

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный детский  
специалист  
анестезиолог-реаниматолог  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

И.И. Афуков

«09» января 2025 г.

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 1



«09» января 2025 г.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННО-  
СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЁННЫХ**

Методические рекомендации № 4

Москва 2025

**УДК 616-097**

**ББК 52.7**

**И53**

**Организация-разработчик:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы».

**Составители:** И. В. Образцов, М. А. Гордукова, Н. В. Давыдова, А. А. Образцова, Е. А. Черникова, О. В. Воронина, Ю. В. Жиркова, А. А. Корсунский.

**Рецензенты:** Турина И.Е., к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

Бабаев Б.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Иммунологическая диагностика инфекционно-септических осложнений у новорождённых: методические рекомендации / составители: И. В. Образцов, М. А. Гордукова, Н. В. Давыдова [и др.]. – М.: ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», 2025. – 58 с.

**Предназначение:**

В методических рекомендациях рассмотрены вопросы клинической лабораторной диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у новорождённых. Издание предназначено для врачей – анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, врачей КЛД, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов и факультетов.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Клиническое значение функции нейтрофилов у новорождённых с инфекционно-септическими осложнениями» (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 1712-3/22).

*Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.*

**ISBN:**

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025  
© ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», 2025  
© Коллектив авторов, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ.....	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
МЕТОДОЛОГИЯ.....	7
1. Сывороточные биомаркеры неонатального сепсиса.....	8
1.1. С-реактивный белок .....	8
1.1.1. Краткая характеристика.....	8
1.1.2. Диагностическая точность .....	8
1.1.3. Динамика.....	16
1.1.4. Ограничения .....	16
1.1.5. Рекомендации .....	16
1.2. Прокальцитонин.....	17
1.2.1. Краткая характеристика.....	17
1.2.2. Диагностическая точность .....	17
1.2.3. Динамика.....	26
1.2.4. Ограничения .....	26
1.1.5. Рекомендации .....	26
1.3. Интерлейкин-6 .....	27
1.3.1. Краткая характеристика.....	27
1.3.2. Диагностическая точность .....	27
1.3.3. Динамика.....	30
1.3.4. Ограничения .....	30
1.3.5. Рекомендации .....	30
1.4. Пресепсин .....	30
1.4.1. Краткая характеристика.....	30
1.4.2. Диагностическая точность .....	30
1.4.3. Динамика.....	34
1.4.4. Ограничения .....	34
1.4.5. Рекомендации .....	34
2. Клеточные биомаркеры неонатального сепсиса .....	35
2.1. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС) .....	35
2.1.1. Краткая характеристика.....	35

2.1.2. Диагностическая точность .....	35
2.1.3. Динамика.....	37
2.1.4. Ограничения .....	37
2.1.5. Рекомендации .....	37
2.2. HLA-DR моноцитов.....	37
2.2.1. Краткая характеристика.....	37
2.2.2. Диагностическая точность .....	38
2.2.3. Динамика.....	39
2.2.4. Ограничения .....	39
2.2.5. Рекомендации .....	39
2.3. CD16 нейтрофилов .....	40
2.3.1. Краткая характеристика.....	40
2.3.2. Диагностическая точность .....	40
2.3.3. Ограничения .....	41
2.3.4. Рекомендации .....	41
2.4. CD10 нейтрофилов .....	42
2.4.1. Краткая характеристика.....	42
2.4.2. Диагностическая точность .....	42
2.4.3. Ограничения .....	43
2.4.4. Рекомендации .....	43
ПРИЛОЖЕНИЕ. Диагностическая точность биомаркеров инфекционно-септических осложнений у новорождённых по данным различных исследований .....	45
БИБЛИОГРАФИЯ .....	58

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

В настоящем документе применены следующие обозначения и сокращения:

- СРБ – С-реактивный белок
- АПК – антиген-презентирующая клетка
- ГВ – гестационный возраст
- ДИ – доверительный интервал
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- ИЛ – интерлейкин
- МТ – масса тела при рождении
- НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
- ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении
- ПКТ – прокальцитонин
- ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата
- ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата
- СПН – сепсис с поздним началом
- СРН – сепсис с ранним началом
- ФНО – фактор некроза опухоли

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения у новорождённых чаще всего имеют бактериальную природу, при этом гематогенная диссеминация инфекционного очага способна привести к серьёзным клиническим проявлениям. Органная недостаточность, обусловленная иммунологической дисрегуляцией на фоне персистенции очага инфекции, называется сепсисом и часто ассоциирована с гибелью пациента или необратимыми долгосрочными нарушениями. Смерть может наступить в 3–4% случаев сепсиса новорожденных в промышленно развитых странах и до 24% случаев в развивающихся странах. Среди выживших наиболее распространёнными долгосрочными нарушениями являются нарушения развития нервной системы, включающие церебральный паралич, снижение умственного и психомоторного развития и нарушение зрения.

Принято классифицировать неонатальный сепсис как сепсис с ранним началом (СРН), если он диагностирован в первые 72 часа после рождения, или как сепсис с поздним началом (СПН), если диагноз установлен по истечении этого срока. СРН обусловлен главным образом вертикальной передачей *Escherichia coli* и стрептококка группы В от женщин с хориоамнионитом, длительным разрывом плодных оболочек и колонизацией стрептококками. СПН часто вызывается патогенами, приобретенными внутрибольнично у новорожденных из группы риска из-за недоношенности, инвазивных вмешательств, использования парентерального питания и искусственной вентиляции легких. Данные об эпидемиологии неонатального сепсиса существенно различаются в зависимости от критериев, используемых для определения заболевания. Однако подсчитано, что в развитых странах частота СРН и СПН составляет не ниже 0,3–0,8 случаев на 1000 живорождений и около 6 случаев на 1000 живорождений, соответственно. В нашей стране по данным Росстата на 1 января 2022 года зарегистрировано 1 387 940 детей 1 года жизни, из них 124 858 зарегистрировано в Москве. Согласно отчёту главного специалиста-неонатолога Горева В. В., за 2023 год в роддомах Москвы зарегистрировано 100 230 живорождений, из которых 8166 (8,16%) потребовали госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии. Количество случаев инфекций периода новорождённости в Москве, потребовавших госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, за 2023 год составило не менее 4800. В России этот показатель составляет не менее 66500 случаев в год. По данным ВОЗ, потенциально серьёзные бактериальные инфекции в мире развиваются у 6,9 миллиона новорождённых. Эти инфекции ежегодно приводят к 550 000 летальных исходов. В развивающихся странах заболеваемость сепсисом составляет до нескольких десятков случаев на 1000 живорождений. Помимо страны рождения, на риск развития неонатального сепсиса влияют и другие факторы. Так, масса тела при рождении (МТ) и гестационный возраст (ГВ) являются двумя факторами, обратно связанными с риском возникновения неонатального сепсиса. У новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ), даже в промышленно развитых странах, заболеваемость СРН и СПН увеличивается до 20 и 200 на 1000 живорождений, соответственно. Аналогично СПН встречается у 36,3% новорожденных с ГВ менее 28 недель по сравнению с 29,6%, 17,5% и 16,5% случаев у новорожденных со сроком беременности 29–32 недели, 33–36 недель и доношенными младенцами, соответственно.

Диагностика неонатального сепсиса, особенно СРН, только на основании клинических данных крайне затруднена. Многие критерии, используемые для определения сепсиса у взрослых и детей старшего возраста, не применимы к новорожденным. Недоношенность увеличивает риск незрелости иммунной системы новорождённого. Иммунологическая скомпрометированность приводит к повышенному риску инфекционного процесса и к избыточной воспалительной реакции на внедрение возбудителя. Более того, реакции новорожденных на вредные раздражители весьма неспецифичны; независимо от того,

являются ли они инфекционными, метаболическими или травматическими. Клинические проявления ранней стадии сепсиса у новорождённых малозаметны, неспецифичны и часто свойственны другим заболеваниям. Респираторные нарушения, брадикардия, цианоз и температурная нестабильность описаны у детей раннего возраста с сепсисом, но могут встречаться у новорожденных как показатель плохой адаптации к внеутробной жизни или как признаки неинфекционного заболевания. Поэтому диагностика и прогнозирование развития сепсиса у новорожденных до сих пор представляют собой нерешённую клиническую задачу [1].

Цель настоящих методических рекомендаций – структурированное, полное и последовательное изложение актуальных данных по использованию биомаркеров сепсиса у новорождённых.

Издание данных методических рекомендаций продиктовано потребностями клинической практики.

## **МЕТОДОЛОГИЯ**

Рекомендации основаны на анализе данных 192 наблюдательных исследований, посвящённых оценке клинической эффективности биомаркеров сепсиса новорождённых, а также на собственных данных, полученных в процессе выполнения научно-исследовательской работы «Клиническое значение функции нейтрофилов у новорождённых с инфекционно-септическими осложнениями» (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 1712-3/22). Построены описательные статистики для чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результата теста (где применимо). Проверка на нормальность распределения выполнена при помощи  $W$  критерия Шапиро-Уилка; рекомендуемые точки отсечения представлены как верхние границы доверительных интервалов для распределений, статистически не отличающихся от нормального, и как 3-й квартиль для распределений, статистически значимо отличающихся от нормального. Доверительный интервал вычислен по методу  $z$ -оценок для распределений, статистически не отличающихся от нормального, либо как интерквартильный диапазон для распределений, статистически значимо отличающихся от нормального. Доверительный интервал для пороговых значений показателей рассматривается как «серая зона» лабораторного теста.

## 1. Сывороточные биомаркеры неонатального сепсиса

### 1.1. С-реактивный белок

#### 1.1.1. Краткая характеристика

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой пентамерный белок острой фазы воспаления, вырабатываемый преимущественно клетками печени в ответ на воздействие различных агентов. СРБ в течение многих лет был наиболее часто используемым биомаркером для выявления инфекционно-септических осложнений у новорождённых и до сих пор остается одним из наиболее распространенных лабораторных тестов для решения этой задачи. Синтез СРБ стимулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Основным рецептором СРБ является фосфохолин, один из основных компонентов бактериальных мембран. После связывания с рецептором СРБ активирует систему комплемента, способствуя фагоцитозу и экспрессии провоспалительных медиаторов. Повышение уровня СРБ в сыворотке новорождённого всегда обусловлено эндогенным синтезом, поскольку этот белок практически не проходит через плаценту [2].

#### 1.1.2. Диагностическая точность

##### 1.1.2.1. Сепсис с ранним началом

Данные построены по результатам 24 исследований (1998–2020 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования СРБ при развитии инфекционно-септических осложнений в первые 72 часа жизни показана в таблице 1; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 1 и 2, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 3 и 4.

Таблица 1

СРБ при сепсисе с ранним началом – описательные статистики

	Точка отсечения, мг/л	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	10.6	61.7%	81.8%	68.9%	73.9%
Ст. откл.	13.5	20.5%	13.7%	25.2%	18.6%
1-й квартиль	3.6	49.0%	72.8%	52.0%	67.0%
Медиана	7.3	67.8%	82.2%	72.3%	77.7%
3-й квартиль	10.0	75.8%	95.4%	93.2%	83.8%
Минимум	0.6	12.5%	57.9%	6.7%	9.8%
Максимум	60.0	91.1%	100.0%	100.0%	98.6%
Количество	30	30	30	25	25
Коэфф. вариации	1.28	0.33	0.17	0.37	0.25
Точность инт. оценки	4.8	7.3%	4.9%	9.9%	7.3%
Доверит. верхн.	15.4	69.0%	86.7%	78.8%	81.2%
Доверит. нижн.	5.7	54.4%	76.9%	59.0%	66.7%

Тест Шапиро-Уилка:

p	1.115E-07	6.097E-02	3.181E-02	7.974E-02	4.451E-03
W	0.615	0.934	0.923	0.928	0.871

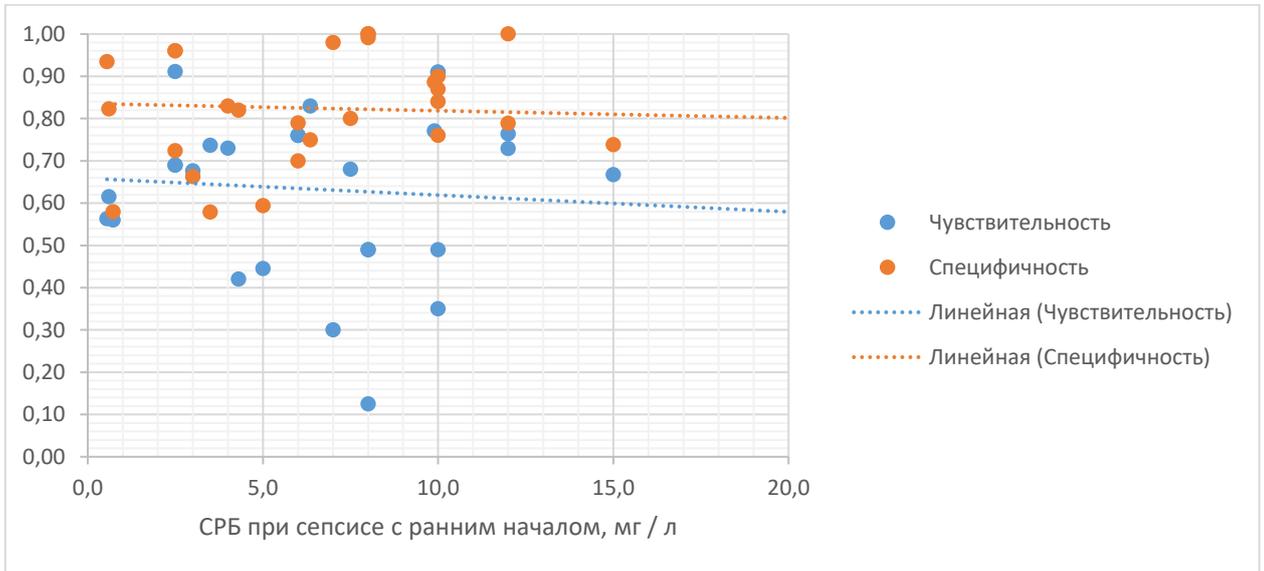


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность определения СРБ при сепсисе с ранним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

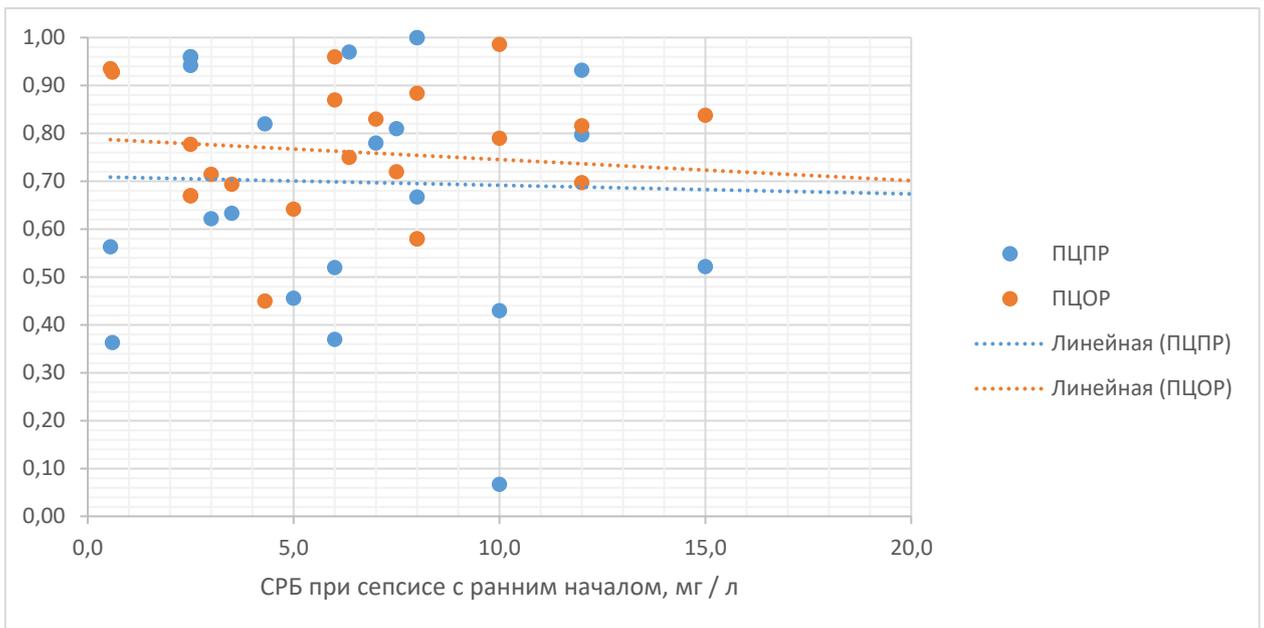


Рисунок 2. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения СРБ при сепсисе с ранним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

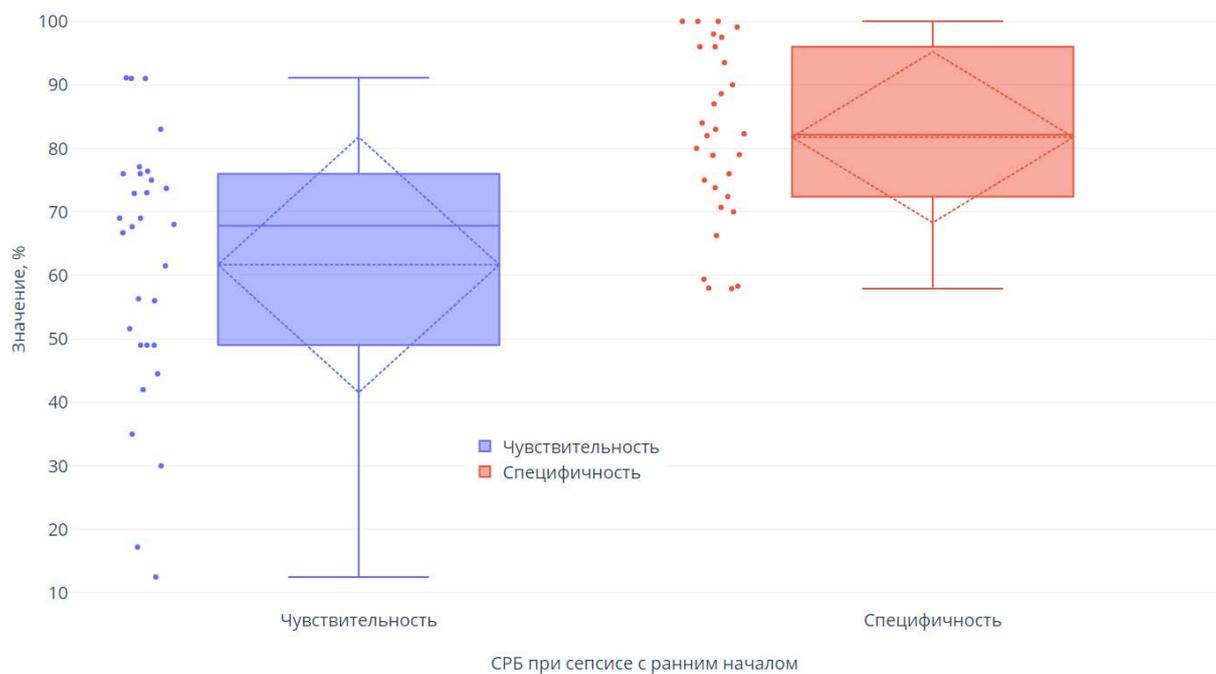


Рисунок 3. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения CRB при сепсисе с ранним началом по данным различных исследований.

