358,9 [279,8 – 675,7]***	150,6 [68-248]**
7-10 сутки	645 [170-1035]*	325,5 [191-825]***	124,5 [90-167]**

Примечание: * $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{1-3} < 0,05$; *** $P_{2-3} < 0,01$

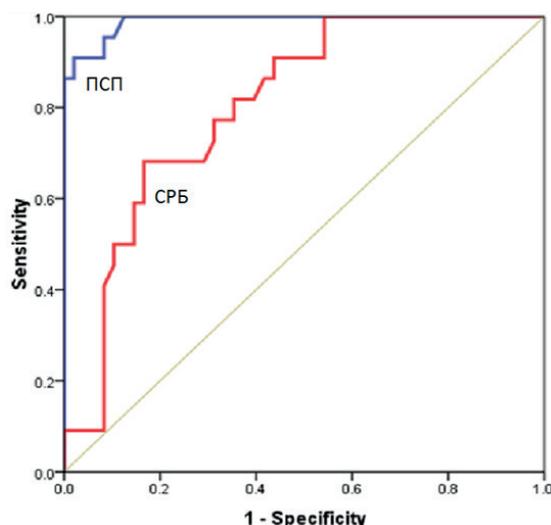


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования развития генерализованной инфекции у новорожденных (ПСП и СРБ)

Таблица 5. Значение СРБ и ПСП для диагностики генерализованной ИСПП

Признак	Чувствительность %	Специфичность %	PPV %	NPV %	Точность %	AUC	95% ДИ	p
ПСП	94,2	92	85	95,2	92	0,99	0,96-1	<0,001
СРБ	79,4	58,6	49,4	84,2	68	0,74	0,65-0,89	<0,001

биомаркером диагностики генерализованного воспаления при ИСПП.

Таким образом, уровень пресепсина в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни более 670 нг/л у недоношенных новорожденных с ИСПП может служить диагностическим критерием генерализованной формы воспаления с чувствительностью и специфичностью 94,2% и 92% соответственно (таблица 5).

В заключении хотелось бы отметить, что пресепсин является более чувствительным, точным и быстрым биомаркером и может широко использоваться для диагностики генерализованных инфекционных реакций клинических форм заболеваний в практике неонатолога.

Литература

1. Зубков В.В., Рюмина И.И., Евтеева Н.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 74-79.
2. Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 22 (4): 206-213.
3. Ruth A., McCracken C.E., Fortenberry J.D. et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2014; 15(9): 828-838.

Выводы

1. В отличие от прокальцитонина референтные значения пресепсина у новорожденных не зависят от гестационного возраста, способа родоразрешения и массы тела при рождении.
2. Уровень пресепсина в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни более 670 нг/л у недоношенных новорожденных с ИСПП может служить диагностическим критерием генерализованной формы воспаления.
3. Пресепсин, в качестве раннего маркера генерализации воспалительной реакции, имеет ряд преимуществ перед СРБ, таких как более высокая чувствительность и специфичность, что соответствует действенной практической значимости.

4. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология*. М. 2009: 440с.
5. Vanaja S.K., Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. *Trends Cell Biol*. 2015; 25(5): 308-315.
6. Memar M.Y., Yekani M., Alizadeh N., et al. Hyperbaric oxygen therapy: antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed. Pharmacother*. 2019; 109: 440-447.
7. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 2015; 16(4): 343.

8. Yuk J.-M., Jo E.-K. Toll-like receptors and innate immunity. *J. Bacteriol. Virol.* 2011; 41(4): 225-235.
9. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; 124(4): 783-801.
10. Stubljar D., Kopitar A.N., Grosej-Grenc M. et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) to predict bacterial infection measured in cerebrospinal fluid in children with suspected bacterial meningitis /ventriculitis. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 03052-14.
11. Lonez C., Irvine K.L., Pizzuto M. et al. Critical residues involved in Toll-like receptor 4 activation by cationic lipid nanocarriers are not located at the lipopolysaccharide-binding interface. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72(20): 3971-3982.
12. Dziarski R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS.* 2003; 60(9): 1793-1804.
13. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U. et al. CD14 is an acute-phase protein. *J. Immunol.*, 2004; 172(7): 4470-4479.
14. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N. et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 450: 97-103.
15. Pugin L., Pietrasanta C., Milani S. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0146020.
16. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit. Care.* 2013; 17(4): R168.
17. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18(6): 891-897.
18. Iskandar A. Arthamin M.Z, Indriana K. et al. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Matern. Neonatal Med.* 2018: 1-6.
19. Poggi C., Bianconi T., Gozzini E. et al. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics.* 2015; 135(1): 68-75.
20. Montaldo P. Rosso R. Santantonio A. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2017; 81(2): 329-34.

Сведения об авторах:

Журавлева Людмила Николаевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Витебского государственного медицинского университета. liudmilaz@mail.ru
Новикова Валентина Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Поступила 12.03.2020 г.