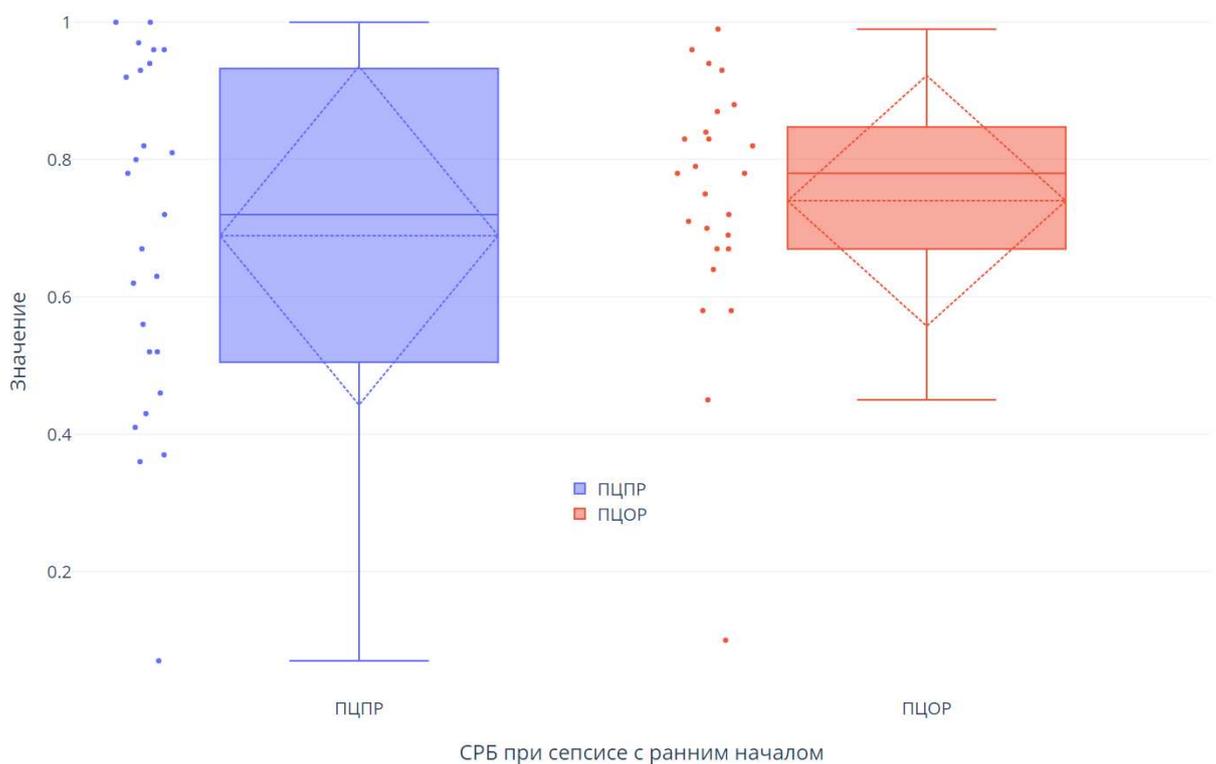


Рисунок 4. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения CRB при сепсисе с ранним началом по данным различных исследований.

### 1.1.2.2. Сепсис с поздним началом

Данные построены по результатам 20 исследований (1997–2019 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования СРБ при развитии инфекционно-септических осложнений у детей позже 72 часов показана в таблице 2; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 5 и 6, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 7 и 8.

Таблица 2

СРБ при сепсисе с поздним началом – описательные статистики

	Точка отсечения, мг/л	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	11.4	69.2%	83.9%	74.9%	73.2%
Ст. откл.	10.1	20.8%	16.5%	19.6%	13.3%
1-й квартиль	6.9	58.3%	74.6%	66.0%	61.1%
Медиана	10.0	71.6%	88.9%	75.0%	72.0%
3-й квартиль	10.8	83.5%	96.8%	90.2%	83.5%
Минимум	0.4	31.0%	39.0%	35.2%	54.0%
Максимум	50.0	100.0%	100.0%	100.0%	96.7%
Количество	26	26	26	19	18
Коэфф. вариации	0.89	30.1%	19.7%	26.2%	18.2%
Точность инт. оценки	3.9	8.0%	6.4%	8.8%	6.1%
Доверит. верхн.	15.3	77.2%	90.3%	83.7%	79.3%
Доверит. нижн.	7.5	61.2%	77.6%	66.0%	67.0%

Тест Шапиро-Уилка:

p	9.100E-06	2.034E-01	2.516E-03	1.414E-01	3.936E-01
W	0.717	0.948	0.863	0.925	0.948

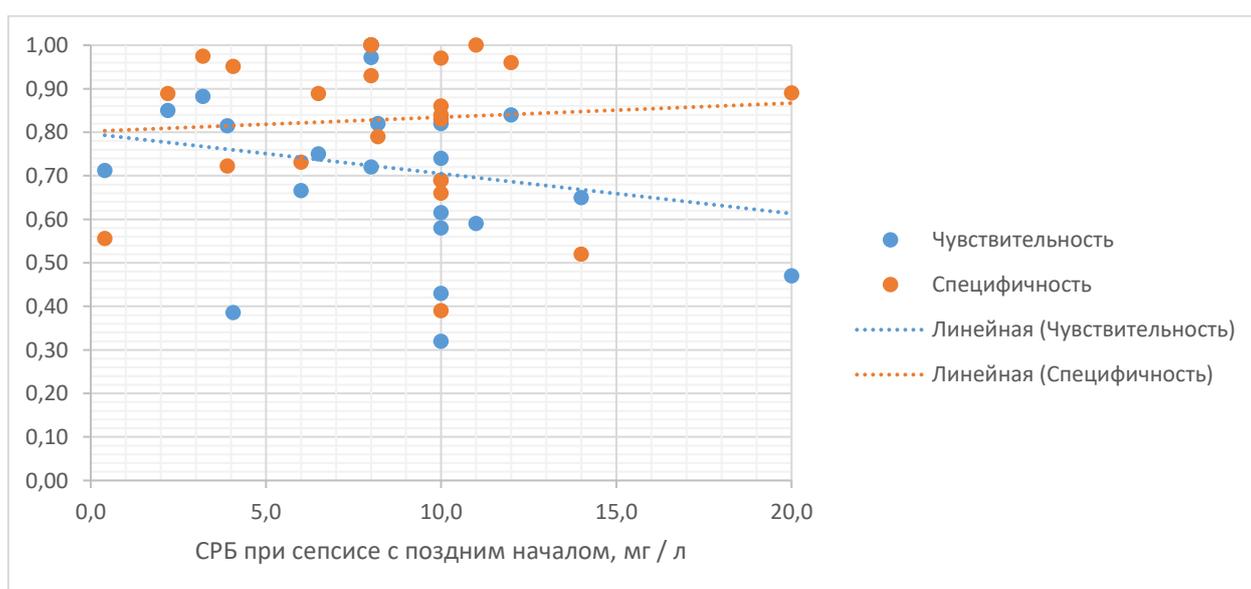


Рисунок 5. Чувствительность и специфичность определения СРБ при сепсисе с поздним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

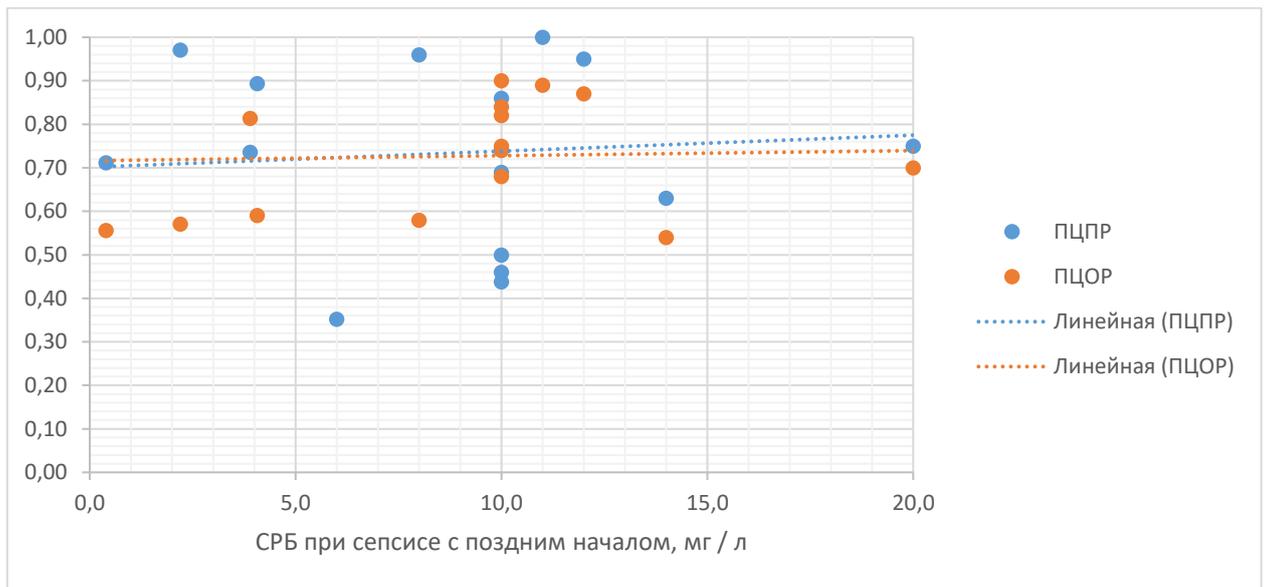


Рисунок 6. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения СРБ при сепсисе с поздним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

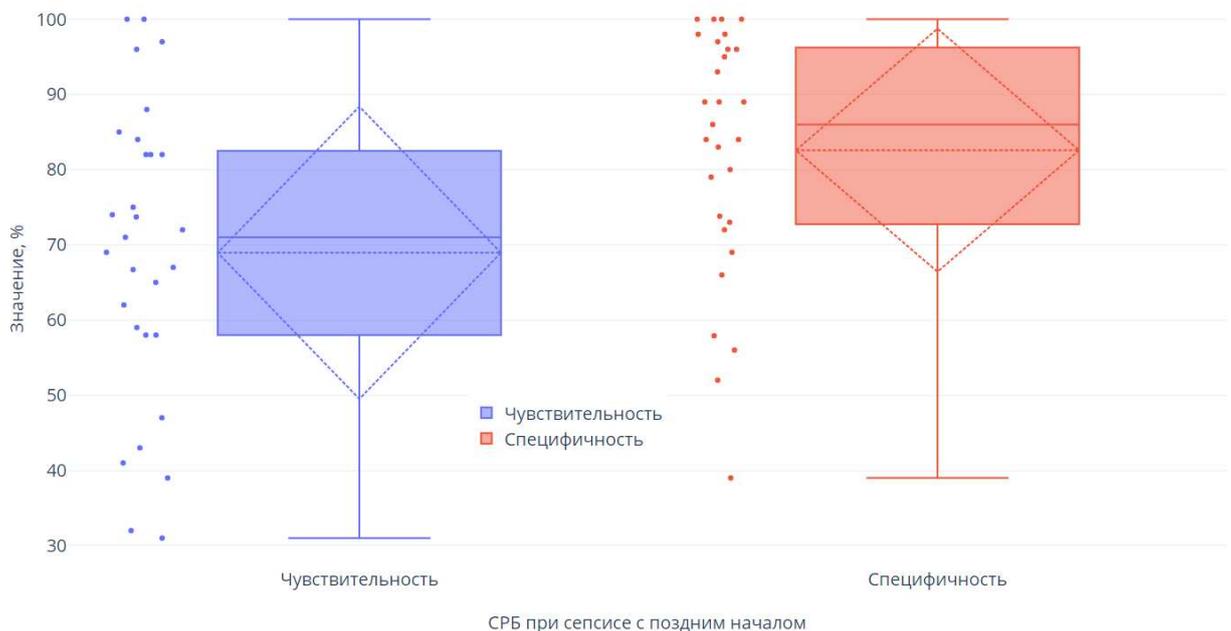


Рисунок 7. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения СРБ при сепсисе с поздним началом по данным различных исследований.

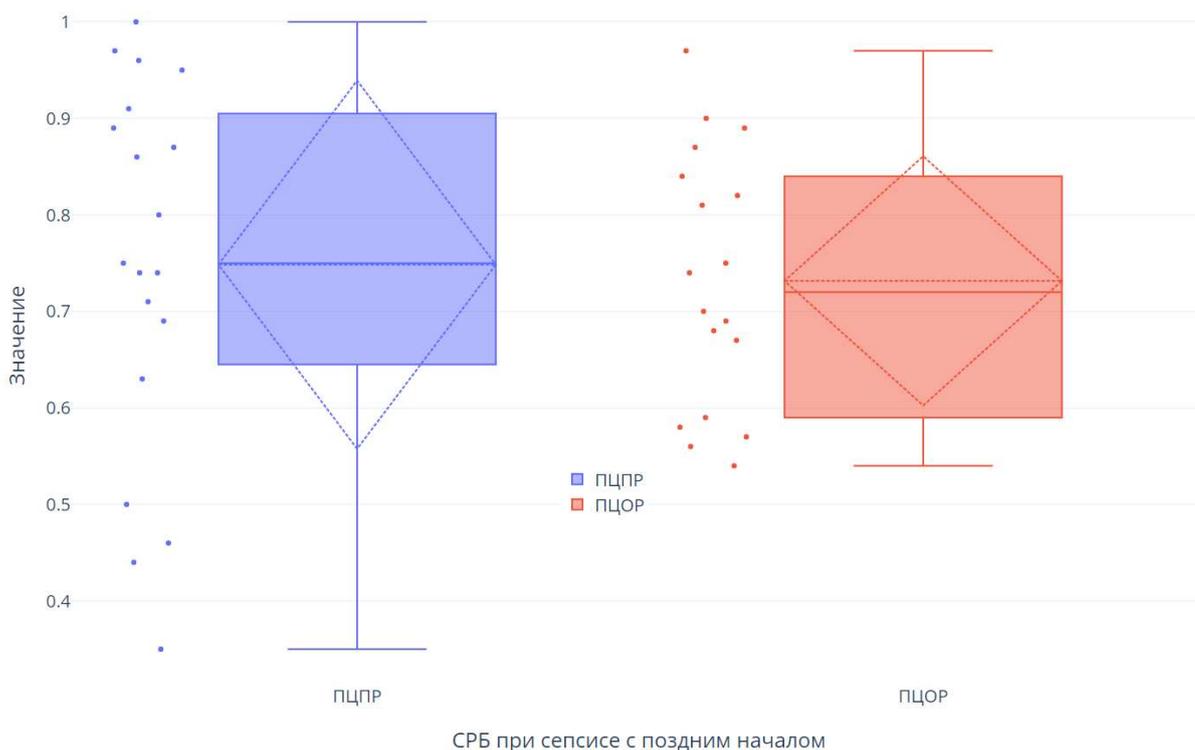


Рисунок 8. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения СРБ при сепсисе с поздним началом по данным различных исследований.

### 1.1.2.3. Любой срок развития инфекционно-септических осложнений

Данные построены по результатам 69 исследований (1993–2024 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования СРБ при развитии инфекционно-септических осложнений у детей на любом сроке жизни показана в таблице 3; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 9 и 10, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 11 и 12.

Таблица 3

СРБ при обоих вариантах начала сепсиса – описательные статистики

	Точка отсечения, мг/л	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	12.8	69.1%	81.6%	69.9%	74.4%
Ст. откл.	13.9	20.8%	14.9%	24.7%	18.5%
1-й квартиль	6.0	57.2%	72.3%	50.0%	64.2%
Медиана	9.0	72.3%	83.5%	74.0%	75.0%
3-й квартиль	11.0	82.8%	95.1%	93.2%	88.6%
Минимум	0.4	9.0%	39.0%	14.0%	9.8%
Максимум	60.0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Количество	85	87	86	69	68
Коэфф. вариации	1.09	0.30	0.18	0.35	0.25

Точность инт. оценки	3.0	4.4%	3.1%	5.8%	4.4%
Доверит. верхн.	15.8	73.5%	84.7%	75.7%	78.8%
Доверит. нижн.	9.8	64.8%	78.4%	64.1%	70.0%

Тест Шапиро-Уилка:

p	6.561E-13	2.330E-03	2.621E-04	2.258E-04	4.651E-03
W	0.651	0.951	0.934	0.917	0.945

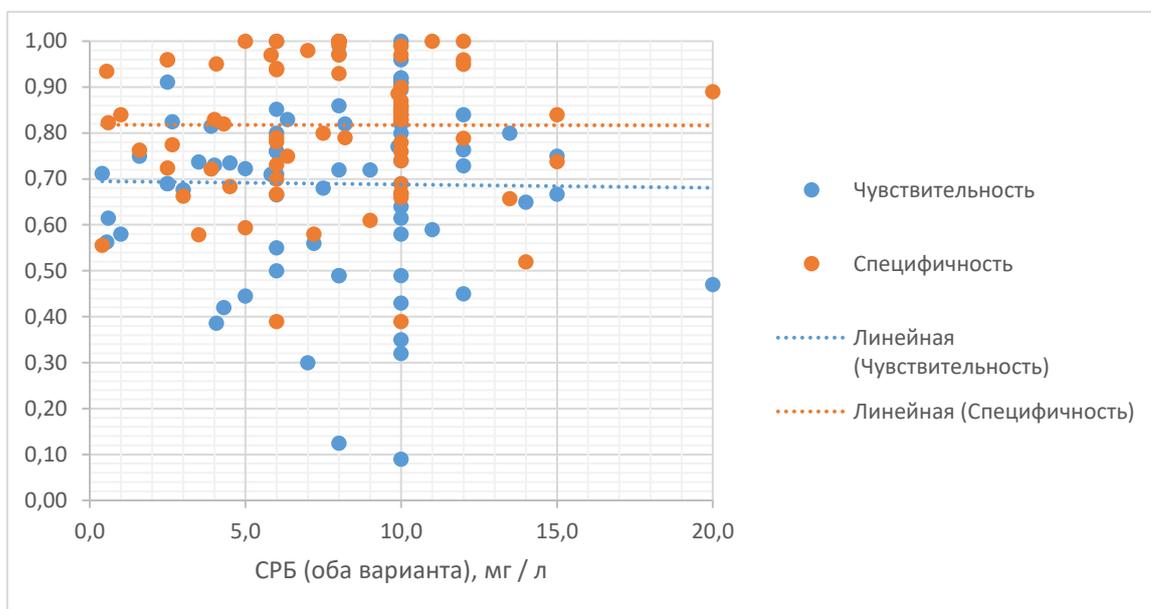


Рисунок 9. Чувствительность и специфичность определения СРБ при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

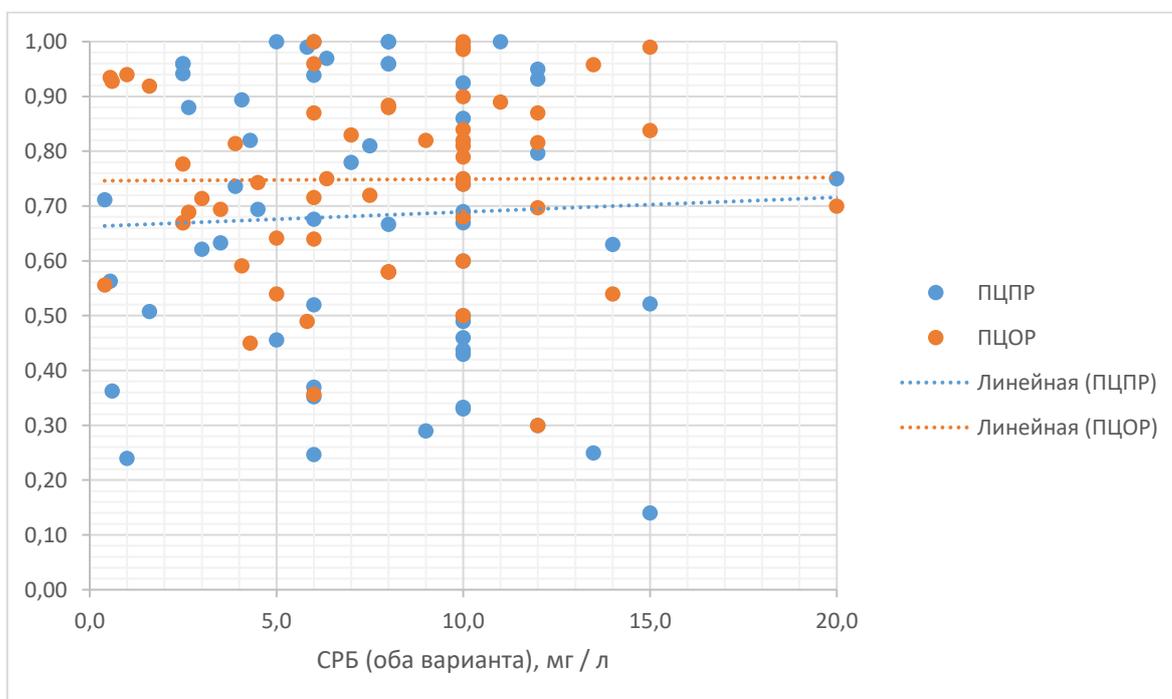


Рисунок 10. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения СРБ при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

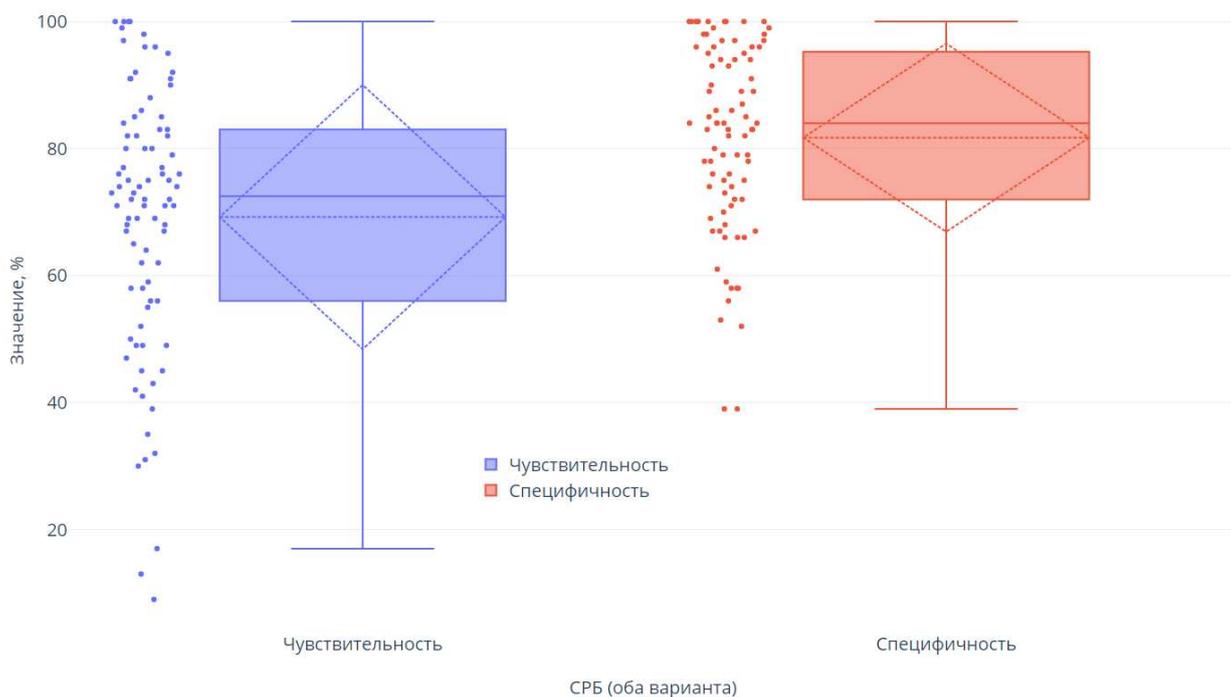


Рисунок 11. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения СРБ при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

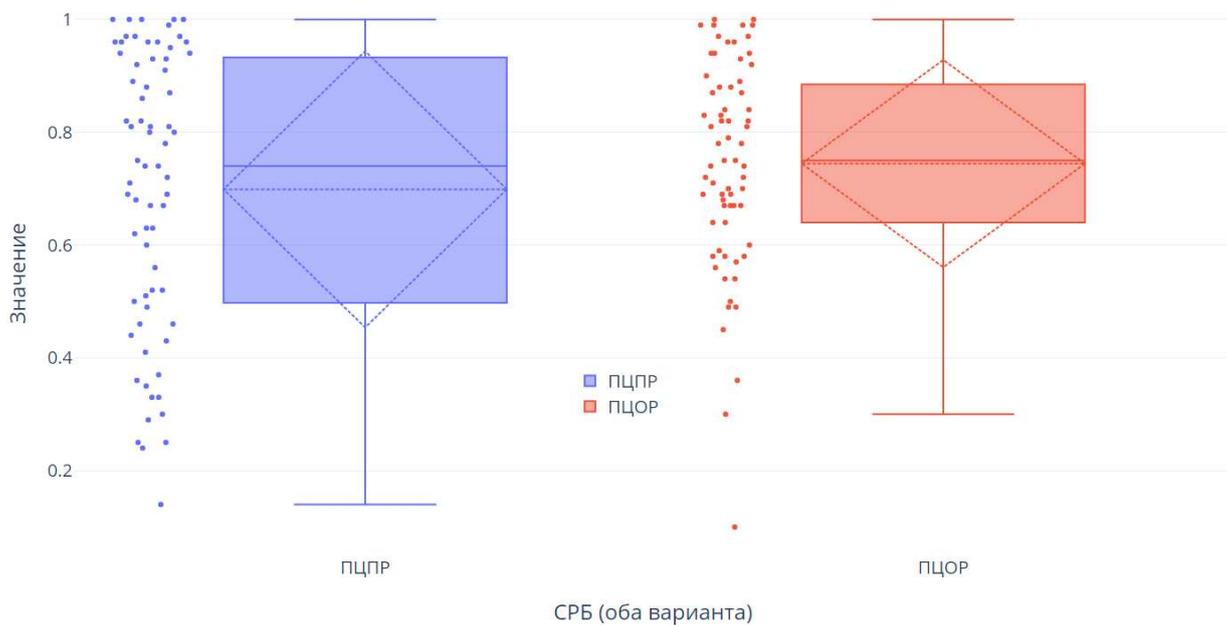


Рисунок 12. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения СРБ при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

### 1.1.3. Динамика

Уровень СРБ в сыворотке начинает повышаться через 10–12 часов после начала инфекции. Синтез СРБ в печени *de novo* начинается сразу стимуляции, при этом сывороточная концентрация переходит детектируемый порог примерно за 6 часов и достигает пика примерно за 48 часов. Когда стимул прекращается, значения СРБ снижаются экспоненциально в течение 18–20 часов.

### 1.1.4. Ограничения

Неспецифическое повышение уровня СРБ у новорождённого вероятно при лихорадке у матери в процессе родов, длительном разрыве плодных оболочек, дистресс-синдроме у плода, продолжительных родах, асфиксии или шоке в перинатальном периоде, аспирации мекония, назначении сурфактанта, кровотечениях в желудочки мозга, пневмотораксе и тканевом повреждении любой природы.

### 1.1.5. Рекомендации

1. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка уровня СРБ в сыворотке.
2. Экспоненциальное снижение уровня СРБ за 18–20 часов следует трактовать как признак клиренса инфекционного очага.
3. При получении положительного результата теста исключить возможные причины неспецифического повышения уровня СРБ (см. п. 1.1.4.)

При манифестации в первые 72 часа жизни новорождённого:

4. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **10,0 мг/л**.
5. Значения в диапазоне **3,6–10,0 мг/л** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
6. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **68,9%** (ДИ **59,0–78,8%**).
7. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **77,7%** (ДИ **67,0–83,8%**).

При манифестации после 72 часов жизни:

8. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **10,8 мг/л**.
9. Значения в диапазоне **6,9–10,8 мг/л** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
10. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **74,9%** (ДИ **66,0–83,7%**).
11. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **73,2%** (ДИ **67,0–79,3%**).

При манифестации на любом сроке:

12. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **11,0 мг/л**.
13. Значения в диапазоне **6,0–11,0 мг/л** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
14. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **74,0%** (ДИ **50,0–93,2%**).  
Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **75,0%** (ДИ **64,2–88,6%**).

## 1.2. Прокальцитонин

### 1.2.1. Краткая характеристика

Прокальцитонин (ПКТ) – пептид-предшественник кальцитонина, который вырабатывается клетками печени и, в меньшей степени, моноцитами. У здоровых детей старше 2–3 суток концентрация ПКТ в сыворотке чрезвычайно низкая, однако на фоне воздействия провоспалительных раздражителей, особенно бактериального происхождения, концентрация ПКТ быстро возрастает. Синтез ПКТ активируется напрямую бактериальными эндотоксинами и липополисахаридами, а также опосредованно через цитокины: ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . С другой стороны, интерферон- $\gamma$  подавляет выделение ПКТ. Поэтому ПКТ считается маркером бактериального воспаления, позволяющим дифференцировать процесс от вирусной инфекции [3].

### 1.2.2. Диагностическая точность

#### 1.2.2.1. Сепсис с ранним началом

Данные построены по результатам 17 исследований (2002–2021 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования ПКТ при развитии инфекционно-септических осложнений в первые 72 часа жизни показана в таблице 4; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 13 и 14, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 14 и 15.

Таблица 4

ПКТ при сепсисе с ранним началом – описательные статистики

	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	2.6	78.6%	80.4%	69.6%	77.9%
Ст. откл.	2.9	13.0%	14.9%	21.5%	13.0%
1-й квартиль	1.0	72.2%	69.7%	48.7%	70.0%
Медиана	1.7	78.6%	85.4%	76.0%	76.2%
3-й квартиль	2.7	87.0%	90.3%	86.0%	89.3%
Минимум	0.2	48.7%	43.0%	28.0%	53.0%
Максимум	14.0	100.0%	100.0%	93.5%	96.3%
Количество	23	25	24	17	17
Коэфф. вариации	1.14	0.16	0.19	0.31	0.17
Точность инт. оценки	1.2	5.1%	6.0%	10.2%	6.2%
Доверит. верхн.	3.8	83.6%	86.4%	79.8%	84.1%
Доверит. нижн.	1.4	73.5%	74.4%	59.3%	71.7%

Тест Шапиро-Уилка:

p	6.390E-06	3.243E-01	7.528E-02	7.335E-02	2.848E-01
W	0.673	0.955	0.925	0.902	0.937

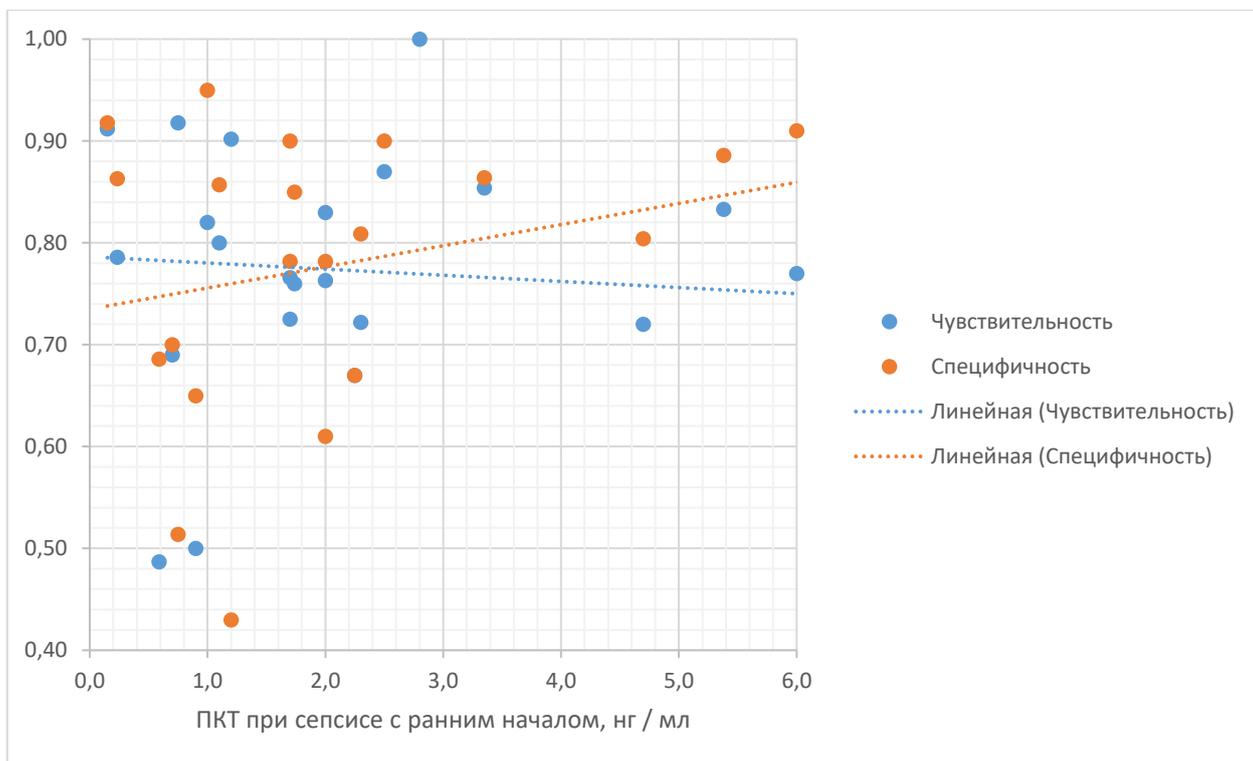


Рисунок 13. Чувствительность и специфичность определения ПКТ при сепсисе с ранним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

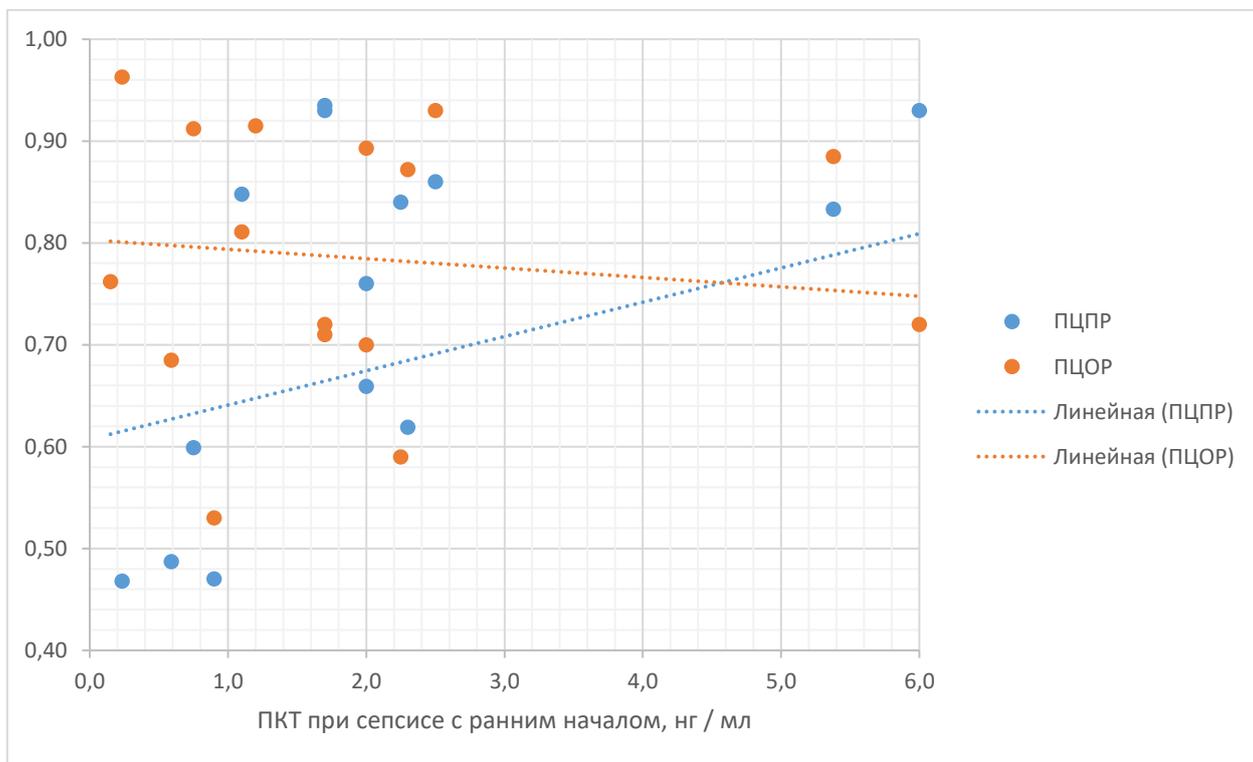


Рисунок 14. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ПКТ при сепсисе с ранним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

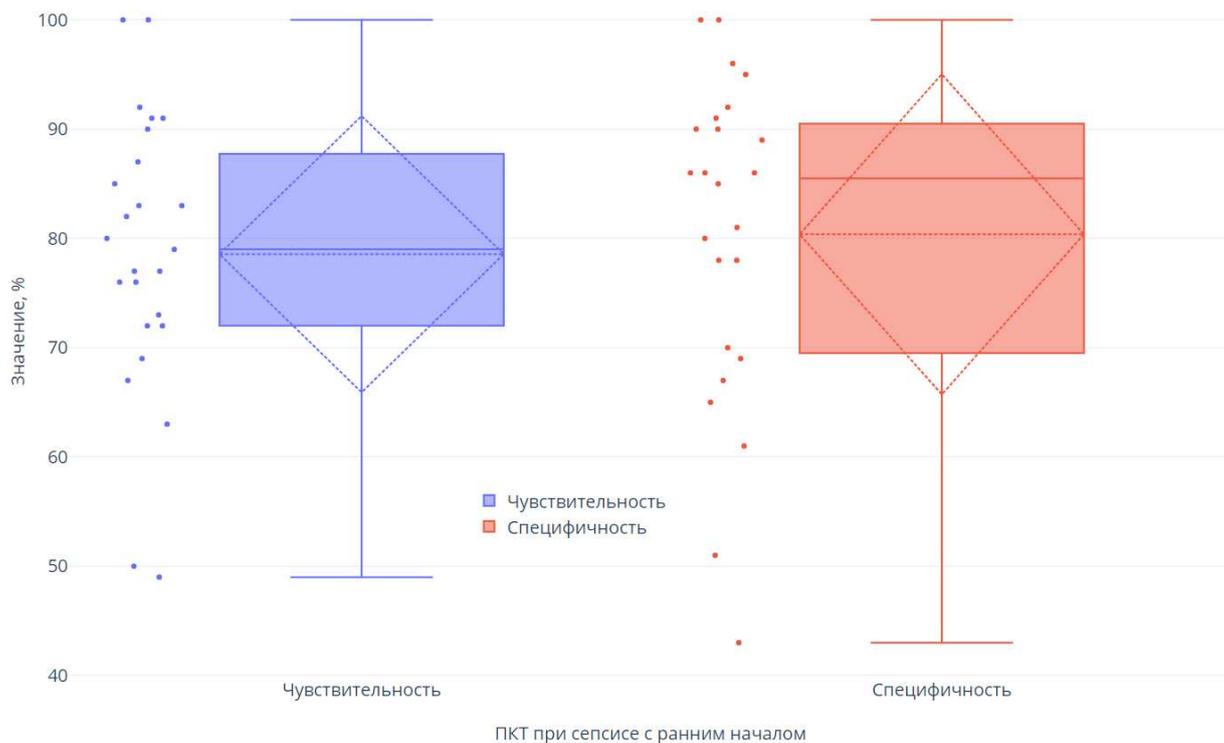


Рисунок 15. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения ПКТ при сепсисе с ранним началом по данным различных исследований.

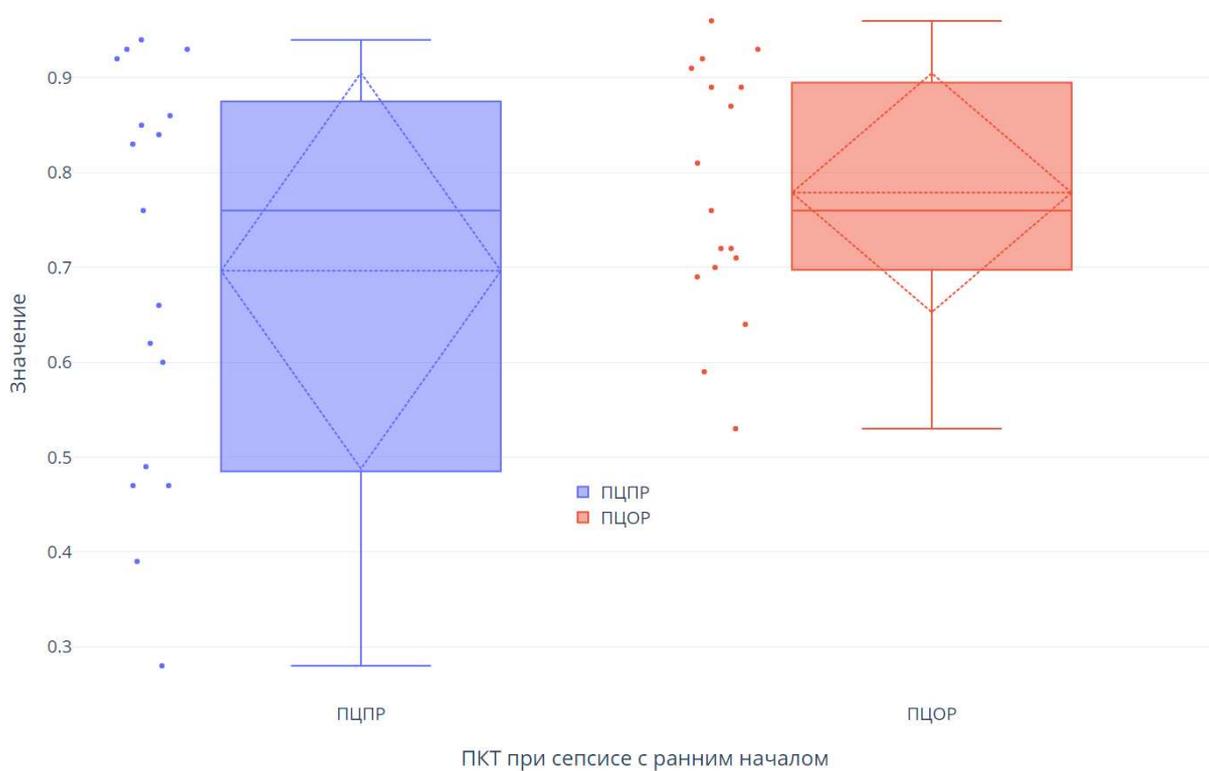


Рисунок 16. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ПКТ при сепсисе с ранним началом по данным различных исследований.

### 1.2.2.2. Сепсис с поздним началом

Данные построены по результатам 12 исследований (2001–2016 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования ПКТ при развитии инфекционно-септических осложнений у детей позже 72 часов показана в таблице 5; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 17 и 18, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 19 и 20.

Таблица 5

ПКТ при сепсисе с поздним началом – описательные статистики

	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	1.4	75.9%	76.8%	70.5%	81.6%
Ст. откл.	1.4	17.4%	18.5%	21.3%	11.9%
1-й квартиль	0.6	65.2%	64.6%	53.8%	72.2%
Медиана	1.0	78.0%	82.0%	74.0%	81.0%
3-й квартиль	1.8	87.1%	88.9%	89.9%	90.5%
Минимум	0.2	43.0%	36.0%	33.0%	65.0%
Максимум	6.1	98.6%	97.2%	97.5%	98.6%
Количество	19	19	19	12	12
Коэфф. вариации	0.98	0.23	0.24	0.30	0.15
Точность инт. оценки	0.6	7.8%	8.3%	12.0%	6.7%
Доверит. верхн.	2.0	83.7%	85.1%	82.5%	88.4%
Доверит. нижн.	0.8	68.0%	68.5%	58.5%	74.9%

Тест Шапиро-Уилка:

p	6.043E-05	2.369E-01	4.145E-02	4.319E-01	3.613E-01
W	0.703	0.937	0.896	0.935	0.928

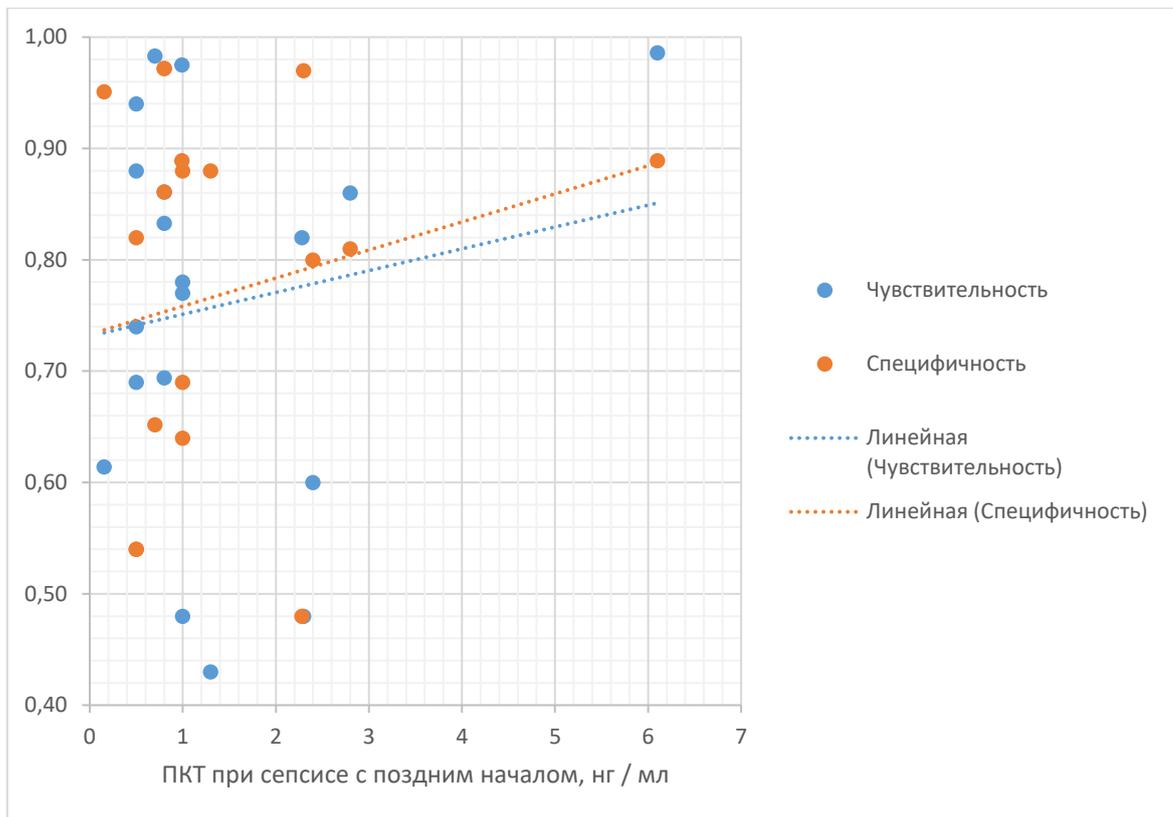


Рисунок 17. Чувствительность и специфичность определения ПКТ при сепсисе с поздним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

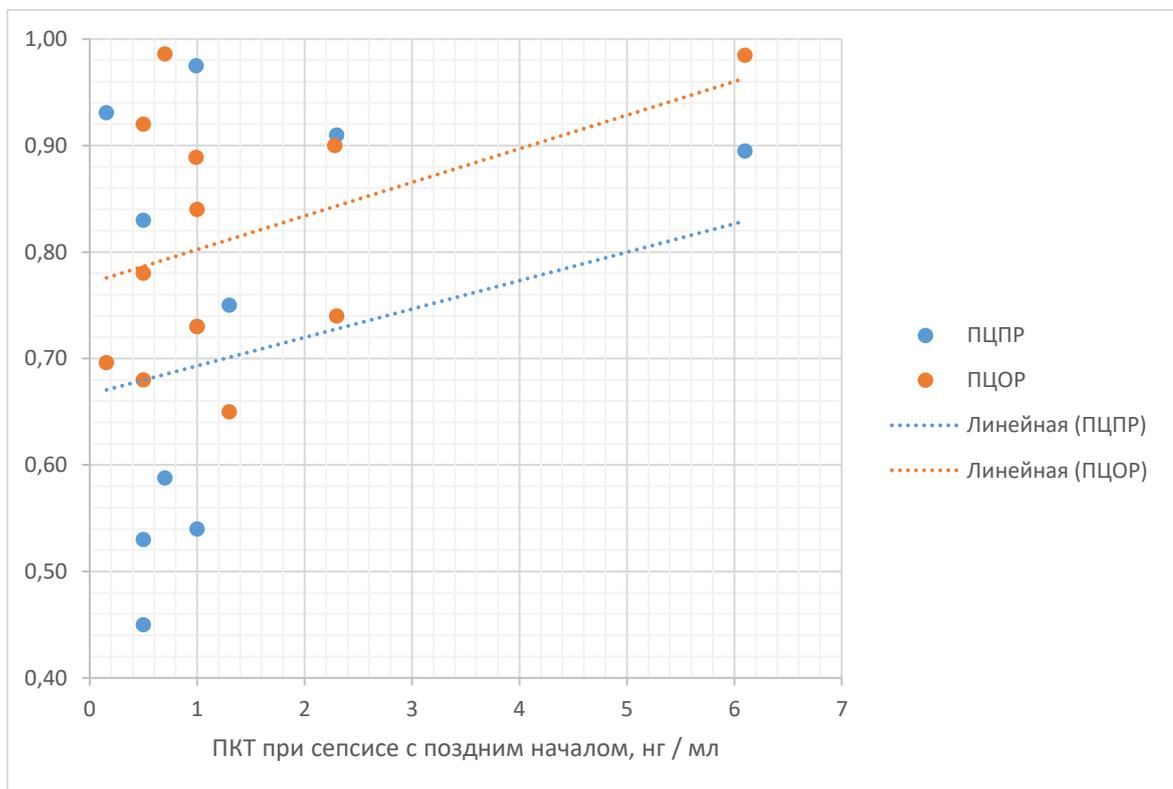


Рисунок 18. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ПКТ при сепсисе с поздним началом в зависимости от выбранной точки отсечения.

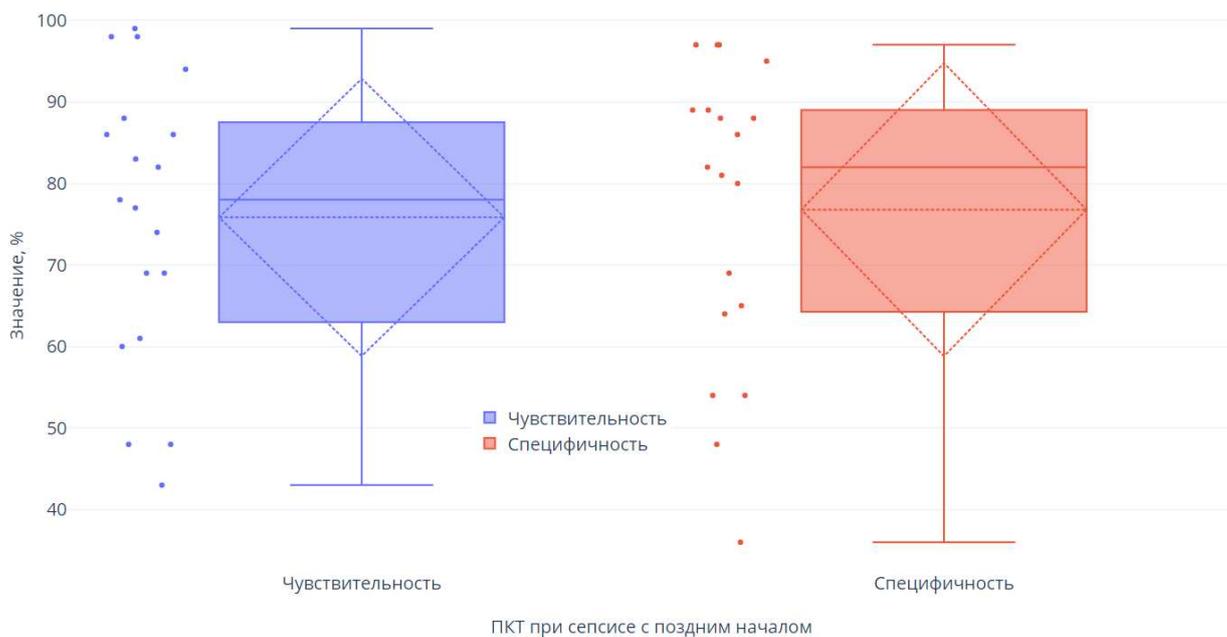


Рисунок 19. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения ПКТ при сепсисе с поздним началом по данным различных исследований.

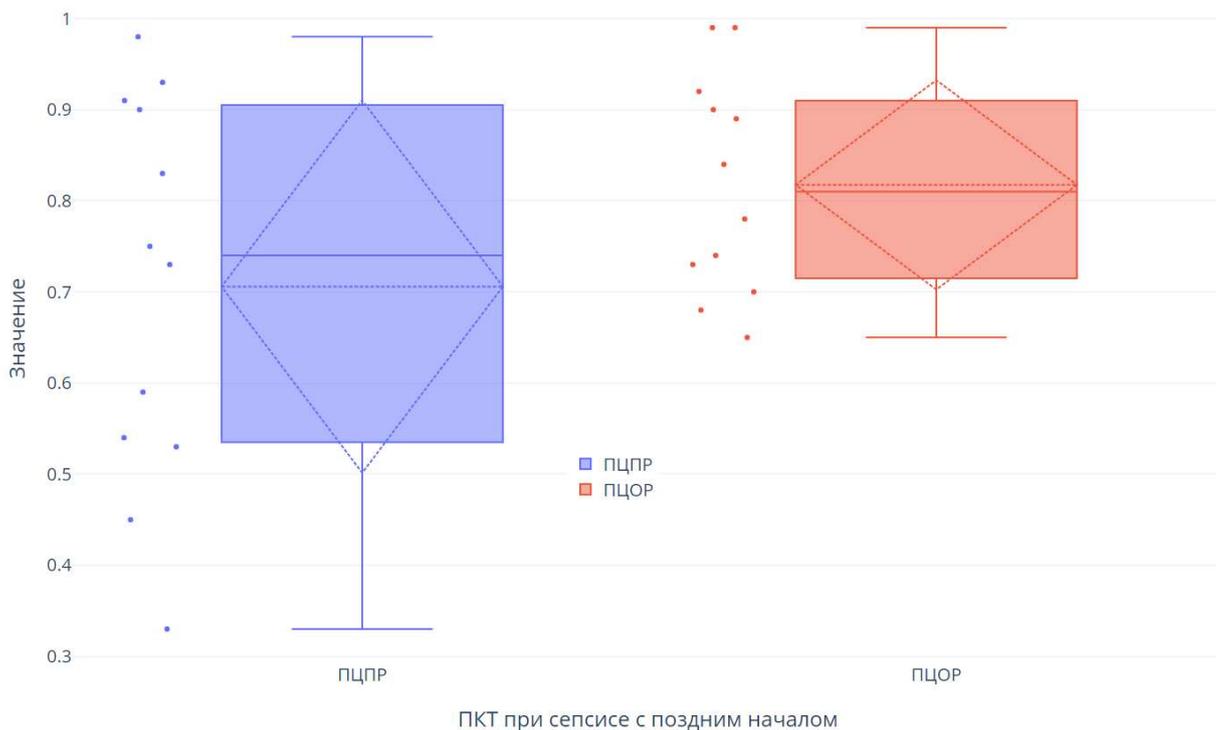


Рисунок 20. Распределение показателей распределена предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ПКТ при сепсисе с поздним началом по данным различных исследований.

### 1.2.2.3. Любой срок развития инфекционно-септических осложнений

Данные построены по результатам 39 исследований (2001–2024 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования ПКТ при развитии инфекционно-септических осложнений у детей на любом сроке жизни показана в таблице 6; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 21 и 22, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 23 и 24.

Таблица 6

ПКТ при обоих вариантах начала сепсиса – описательные статистики

	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	11.0	76.3%	78.6%	72.1%	81.2%
Ст. откл.	35.9	17.5%	17.2%	21.0%	14.0%
1-й квартиль	0.7	69.0%	67.0%	54.0%	71.0%
Медиана	1.2	77.0%	82.0%	77.1%	86.0%
3-й квартиль	2.5	88.9%	91.0%	90.2%	91.7%
Минимум	0.2	7.0%	36.0%	28.0%	39.1%
Максимум	235.0	100.0%	100.0%	100.0%	99.0%
Количество	57	57	57	41	41
Коэфф. вариации	3.27	0.23	0.22	0.29	0.17
Точность инт. оценки	9.3	4.5%	4.5%	6.4%	4.3%
Доверит. верхн.	20.3	80.9%	83.0%	78.6%	85.5%
Доверит. нижн.	1.7	71.8%	74.1%	65.7%	76.9%

Тест Шапиро-Уилка:

p	8.216E-15	5.744E-04	6.796E-04	2.451E-03	5.283E-03
W	0.318	0.913	0.915	0.906	0.917

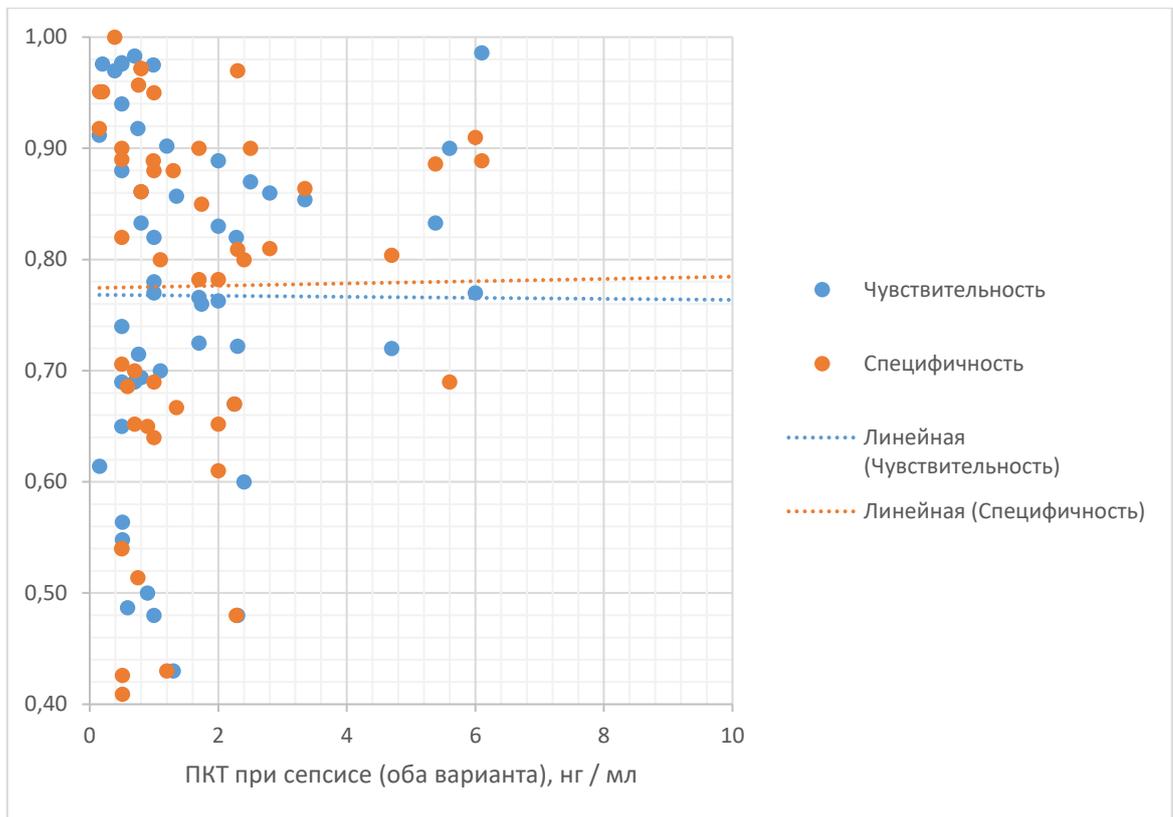


Рисунок 21. Чувствительность и специфичность определения ПКТ при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

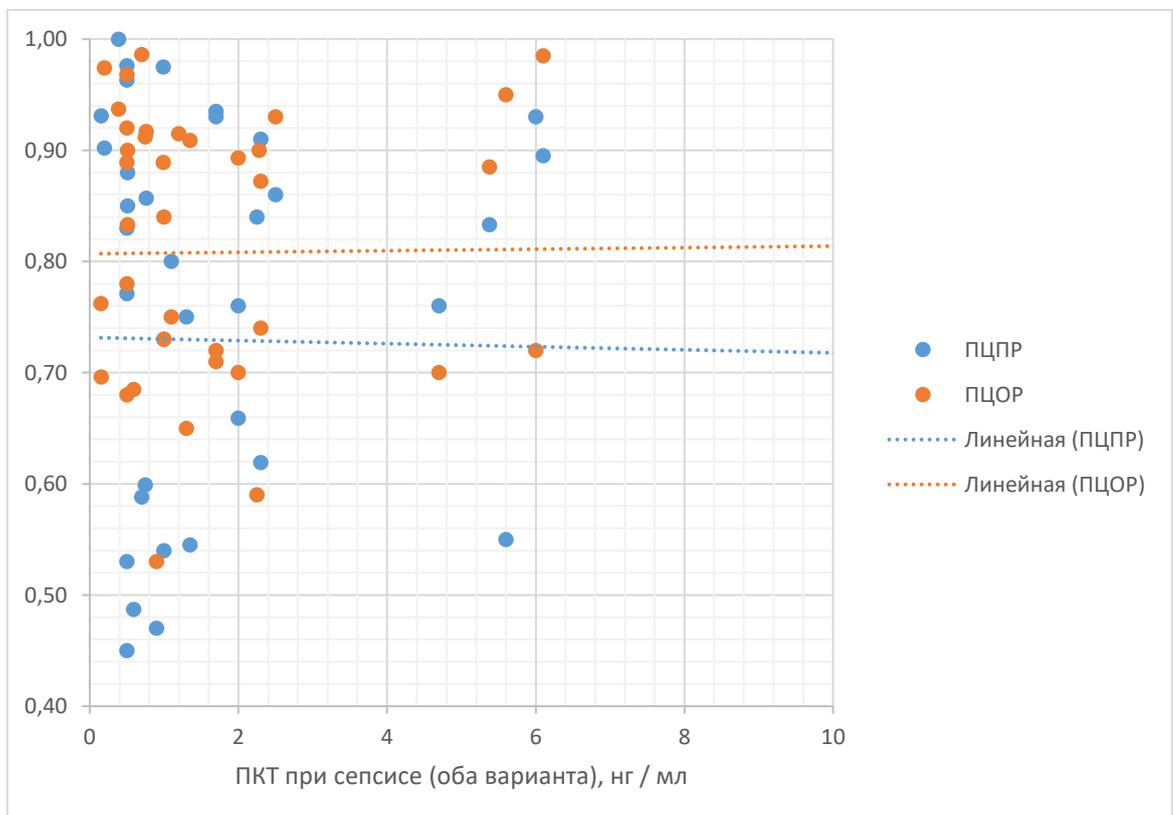


Рисунок 22. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ПКТ при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

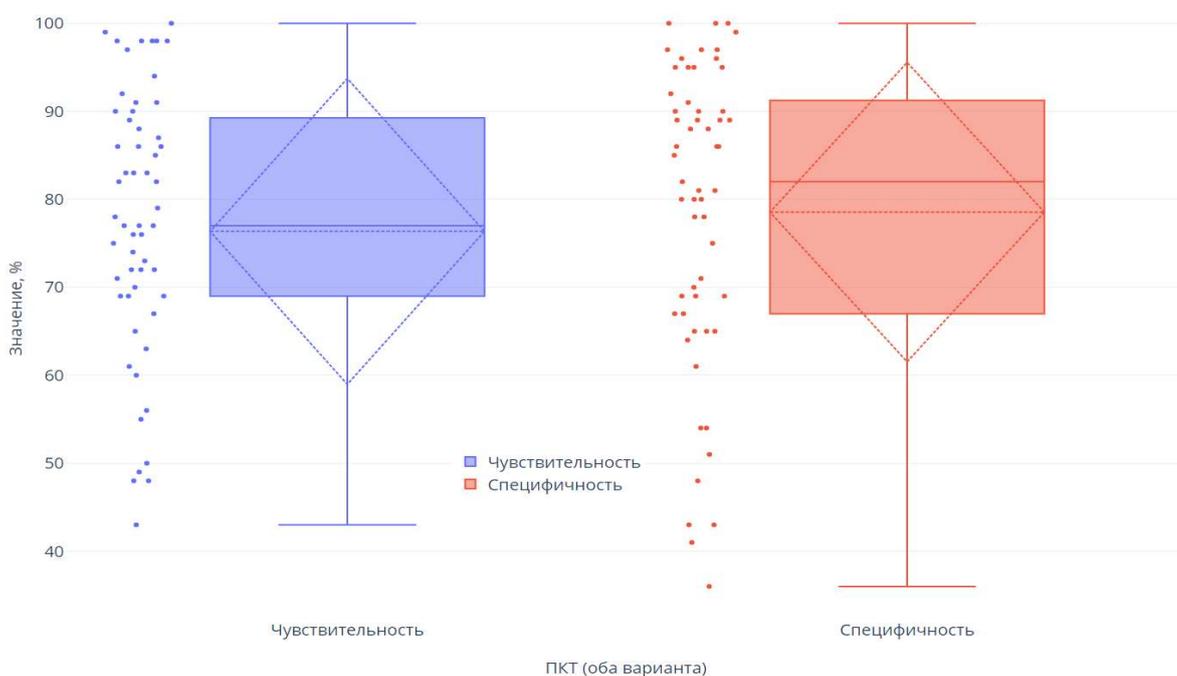


Рисунок 23. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения ПКТ при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

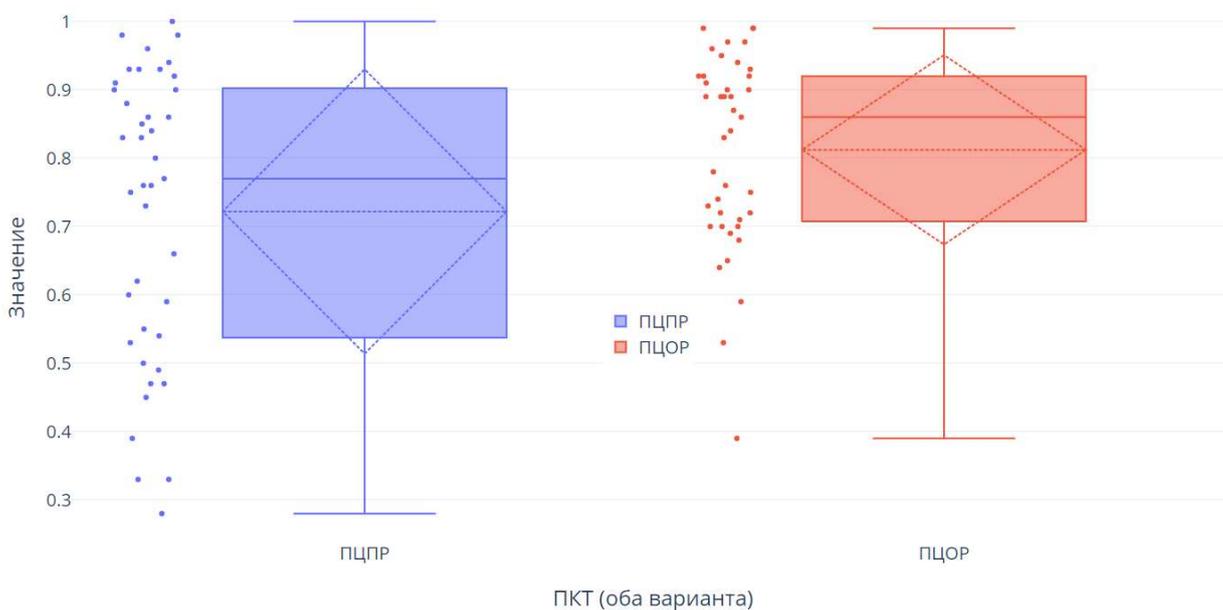


Рисунок 24. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ПКТ при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

### **1.2.3. Динамика**

При воздействии стимула концентрация ПКТ возрастает в течение 2–4 часов, достигает пика в течение 6–8 часов и остается повышенной до 48 часов после прекращения действия раздражителей.

### **1.2.4. Ограничения**

Неспецифическое повышение уровня ПКТ у новорождённого происходит спонтанно после рождения, достигает пика примерно в 24-часовом возрасте, а затем постепенно снижается к 48–72 часам. У недоношенных новорожденных наблюдается более ранний, более высокий и продолжительный ответ ПКТ по сравнению с детьми нормального ГВ. Помимо недоношенности и раннего перинатального периода неспецифическое повышение уровня ПКТ могут вызвать внутрижелудочковое кровоизлияние, перинатальная асфиксия, респираторный дистресс-синдром, гемодинамическая нестабильность и дистресс плода.

### **1.1.5. Рекомендации**

1. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка уровня ПКТ в сыворотке.
2. При получении положительного результата теста исключить возможные причины неспецифического повышения уровня ПКТ, особенно у недоношенных новорождённых в первые трое суток жизни (см. п. 1.2.4.)

При манифестации в первые 72 часа жизни новорождённого:

3. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **2,7 нг/мл**.
4. Значения в диапазоне **1,0–2,7 нг/мл** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
5. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **69,6%** (ДИ **59,3–79,8%**).
6. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **77,9%** (ДИ **71,7–84,1%**).

При манифестации после 72 часов жизни:

7. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **1,8 нг/мл**.
8. Значения в диапазоне **0,6–1,8 нг/мл** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
9. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **70,5%** (ДИ **58,5–82,5%**).
10. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **81,6%** (ДИ **74,9–88,4%**).

При манифестации на любом сроке:

11. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **2,5 нг/мл**.
12. Значения в диапазоне **0,7–2,5 нг/мл** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
13. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **77,1%** (ДИ **54,0–90,2%**).
14. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **86,0%** (ДИ **71,0–91,7%**).

### 1.3. Интерлейкин-6

#### 1.3.1. Краткая характеристика

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой поликлональный активатор, влияющий на многие органы и системы: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, обмен веществ. Он синтезируется активированными моноцитами и макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками при воспалении, травмах, гипоксии и инфекционных процессах [4].

#### 1.3.2. Диагностическая точность

Данные построены по результатам 21 исследования (1996–2019 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования ИЛ-6 при развитии инфекционно-септических осложнений на любом сроке после рождения показана в таблице 7; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 25 и 26, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 27 и 28.

Таблица 7

ИЛ-6 при сепсисе на любом сроке – описательные статистики

	Точка отсечения, пг/мл	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	93.1	78.1%	81.7%	59.4%	86.7%
Ст. откл.	86.9	16.7%	13.8%	28.6%	16.3%
1-й квартиль	30.5	70.5%	71.5%	32.6%	81.5%
Медиана	67.5	83.7%	86.0%	63.1%	92.9%
3-й квартиль	106.6	90.0%	92.4%	85.0%	97.4%
Минимум	7.0	38.0%	43.0%	14.0%	39.0%
Максимум	300.0	96.0%	100.0%	100.0%	99.0%
Количество	22	22	22	14	15
Коэфф. вариации	0.93	0.21	0.17	0.48	0.19
Точность инт. оценки	36.3	7.0%	5.8%	15.0%	8.2%
Доверит. верхн.	129.4	85.1%	87.5%	74.4%	94.9%
Доверит. нижн.	56.7	71.1%	75.9%	44.4%	78.5%

Тест Шапиро-Уилка:

p	2.256E-03	2.764E-03	4.790E-02	3.194E-01	7.541E-04
W	0.840	0.845	0.910	0.931	0.743

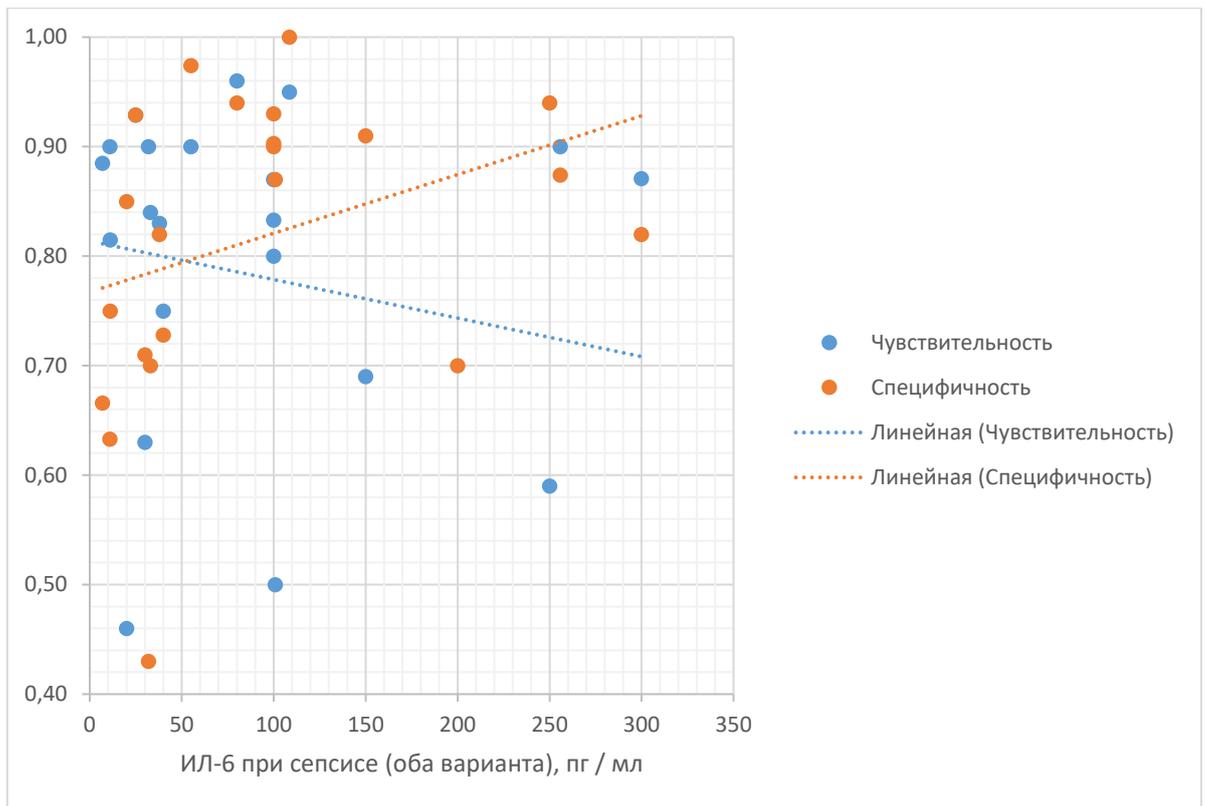


Рисунок 25. Чувствительность и специфичность определения ИЛ-6 при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

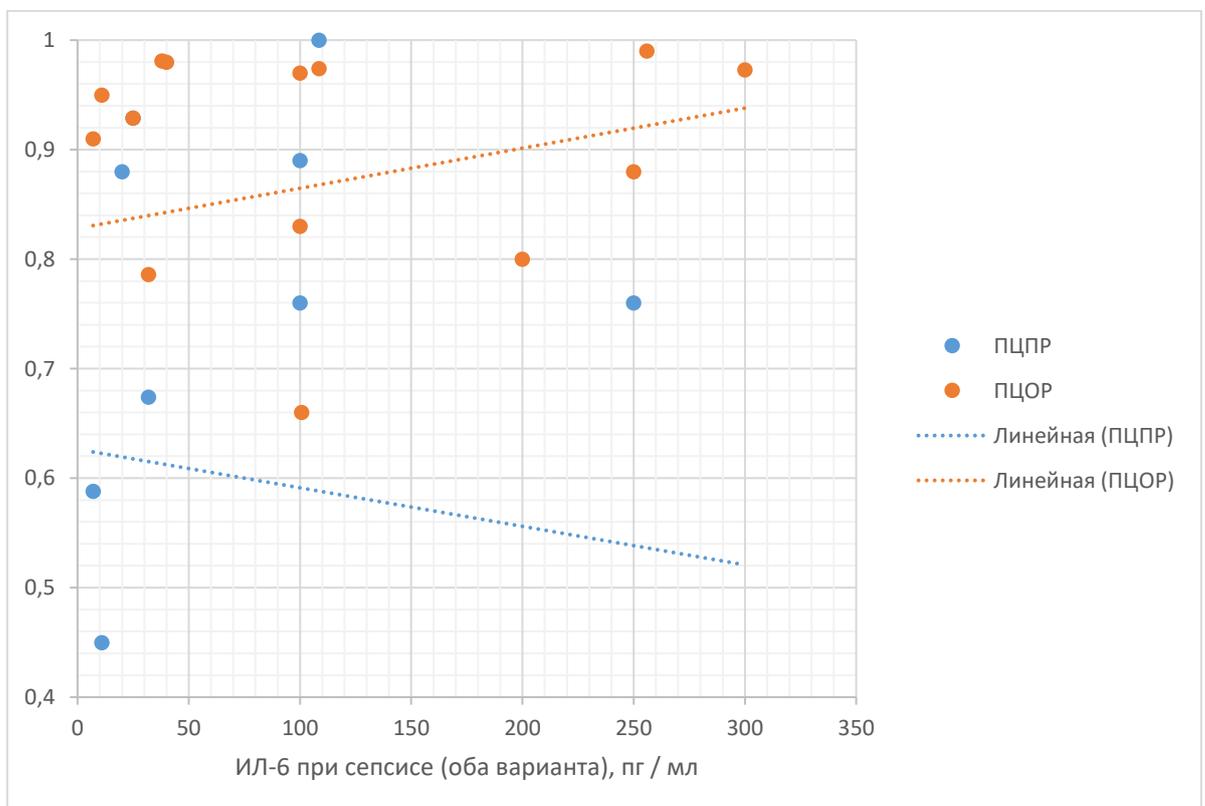


Рисунок 26. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ИЛ-6 при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

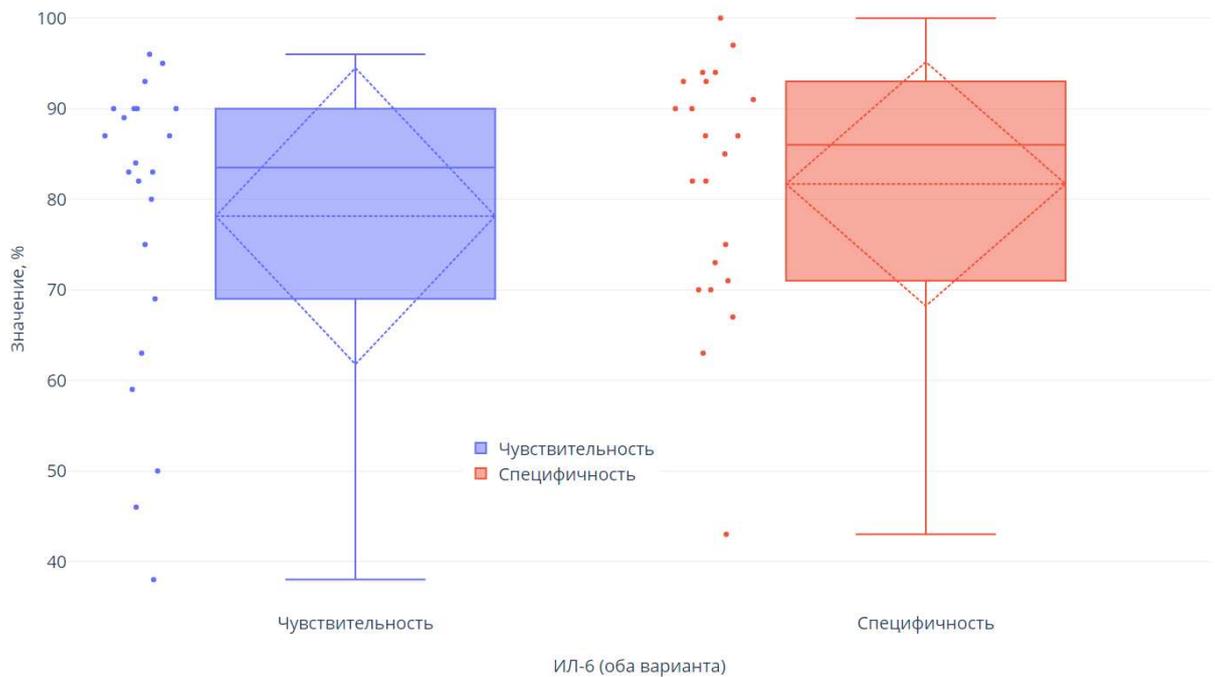


Рисунок 27. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения ИЛ-6 при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

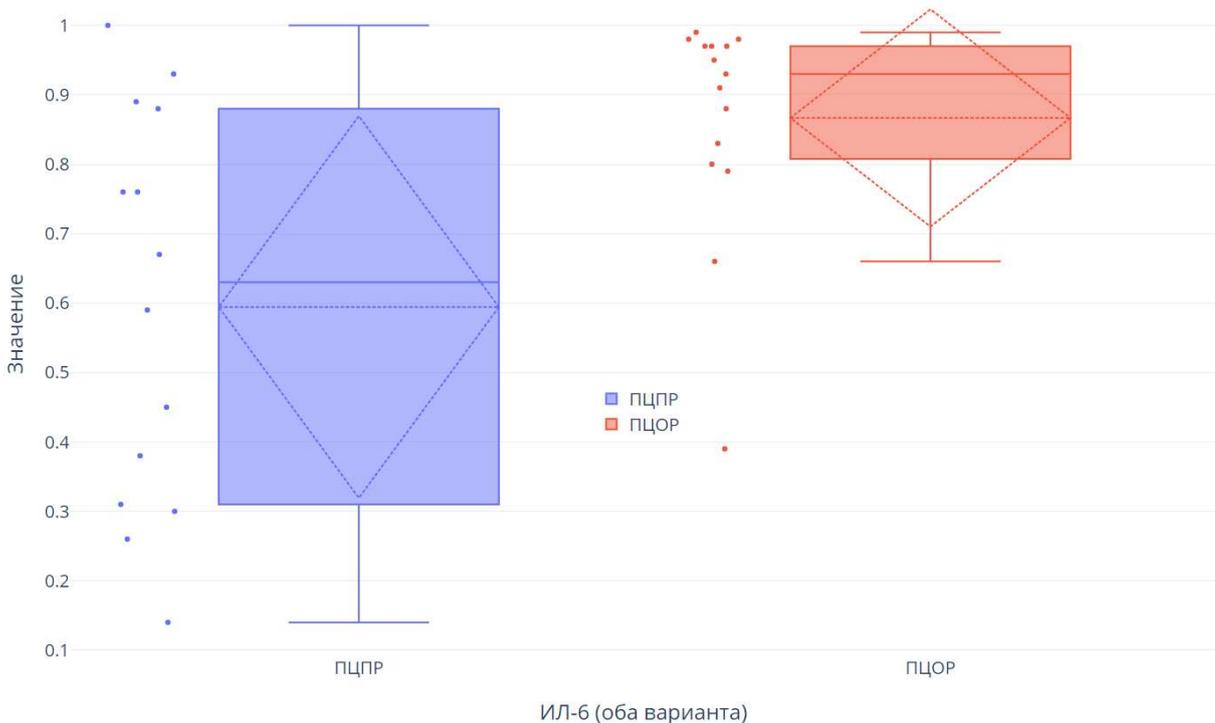


Рисунок 28. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения ИЛ-6 при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

### **1.3.3. Динамика**

ИЛ-6 начинает вырабатываться в течение 2 часов после начала бактериемии, достигает максимума примерно за 6 часов и снижается в течение следующих 24 часов при адекватном лечении антибиотиками. Иногда ИЛ-6 можно обнаружить в крови новорожденных за 1–2 дня до развития клинической картины культурально подтвержденного сепсиса. По нашим данным, снижение уровня ИЛ-6 за первые семь суток интенсивной терапии менее чем на 20% от исходного свидетельствует о вероятности затяжного течения инфекционного процесса.

### **1.3.4. Ограничения**

Неспецифическое повышение уровня ИЛ-6 у новорождённых возможно при тканевом повреждении различной природы и прочих состояниях, включая гипоксию, дистресс плода, недоношенность, хориоамнионит, ИВЛ, лечение сурфактантом, аспирацию мекония и задержку внутриутробного развития.

### **1.3.5. Рекомендации**

1. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка уровня ИЛ-6 в сыворотке.
2. При получении положительного результата теста исключить возможные причины неспецифического повышения уровня ИЛ-6 (см. п. 1.3.4).
3. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **106,6 пг/мл**.
4. Значения в диапазоне **30,5–106,6 пг/мл** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
5. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **59,4%** (ДИ **44,4–74,4%**).
6. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **92,9%** (ДИ **81,5–97,4%**).
7. Снижение уровня ИЛ-6 за первые семь суток интенсивной терапии менее чем на 20% от исходного следует считать признаком развития затяжного течения инфекционного процесса.
8. Учитывая высокую предсказательную ценность отрицательного результата, рекомендуется использовать оценку уровня ИЛ-6 для исключения инфекционно-септического процесса.

## **1.4. Пресепсин**

### **1.4.1. Краткая характеристика**

Пресепсин представляет собой растворимый N-концевой фрагмент рецептора CD14 – мембранного гликопротеида, который экспрессируется различными клетками врожденного ответа, в первую очередь – моноцитами. Взаимодействие между CD14 и бактериальными липополисахаридами активирует провоспалительные сигналы через толл-подобный рецептор 4 (TLR-4). При этом CD14 расщепляется лизосомальными протеазами, и его свободная часть выходит в кровеносное русло [5, 6].

### **1.4.2. Диагностическая точность**

Данные построены по результатам 10 исследований (2015–2021 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования пресепсина при развитии инфекционно-септических осложнений на любом сроке после рождения показана в

таблице 8; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата от установленной точки отсечения – на рисунках 29 и 30, распределения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результата – на рисунках 31 и 32.

Таблица 8

Пресепсин при сепсисе на любом сроке – описательные статистики

	Точка отсечения, пг/мл	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Среднее	805.7	88.0%	89.4%	66.8%	92.9%
Ст. откл.	271.7	12.2%	9.7%	33.4%	7.4%
1-й квартиль	636.0	82.5%	86.5%	47.7%	92.3%
Медиана	800.5	94.0%	89.0%	71.0%	94.9%
3-й квартиль	979.5	96.9%	96.5%	96.6%	97.3%
Минимум	304.5	63.4%	62.0%	15.0%	74.0%
Максимум	1400.0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Количество	15	15	15	10	10
Коэфф. вариации	0.34	0.14	0.11	0.50	0.08
Точность инт. оценки	137.5	6.2%	4.9%	20.7%	4.6%
Доверит. верхн.	943.2	94.2%	94.2%	87.6%	97.4%
Доверит. нижн.	668.2	81.9%	84.5%	46.1%	88.3%

Тест Шапиро-Уилка:

p	9.868E-01	1.636E-02	1.516E-02	7.693E-02	9.199E-03
W	0.983	0.848	0.846	0.859	0.771

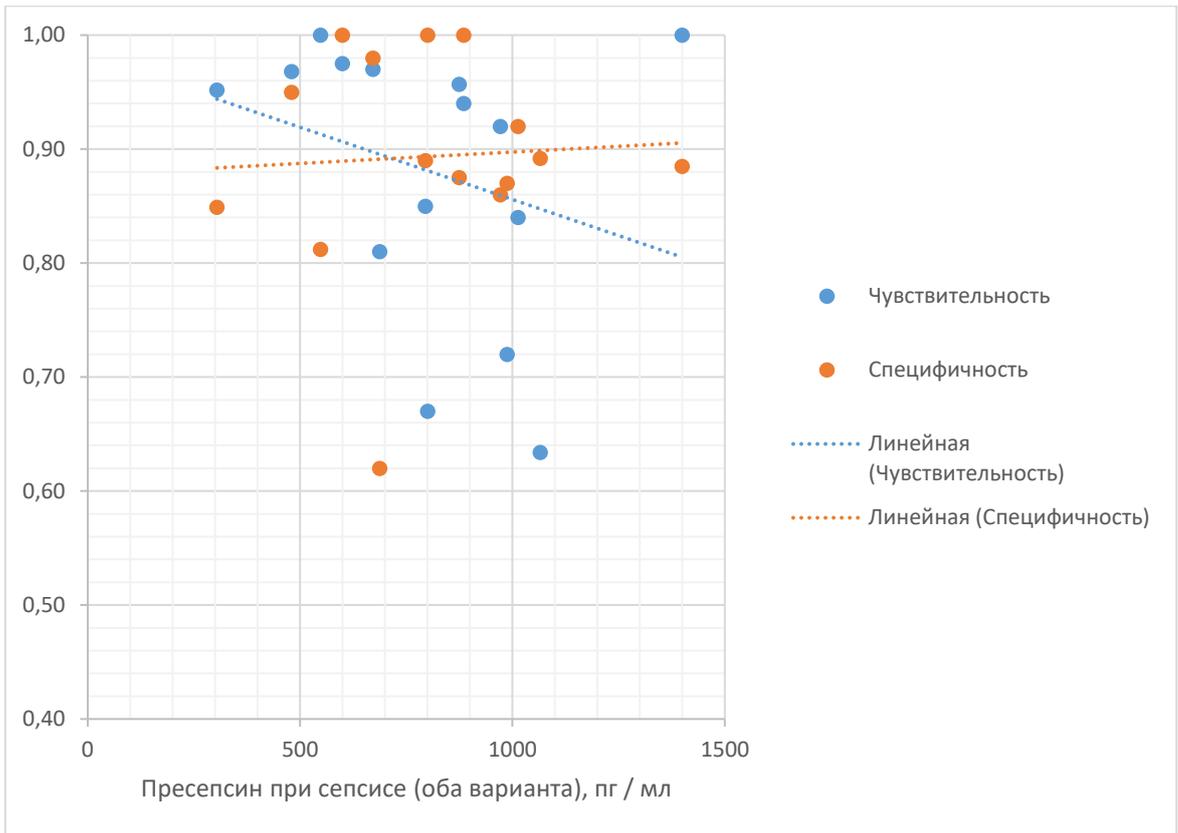


Рисунок 29. Чувствительность и специфичность определения пресепсина при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

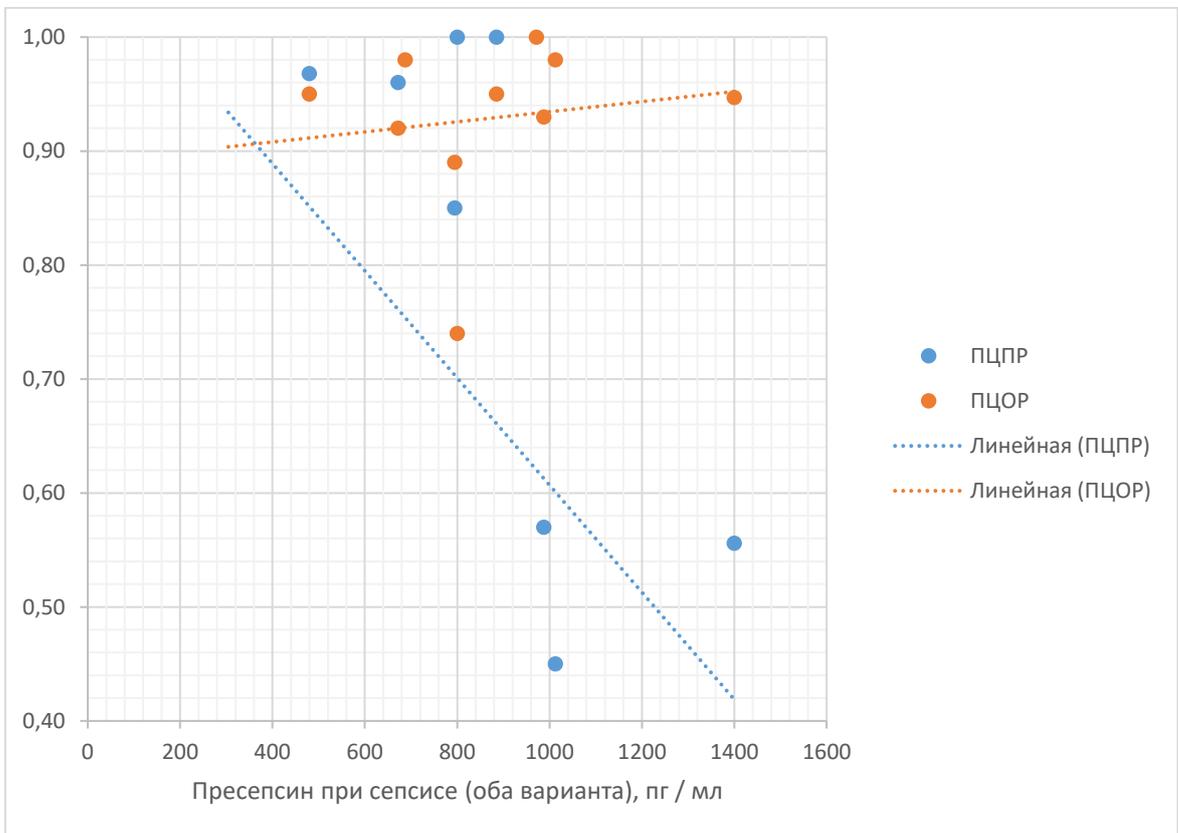


Рисунок 30. Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения пресепсина при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

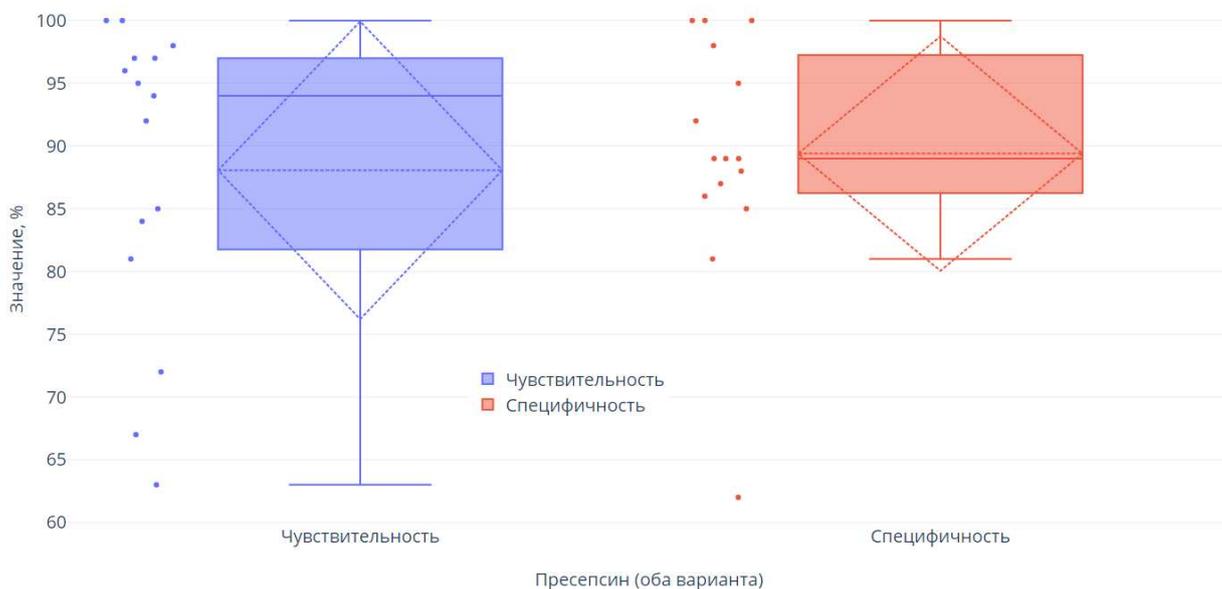


Рисунок 31. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения пресепсина при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

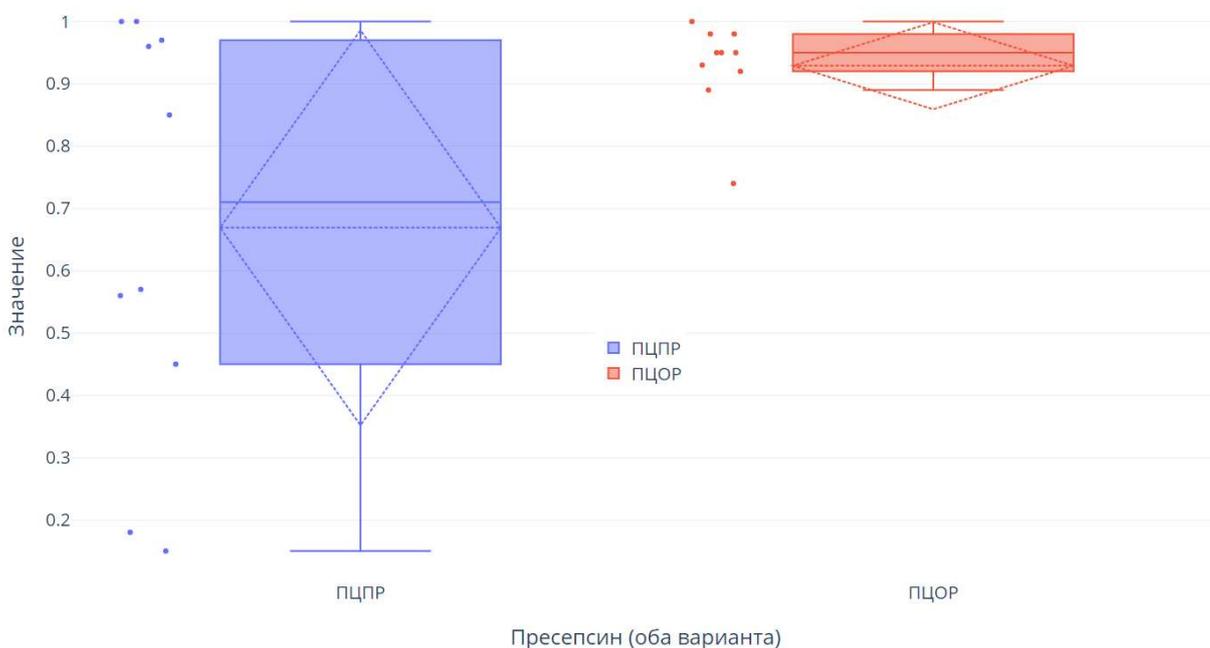


Рисунок 32. Распределение показателей распределения предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР) определения пресепсина при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

#### **1.4.3. Динамика**

Концентрация пресепсина в крови начинает увеличиваться в течение 2 часов после начала инфекции, достигает максимума через 3 часа и остается повышенной в течение 4–5 часов после клиренса.

#### **1.4.4. Ограничения**

Неспецифическое повышение уровня пресепсина у новорождённых возможно при родоразрешении путём кесарева сечения, недоношенности, ОНМТ при рождении, преждевременном разрыве плодных оболочек и хориоамнионитах и респираторном дистресс-синдроме.

#### **1.4.5. Рекомендации**

1. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка уровня пресепсина в сыворотке.
2. При получении положительного результата теста исключить возможные причины неспецифического повышения уровня пресепсина (см. п. 1.4.4.).
3. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **943,2 пг/мл**.
4. Значения в диапазоне **668,2–943,2 пг/мл** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
5. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **66,8%** (ДИ **46,1–87,6%**).
6. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **94,9%** (ДИ **88,3–97,4%**).
7. Учитывая высокую предсказательную ценность отрицательного результата, рекомендуется использовать оценку уровня пресепсина для исключения инфекционно-септического процесса.

## 2. Клеточные биомаркеры неонатального сепсиса

### 2.1. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС)

#### 2.1.1. Краткая характеристика

НЛС представляет собой один из наиболее доступных индикаторов воспалительного процесса, который можно построить, ориентируясь только на показатели клинического анализа крови. Относительное повышение количества нейтрофилов более точно характеризует воспаление по сравнению с абсолютным количеством нейтрофилов [7].

#### 2.1.2. Диагностическая точность

Данные построены по результатам 24 исследований (2017–2024 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования НЛС при развитии инфекционно-септических осложнений на любом сроке после рождения показана в таблице 9; диаграмма рассеяния зависимости чувствительности и специфичности от установленной точки отсечения – на рисунке 33, распределения чувствительности и специфичности – на рисунке 34. ПЦПОР и ПЦОР рассчитаны по собственным данным.

Таблица 9

НЛС при сепсисе на любом сроке – описательные статистики

	Точка отсечения, ед	Чувствительность	Специфичность
Среднее	2.3	75.5%	76.6%
Ст. откл.	2.0	13.9%	16.9%
1-й квартиль	1.4	67.5%	66.3%
Медиана	1.7	77.0%	77.0%
3-й квартиль	2.4	83.0%	90.8%
Минимум	0.1	47.0%	42.0%
Максимум	9.4	97.0%	100.0%
Количество	24	23	24
Коэфф. вариации	0.87	0.18	0.22
Точность инт. оценки	0.8	5.7%	6.8%
Доверит. верхн.	3.1	81.2%	83.4%
Доверит. нижн.	1.5	69.8%	69.9%

Тест Шапиро-Уилка:

p	8.919E-06	5.649E-01	3.401E-01
W	0.696	0.965	0.955

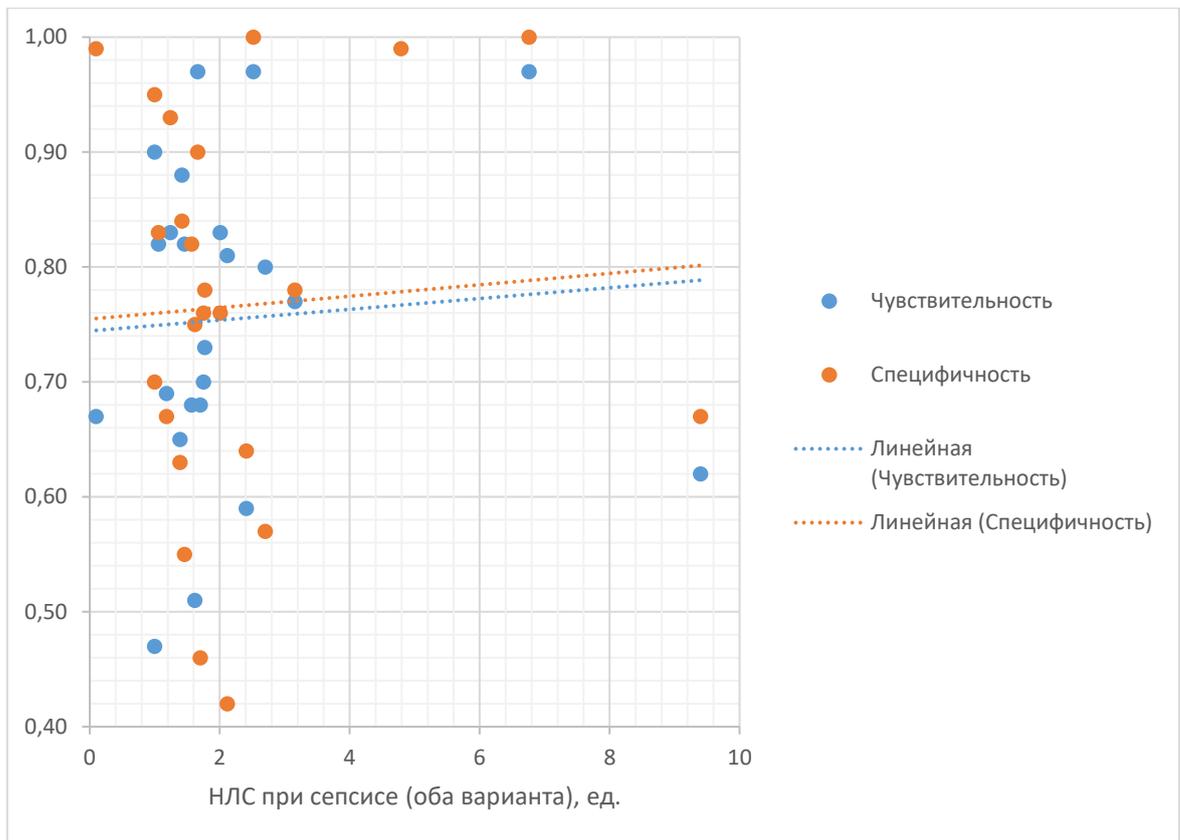


Рисунок 33. Чувствительность и специфичность определения НЛС при сепсисе на любом сроке в зависимости от выбранной точки отсечения.

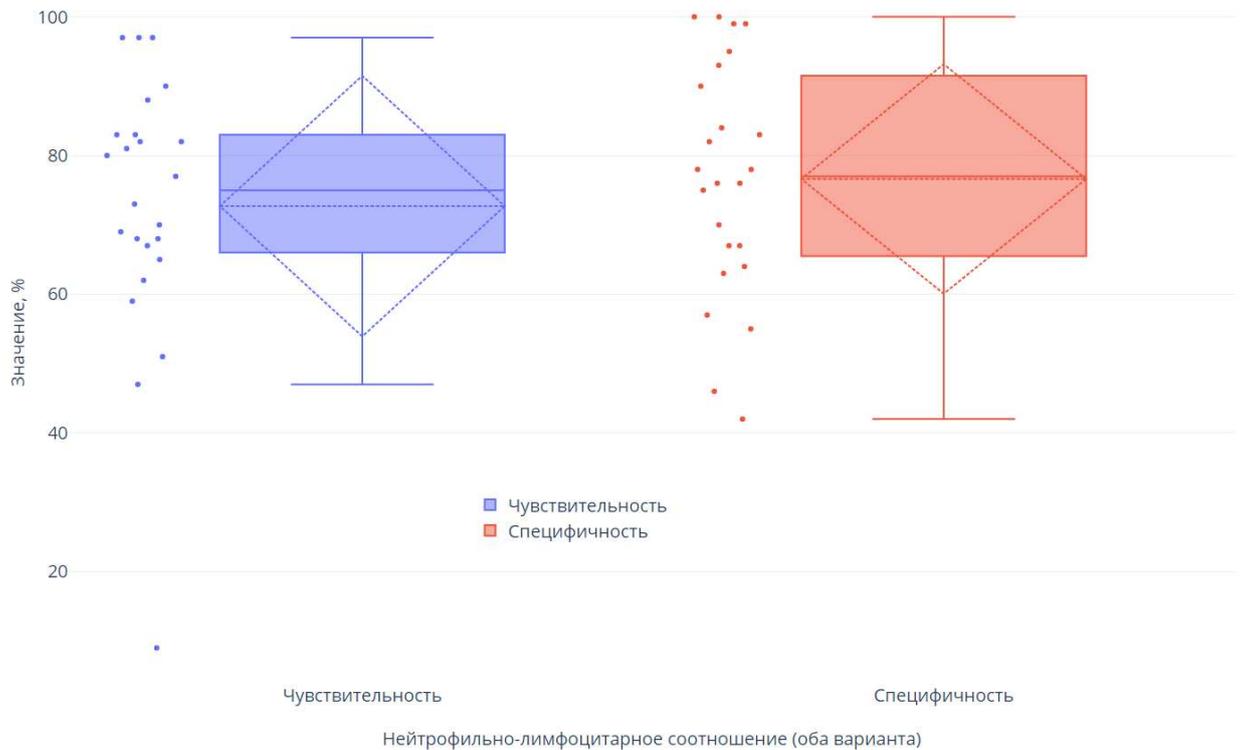


Рисунок 34. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения НЛС при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

### **2.1.3. Динамика**

Нейтрофилы начинают накапливаться в синусоидах костного мозга в течение 15 минут после воздействия провоспалительного сигнала; затем клетки выходят в кровеносное русло. В норме время полужизни нейтрофила в кровотоке составляет около 6,5 часов, затем «стареющий» нейтрофил под воздействием хемоаттрактантов возвращается в костный мозг и подвергается апоптозу. При развитии инфекционного процесса клетки массово выходят в кровоток и накапливаются в очаге воспаления, где реализуют свои эффекторные функции, при этом срок существования нейтрофила может значительно увеличиваться. Дальнейшая динамика нейтрофилии зависит от особенностей иммунологического взаимодействия возбудителя и организма-хозяина.

### **2.1.4. Ограничения**

Неспецифическое повышение НЛС у новорождённых возможно при тканевом повреждении неинфекционной природы, а также при терапии стероидами и при активных гематологических заболеваниях.

### **2.1.5. Рекомендации**

1. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка НЛС.
2. При получении положительного результата теста исключить возможные причины неспецифического повышения НЛС (см. п. 2.1.4.).
3. Положительным результатом теста следует считать превышение порогового значения **2,4 ед.**
4. Значения в диапазоне **1,4–2,4 ед.** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
5. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **39,8%** (ДИ **32,1–52,5%**).
6. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **75,2%** (ДИ **64,8–81,0%**).
7. Учитывая более высокую предсказательную ценность отрицательного результата, рекомендуется использовать оценку НЛС для исключения инфекционно-септического процесса.

## **2.2. HLA-DR моноцитов**

### **2.2.1. Краткая характеристика**

Наравне с нейтрофилами, моноциты в числе первых реагируют на внедрение инфекционного возбудителя. В число основных эффекторных функций моноцитов входит не только непосредственный клиренс патогенов за счёт фагоцитоза и выработки активных форм кислорода, но и презентация антигенов с последующим привлечением и активацией клеток адаптивной защиты. Молекула HLA-DR (человеческий лейкоцитарный антиген, *human leukocyte antigen*) представляет собой поверхностный клеточный рецептор главного комплекса гистосовместимости II класса, экспрессирующийся на антигенпрезентирующих клетках (АПК): моноцитах и макрофагах, дендритных клетках и В-лимфоцитах. HLA-DR обеспечивает представление антигена на поверхности АПК для дальнейшей передачи иммунологического сигнала Т-хелперам и подключению адаптивного звена

противоинфекционной защиты. Снижение экспрессии HLA-DR на поверхности моноцитов периферической крови, впервые показанное на клинической модели хирургического сепсиса, свидетельствует об истощении функционального потенциала моноцитов и приобретении ими черт миелоидных клеток-супрессоров, появляющихся при тяжёлом неконтролируемом системном воспалительном ответе из общих костномозговых клеток-предшественников с моноцитами и обладающих выраженным противовоспалительным фенотипом [8].

### 2.2.2. Диагностическая точность

Данные построены по результатам 8 исследований (2006–2024 годы). Статистическая сводка показателей диагностической точности исследования HLA-DR моноцитов при развитии инфекционно-септических осложнений на любом сроке после рождения показана в таблице 10; диаграмма распределения чувствительности и специфичности – на рисунке 35. ПЦПОР и ПЦОР рассчитаны по собственным данным.

Таблица 10

HLA-DR моноцитов при сепсисе на любом сроке – описательные статистики

	Чувствительность	Специфичность
Среднее	61.6%	74.1%
Ст. откл.	22.3%	9.5%
1-й квартиль	54.3%	66.0%
Медиана	67.0%	77.5%
3-й квартиль	75.0%	81.5%
Минимум	25.0%	60.0%
Максимум	87.0%	84.0%
Количество	8	8
Коэфф. вариации	0.36	0.13
Точность инт. оценки	15.5%	6.6%
Доверит. верхн.	77.1%	80.7%
Доверит. нижн.	46.2%	67.5%

Тест Шапиро-Уилка:

p	1.855E-01	1.942E-01
W	0.876	0.878

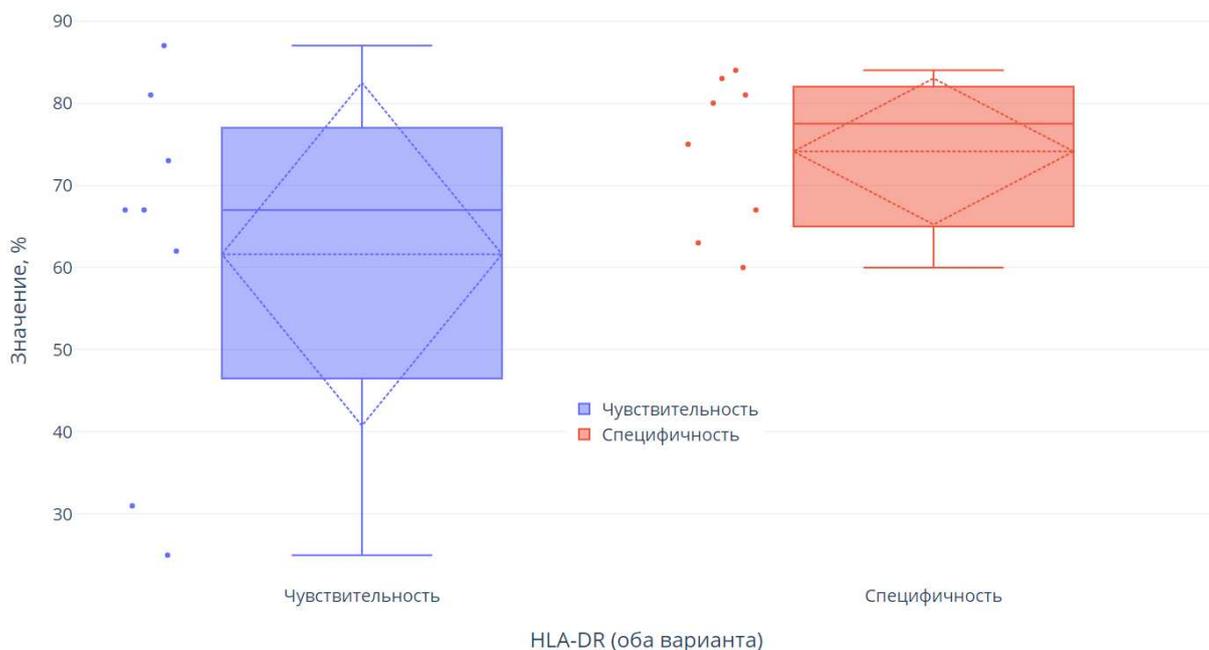


Рисунок 35. Распределение показателей чувствительности и специфичности определения НЛС при сепсисе на любом сроке по данным различных исследований.

### 2.2.3. Динамика

Потеря HLA-DR моноцитами наблюдается в первые сутки течения инфекционного процесса. Сохраняющееся или продолжающееся снижение экспрессии HLA-DR в течение 7 дней на фоне терапии является неблагоприятным признаком и свидетельствует о вероятности развития вторичных очагов инфекции, затяжного течения процесса или риске летального исхода.

### 2.2.4. Ограничения

Поскольку оценка экспрессии HLA-DR моноцитами обычно выполняется методом проточной цитометрии, к основным источникам ошибок, влияющих на получение воспроизводимых и повторяемых результатов, относятся особенности настройки прибора, используемый клон моноклонального антитела и флуоресцентная метка, а также субъективный фактор работы оператора. Использование внутрилабораторной контрольной группы позволяет минимизировать воздействие указанных факторов.

### 2.2.5. Рекомендации

1. Для клинического использования исследования HLA-DR моноцитов рекомендуется создание внутрилабораторной контрольной группы.
2. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка HLA-DR моноцитов.
3. Положительным результатом теста следует считать падение HLA-DR моноцитов ниже чем на **79,2%** от 1-го квартиля внутрилабораторной контрольной группы.
4. Значения в диапазоне **79,2–100,0%** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
5. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **48,1%** (ДИ **40,1–63,5%**).
6. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **87,1%** (ДИ **79,4–90,5%**).

7. Учитывая более высокую предсказательную ценность отрицательного результата, рекомендуется использовать оценку HLA-DR моноцитов для исключения инфекционно-септического процесса.

## **2.3. CD16 нейтрофилов**

### **2.3.1. Краткая характеристика**

CD16 (Fc $\gamma$  рецептор III типа, человеческий нейтрофильный аллоантиген – 1, HNA-1) является одной из основных иммуногенных молекул нейтрофила [9]. В норме CD16 экспрессируется на поверхности всех нейтрофилов, независимо от их локализации и степени активации [10], поэтому для выделения субпопуляций клеток с различной функциональной активностью используют дополнительные поверхностные маркеры, в частности – CD62L (L-селектин). Принято выделять популяции: CD16+CD62L+ зрелые клетки, CD16<sup>низк</sup>CD62L+ незрелые палочкоядерные формы, иммуносупрессивные CD16+CD62L<sup>низк</sup> клетки [11] и апоптотические CD16<sup>низк</sup>CD62L<sup>низк</sup> нейтрофилы [12]. Показано, что наличие клеток, высоко экспрессирующих CD16 и низко – CD62L, ассоциировано с инфекционными осложнениями и неблагоприятным прогнозом у пациентов с течением острого респираторного дистресс-синдрома на фоне сепсиса [13]. Поэтому в настоящей работе оценивали содержание функционально полноценных CD16+CD62L+ нейтрофилов. Выявление сниженного уровня экспрессии CD16 на CD62L+ клетках, по нашим данным, оказалось ассоциировано с повышенным риском развития и генерализации инфекции, реализующимся, вероятно, за счёт супрессивного фенотипа юных форм CD62L+ нейтрофилов [11, 12, 13], в большом количестве выделяющихся при «аварийном гемопоэзе». Кроме того, снижение поверхностного CD16 характерно для начальных стадий процесса клеточной гибели нейтрофилов [14], который запускается при инфекционно-воспалительных осложнениях во время образования нейтрофильных хроматиновых сетей.

### **2.3.2. Диагностическая точность**

Данные построены по результатам научно-исследовательской работы «Клиническое значение функции нейтрофилов у новорождённых с инфекционно-септическими осложнениями» (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 1712-3/22, 2022–2024 годы). Площадь под ROC-кривой составила 0,772 (ДИ 0,707–0,837), чувствительность определения CD16 на CD62L+ нейтрофилах составила 75,4% (ДИ 63,5–84,9%), специфичность – 67,8% (ДИ 60,3–74,8%). Аналитические характеристики определения CD16 на CD62L+ нейтрофилах представлены на рисунке 36.

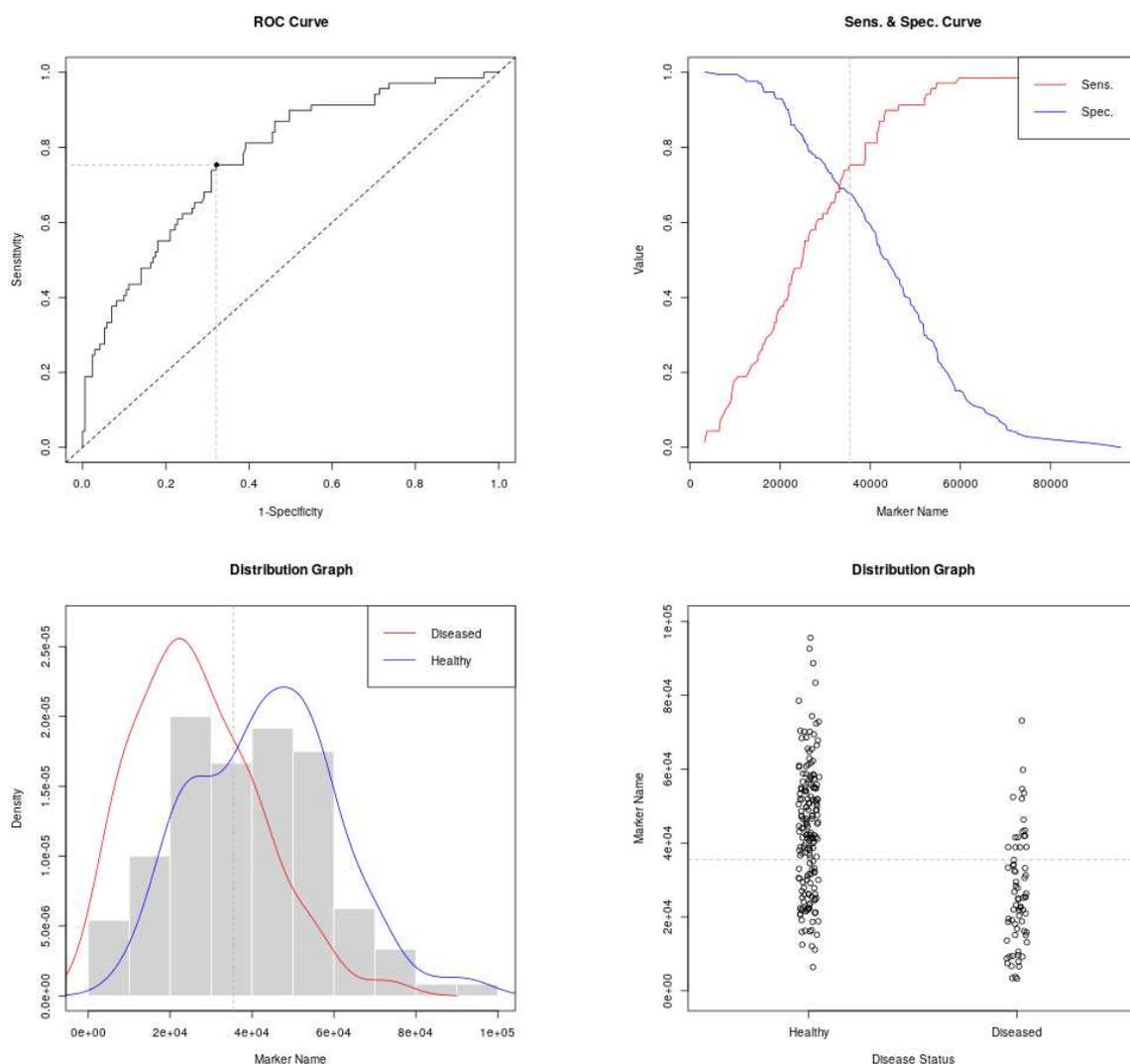


Рисунок 36. Аналитические характеристики определения CD16 на CD62L+ нейтрофилах.

### 2.3.3. Ограничения

Поскольку оценка экспрессии CD16 нейтрофилами обычно выполняется методом проточной цитометрии, к основным источникам ошибок, влияющих на получение воспроизводимых и повторяемых результатов, относятся особенности настройки прибора, используемый клон моноклонального антитела и флуоресцентная метка, а также субъективный фактор работы оператора. Использование внутрилабораторной контрольной группы позволяет минимизировать воздействие указанных факторов.

### 2.3.4. Рекомендации

1. Для клинического использования исследования CD16 нейтрофилов рекомендуется создание внутрилабораторной контрольной группы.
2. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка CD16 на CD62L+ нейтрофилах.
3. Положительным результатом теста следует считать падение CD16 на CD62L+ нейтрофилах ниже чем на **109,1%** от 1-го квартиля внутрилабораторной контрольной группы.

4. Значения в диапазоне **100,0–109,1%** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.
5. Значения ниже чем **32,7%** от 1-го квартиля внутрилабораторной контрольной группы следует расценивать как свидетельство риска неблагоприятного исхода вследствие течения инфекционно-септического процесса.
6. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **48,6%** (ДИ **40,5–63,6%**).
7. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **87,2%** (ДИ **79,5–90,6%**).
8. Учитывая более высокую предсказательную ценность отрицательного результата, рекомендуется использовать оценку CD16 нейтрофилов для исключения инфекционно-септического процесса.

## **2.4. CD10 нейтрофилов**

### **2.4.1. Краткая характеристика**

CD10 (неприлизин, нейтральная эндопептидаза) представляет собой цинковую металлопротеиназу нейтрофилов, которая расщепляет пептиды по аминокислотной группе гидрофобных аминокислот [15]. Экспрессия CD10 характерна для зрелых нейтрофилов, которые могут обладать как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом [16]. В норме популяция зрелых CD10+ нейтрофилов способна поддерживать воспалительный ответ с одной стороны, с другой – ограничивая и локализуя его при необходимости. В то же время CD10-нейтрофилы стимулируют выживание Т-лимфоцитов и активируют в них выработку интерферона- $\gamma$  [16], они обладают слабым активирующим потенциалом по отношению к Т-клеточному звену. В норме наблюдается повышение уровня CD10 на мембране нейтрофилов у пациентов с локализованной инфекцией за счёт выхода в кровоток зрелых клеток и снижение уровня CD10 при генерализации инфекционных осложнений, сопровождающейся появлением в кровотоке незрелых форм нейтрофилов, избыточно активирующих Т-клеточный иммунитет.

### **2.4.2. Диагностическая точность**

Данные построены по результатам научно-исследовательской работы «Клиническое значение функции нейтрофилов у новорождённых с инфекционно-септическими осложнениями» (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 1712-3/22, 2022–2024 годы). Площадь под ROC-кривой составила 0,703 (ДИ 0,609–0,797), чувствительность определения CD10 нейтрофилов составила 74,0% (59,7–85,4%), специфичность – 62,9% (52,0–72,9%). Аналитические характеристики определения CD10 нейтрофилов представлены на рисунке 37.

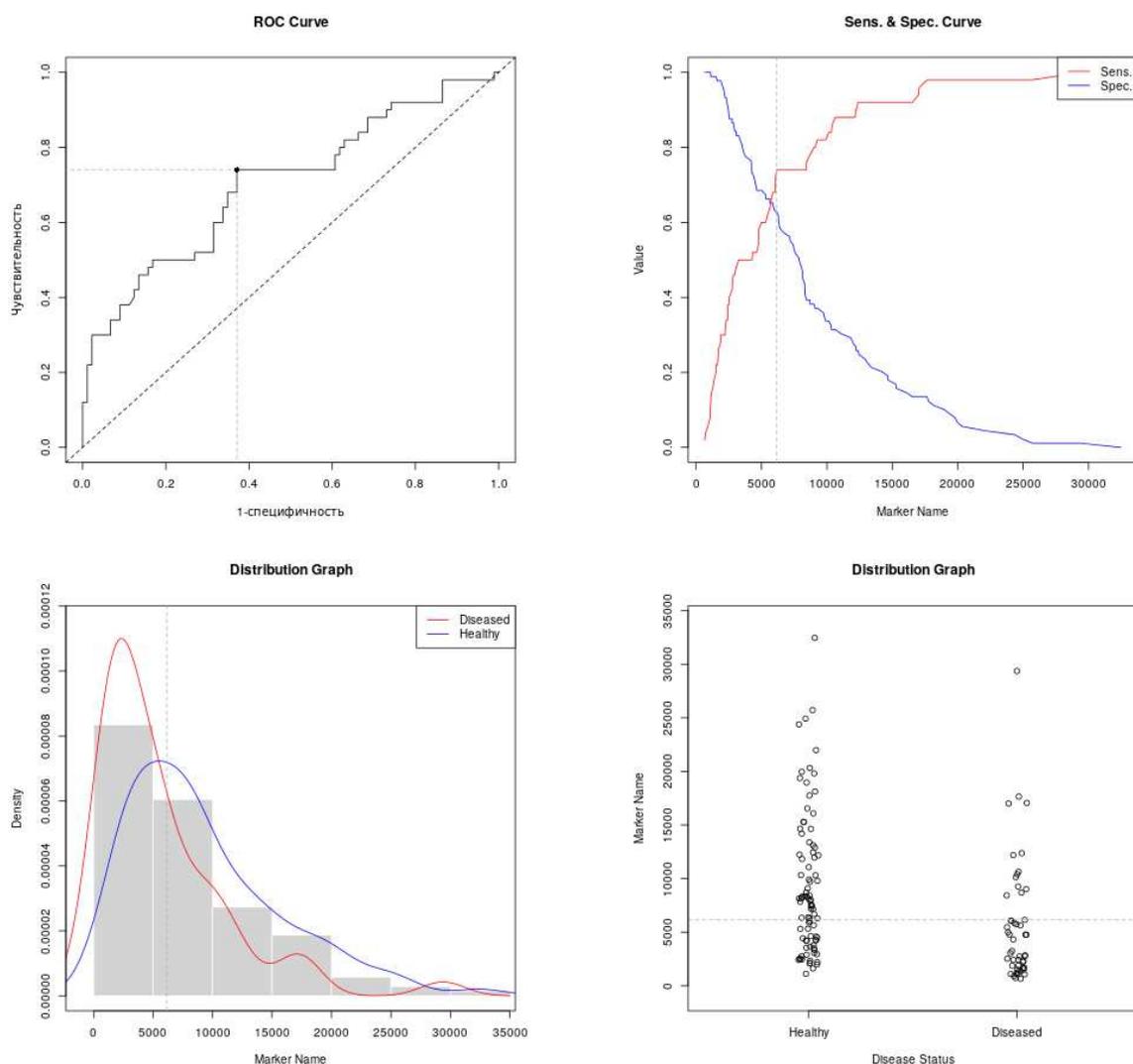


Рисунок 37. Аналитические характеристики определения CD10 нейтрофилов.

### 2.4.3. Ограничения

Поскольку оценка экспрессии CD10 нейтрофилами обычно выполняется методом проточной цитометрии, к основным источникам ошибок, влияющих на получение воспроизводимых и повторяемых результатов, относятся особенности настройки прибора, используемый клон моноклонального антитела и флуоресцентная метка, а также субъективный фактор работы оператора. Использование внутрилабораторной контрольной группы позволяет минимизировать воздействие указанных факторов.

### 2.4.4. Рекомендации

1. Для клинического использования исследования CD10 нейтрофилов рекомендуется создание внутрилабораторной контрольной группы.
2. При подозрении на развитие инфекционно-септических осложнений различной локализации у новорождённого рекомендуется оценка CD10 на нейтрофилах.
3. Положительным результатом теста следует считать падение CD16 на CD62L+ нейтрофилах ниже чем на **220,5%** от 1-го квартиля внутрилабораторной контрольной группы.
4. Значения в диапазоне **100,0–220,5%** следует расценивать как попадание в «серую зону», которое требует дополнительной клинической валидации.

5. Значения ниже чем **88,2%** от 1-го квартиля внутрилабораторной контрольной группы следует расценивать как свидетельство риска неблагоприятного исхода вследствие течения инфекционно-септического процесса.
6. Вероятность наличия инфекционного процесса при положительном результате теста следует считать **52,9%** (ДИ **41,7–69,7%**).
7. Вероятность отсутствия инфекционного процесса при отрицательном результате теста следует считать **81,2%** (ДИ **69,1–87,2%**).
8. Учитывая более высокую предсказательную ценность отрицательного результата, рекомендуется использовать оценку CD10 нейтрофилов для исключения инфекционно-септического процесса.

**ПРИЛОЖЕНИЕ. Диагностическая точность биомаркеров инфекционно-септических осложнений у новорождённых по данным различных исследований**

Таблица 1

СРБ при сепсисе с ранним началом (по [1] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник (автор, год)</b>	<b>Точка отсечения, мг/ л</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ПЦПР</b>	<b>ПЦОР</b>
Benitz, 1998	10.0	0.35	0.90	0.07	0.99
Manucha, 2002	6.0	0.76	0.79	0.37	0.96
Guibourdenche, 2002	7.5	0.68	0.80	0.81	0.72
Chiesa, 2003	4.0	0.73	0.83		
	10.0	0.91	0.87		
	10.0	0.91	0.84		
Resch, 2007	2.5	0.69	0.96	0.96	0.67
	8.0	0.49	1.00	1.00	0.58
Arnon, 2007	7.0	0.30	0.98	0.78	0.83
Rego, 2010	6.0	0.76	0.70	0.52	0.87
Edgar, 2010	0.6	0.62	0.82	0.36	0.93
Campolat, 2011	0.7	0.56	0.58		
Altunhan, 2011	5.0	0.45	0.59	0.46	0.64
	12.0	0.76	0.79	0.80	0.82
Adollahi, 2012	2.5	0.69	0.96	0.96	0.67
	8.0	0.49	1.00	1.00	0.58
Steinberger, 2014	0.6	0.56	0.94	0.56	0.94
	8.0	0.13	0.99	0.67	0.88
Al-Zaharani, 2015	2.5	0.91	0.72	0.94	0.78
Abdel Mohsen, 2015	12.0	0.73	1.00	0.93	0.70
Ozdemir, 2016	6.4	0.83	0.75	0.97	0.75
Abd Elmoutaleb, 2016	60.0	0.52	0.71	0.41	0.78
He, 2017	3.0	0.68	0.66	0.62	0.71
Chen, 2017	9.9	0.77	0.89		
Montaldo, 2017	4.3	0.42	0.82	0.82	0.45
Beltempo, 2018	10.0	0.49	0.76	0.43	0.79
Kumar, 2019	32.0	0.75	0.98	0.92	0.83
Khan, 2019	50.0	0.17	0.58	0.72	0.10
Ahmed, 2019	15.0	0.67	0.74	0.52	0.84
Yang, 2020	3.5	0.74	0.58	0.63	0.69

Таблица 2

СРБ при сепсисе с поздним началом (по [1] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник</b>	<b>Точка отсечения, мг/ л</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ПЦПР</b>	<b>ПЦОР</b>
Ng 1997	12.0	0.84	0.96	0.95	0.87
Benitz 1998	10.0	0.62	0.69	0.44	0.82
Enguix 2001	23.0	0.96	0.84	0.80	0.97
Vazzalwar 2005	8.0	0.72	0.93	0.96	0.58
Arnon 2005	10.0	0.32	0.97	0.86	0.74
Verboon-Maciolek 2006	14.0	0.65	0.52	0.63	0.54
Turner 2006	10.0	0.74	0.39	0.46	0.68
	20.0	0.47	0.89	0.75	0.70
	30.0	0.41	0.96	0.87	0.69
	50.0	0.31	0.98	0.91	0.67
Ucar 2008	8.0	0.97	1.00		
	8.0	1.00	1.00		
	8.0	1.00	1.00		
Fendler 2008	2.2	0.85	0.89	0.97	0.57
Jacquot 2009	10.0	0.58	0.86	0.74	0.75
Groselj-Grenc 2009	11.0	0.59	1.00	1.00	0.89
Edgar 2010	0.4	0.71	0.56	0.71	0.56
Cekmez 2011	8.2	0.82	0.79		
Bohnhorst 2012	10.0	0.69	0.84	0.69	0.84
Kipfmueller 2015	10.0	0.43	0.83		
Pynn 2015	10.0	0.82	0.66	0.50	0.90
Yang 2016	4.1	0.39	0.95	0.89	0.59
Utkarshni 2018	6.0	0.67	0.73	0.35	
Kumar 2019	3.2	0.88	0.98		
	6.5	0.75	0.89		
Değirmencioglu 2019	3.9	0.82	0.72	0.74	0.81

Таблица 3

СРБ при обоих вариантах начала сепсиса (по [1] с изменениями и дополнениями)

Источник	Точка отсечения, мг/ л	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Sharma 1993	6.0	0.80	0.94		
Ng 1997	12.0	0.84	0.96	0.95	0.87
Benitz 1998	10.0	0.35	0.90	0.67	0.99
	10.0	0.62	0.69	0.44	0.82
Doellner 1998	10.0	0.96	0.74	0.49	0.99
Enguix 2001	23.0	0.96	0.84	0.82	0.97
Manucha 2002	6.0	0.76	0.79	0.37	0.96
Blommendahl 2002	1.0	0.58	0.84	0.24	0.94
Guibourdenche 2002	7.5	0.68	0.80	0.81	0.72
Chiesa 2003	4.0	0.73	0.83		
	10.0	0.91	0.87		
	10.0	0.91	0.84		
Vazzalwar 2005	8.0	0.72	0.93	0.96	0.58
Arnon 2005	10.0	0.32	0.97	0.86	0.74
Verboon-Maciolek 2006	14.0	0.65	0.52	0.63	0.54
Turner 2006	10.0	0.74	0.39	0.46	0.68
	20.0	0.47	0.89	0.75	0.70
	30.0	0.41	0.96	0.87	0.69
	50.0	0.31	0.98	0.91	0.67
Resch 2007	2.5	0.69	0.96	0.96	0.67
	8.0	0.49	1.00	1.00	0.58
Arnon 2007	7.0	0.30	0.98	0.78	0.83
Ucar 2008	8.0	0.97	1.00		
	8.0	1.00	1.00		
	8.0	1.00	1.00		
Fendler 2008	22.0	0.85	0.89	0.97	0.57
Schrama 2008	10.0	0.92	0.99		
	10.0	0.92	0.85		
	10.0	0.80	0.67		
Jacquot 2009	10.0	0.58	0.86	0.74	0.75
Zaki 2009	8.0	0.86	0.97	0.96	0.88
Çetinkaya 2009	5.0	0.72	1.00	1.00	0.54
Groselj-Grenc 2009	11.0	0.59	1.00	1.00	0.89
Rego 2010	6.0	0.76	0.70	0.52	0.87
Celik 2010	5.8	0.71	0.97	0.99	0.49
Edgar 2010	0.6	0.62	0.82	0.36	0.93
	0.4	0.71	0.56	0.71	0.56

Kumar 2010	50.0	0.95	0.85	0.81	0.97
		0.99	0.83	0.81	0.99
Hotoura 2011	10.0	0.64	0.78	0.60	0.81
Campolat 2011	7.2	0.56	0.58		
Altunhan 2011	5.0	0.45	0.59	0.46	0.64
	12.0	0.76	0.79	0.80	0.82
Naher 2011	6.0	0.55	1.00	1.00	0.36
Cekmez 2011	8.2	0.82	0.79		
Bohnhorst 2012	10.0	0.69	0.84	0.69	0.84
Adib 2012	12.0	0.45	0.95	0.30	0.30
Choo 2012	10.0	0.09	0.83	0.33	0.50
Adollahi 2012	2.5	0.69	0.96	0.96	0.67
	8.0	0.49	1.00	1.00	0.58
Park 2014	6.0	1.00	0.78	0.25	1.00
	10.0	1.00	0.86	0.33	1.00
Steinberger 2014	0.6	0.56	0.94	0.56	0.94
	8.0	0.13	0.99	0.67	0.88
Hisamuddin 2015	50.0	0.77	0.53	0.80	0.49
Decembrino 2015	6.0	0.50	0.67		
Kipfmueller 2015	10.0	0.43	0.83		
Pynn 2015	10.0	0.82	0.66	0.50	0.90
Al-Zaharani 2015	2.5	0.91	0.72	0.94	0.78
Çelik 2015	1.6	0.75	0.76	0.51	0.92
Abdel Mohsen 2015	12.0	0.73	1.00	0.93	0.70
Yang 2016	4.1	0.39	0.95	0.89	0.59
Ganesan 2016	13.5	0.80	0.66	0.25	0.96
Sabry 2016	2.7	0.83	0.78	0.88	0.69
Ozdemir 2016	6.4	0.83	0.75	0.97	0.75
Abd Elmoutaleb 2016	60.0	0.52	0.71	0.41	0.78
Ahmed 2017	50.0	0.98	0.91	0.97	0.94
He 2017	3.0	0.68	0.66	0.62	0.71
Chen 2017	9.9	0.77	0.89		
Montaldo 2017	4.3	0.42	0.82	0.82	0.45
Beltempo 2018	10.0	0.49	0.76	0.43	0.79
Utkarshni 2018	6.0	0.67	0.73	0.35	
Rashwan 2019	60.0	0.79	0.93	0.96	0.67
Kumar 2019	32.0	0.75	0.98	0.92	0.83
		0.88		0.72	0.10
Khan 2019	50.0	0.17	0.58		
Wu 2019	47.3	0.71	0.75		

Ahmed 2019	15.0	0.67	0.74	0.52	0.84
Stoicescu 2019	4.5	0.74	0.68	0.69	0.74
Değirmencioglu 2019	3.9	0.82	0.72	0.74	0.81
El-Madbouly 2019	6.0	0.85	0.39	0.68	0.64
Khater 2020	9.0	0.72	0.61	0.29	0.82
Hashem 2020	6.0	0.71	0.94	0.94	0.72
Morad 2020	10.0	0.90	0.67	0.93	0.60
Yang 2020	3.5	0.74	0.58	0.63	0.69
Tang 2022	15.0	0.75	0.84	0.14	0.99
Образцов 2024	5.5	0.67	0.70	0.50	0.82

Таблица 4

ПКТ при сепсисе с ранним началом (по [1] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник</b>	<b>Точка отсечения, нг/ мл</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ПЦПР</b>	<b>ПЦОР</b>
Guibourdenche 2002	2.5	0.87	0.90	0.86	0.93
Chiesa 2003	1.0	0.82	0.95		
		1.00	0.96		
		0.91	1.00		
Resch 2007	6.0	0.77	0.91	0.93	0.72
	2.0	0.83	0.61	0.76	0.70
	14.0	0.63	1.00	0.92	0.64
López Sastre 2007	0.2	0.91	0.92	0.28	0.76
	1.2	0.90	0.43	0.39	0.92
	0.8	0.92	0.51	0.60	0.91
Canpolat 2011	1.7	0.76	0.85		
Altunhan 2011	0.6	0.49	0.69	0.49	0.69
	5.4	0.83	0.89	0.83	0.89
Abdollahi 2012	1.7	0.77	0.78	0.93	0.72
	4.7	0.72	0.80		
Steinberger 2014	0.2	0.79	0.86	0.47	0.96
Al-Zaharani 2015	1.7	0.73	0.90	0.94	0.71
AbdelMohsen 2015	1.1	0.80	0.86	0.85	0.81
Ozdemir 2016	2.3	0.67	0.67	0.84	0.59
Abd Elmoutaleb 2016	2.0	0.76	0.78	0.66	0.89
Montaldo 2017	0.9	0.50	0.65	0.47	0.53
Chen 2017	3.4	0.85	0.86		
Ahmed 2019	2.3	0.72	0.81	0.62	0.87
Frerot 2019	0.7	0.69	0.70		
Stocker 2021	2.8	1.00			

Таблица 5

ПКТ при сепсисе с поздним началом (по [1] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник</b>	<b>Точка отсечения, нг/ мл</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ПЦПР</b>	<b>ПЦОР</b>
Enguix 2001	6.1	0.99	0.89	0.90	0.99
Vazzalwar 2005	0.5	0.94	0.36	0.45	0.92
	1	0.78	0.64	0.54	0.84
Verboon- Maciolek 2006	0.5	0.69	0.82	0.83	0.68
Turner 2006	0.5	0.74	0.54	0.53	0.78
	1	0.48	0.88	0.73	0.73
	2.3	0.48	0.97	0.91	0.74
Sherwin 2008	1.3	0.43	0.88	0.75	0.65
Fendler 2008	0.99	0.98	0.89	0.98	0.89
Ucar 2008	0.8	0.86	0.97		
	0.8	0.83	0.86		
	0.8	0.69	0.97		
Groselj-Grenc 2009	2.28	0.82	0.48	0.33	0.90
Cekmez 2011	2.8	0.86	0.81		
Bohnhorst 2012	0.7	0.98	0.65	0.59	0.99
Auriti 2012	0.5	0.88	0.54		
	1	0.77	0.69		
	2.4	0.60	0.80		
Yang 2016	0.156	0.61	0.95	0.93	0.70

Таблица 6

ПКТ при обоих вариантах начала сепсиса (по [1] с изменениями и дополнениями)

Источник	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Enguix 2001	6.1	0.99	0.89	0.90	0.99
Guibourdenche 2002	2.5	0.87	0.90	0.86	0.93
Chiesa 2003	1	0.82	0.95		
	100	1.00	0.96		
	50	0.91	1.00		
Vazzalwar 2005	0.5	0.94	0.36	0.45	0.92
	1	0.78	0.64	0.54	0.84
Verboon-Maciolek 2006	0.5	0.69	0.82	0.83	0.68
Turner 2006	0.5	0.74	0.54	0.53	0.78
	1	0.48	0.88	0.73	0.73
	2.3	0.48	0.97	0.91	0.74
Resch 2007	6	0.77	0.91	0.93	0.72
	2	0.83	0.61	0.76	0.70
	14	0.63	1.00	0.92	0.64
López Sastre 2007	0.15	0.91	0.92	0.28	0.76
	1.2	0.90	0.43	0.39	0.92
	0.75	0.92	0.51	0.60	0.91
Sherwin 2008	98	0.07	0.99	0.50	0.86
	1.3	0.43	0.88	0.75	0.65
Fendler 2008	0.99	0.98	0.89	0.98	0.89
Ucar 2008	0.8	0.86	0.97		
	0.8	0.83	0.86		
	0.8	0.69	0.97		
Boo 2008	2	0.89	0.65		
Groselj-Grenc 2009	2.28	0.82	0.48	0.33	0.90
Canpolat 2011	1.74	0.76	0.85		
Cekmez 2011	2.8	0.86	0.81		
Altunhan 2011	0.59	0.49	0.69	0.49	0.69
	5.38	0.83	0.89	0.83	0.89
Naher 2011	0.5	0.65	0.90	0.96	0.39
Bohnhorst 2012	0.7	0.98	0.65	0.59	0.99
Abdollahi 2012	1.7	0.77	0.78	0.93	0.72
	4.7	0.72	0.80	0.76	0.70
Adib 2012	1.1	0.70	0.80	0.80	0.75
Auriti 2012	0.5	0.88	0.54		
	1	0.77	0.69		

	2.4	0.60	0.80		
Steinberger 2014	235	0.79	0.86	0.47	0.96
Al-Zaharani 2015	1.7	0.73	0.90	0.94	0.71
Yang 2016	0.156	0.61	0.95	0.93	0.70
Ozdemir 2016	2.25	0.67	0.67	0.84	0.59
Abd Elmouttaleb 2016	2	0.76	0.78	0.66	0.89
Montaldo 2017	0.9	0.50	0.65	0.47	0.53
Chen 2017	3.35	0.85	0.86		
Kumar 2019	0.2	0.98	0.95	0.90	0.97
Rashwan 2019	0.389	0.97	1.00	1.00	0.94
Ahmed 2019	2.3	0.72	0.81	0.62	0.87
Frerot 2019	0.7	0.69	0.70		
Stoicescu 2019	0.51	0.56	0.43	0.88	0.83
	0.51	0.55	0.41	0.85	0.90
	0.76	0.72	0.96	0.86	0.92
Wu 2019	20.14	0.71	0.75		
Morad 2020	0.5	0.98	0.89	0.98	0.89
Khater 2020	5.6	0.90	0.69	0.55	0.95
Habib 2021	0.5	0.98	0.71	0.77	0.97
Tang 2022	27	0.75	0.95	0.33	0.99
Образцов 2024	1.35	0.86	0.67	0.55	0.91

Таблица 7

ИЛ-6 при сепсисе на любом сроке (по [1] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник</b>	<b>Точка отсечения, пг / мл</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ПЦПР</b>	<b>ПЦОР</b>
Messer 1996	100	0.83	0.90		
Lehrnbecher 1996	150	0.69	0.91		
Smulian 1997	7	0.89	0.67	0.59	0.91
Panero 1997	200	0.38	0.70	0.26	0.80
Berner 1998	100	0.87	0.93	0.76	0.97
Smulian 1999	25	0.93	0.93	0.93	0.93
Silveira 1999	32	0.90	0.43	0.67	0.79
Kashlan 2000	100	0.80	0.90	0.89	0.83
Döllner 2001	33	0.84	0.70		
Krueger 2001	80	0.96	0.94		
Santana 2001	100.8	0.50	0.87	0.31	0.66
Martin 2001	30	0.63	0.71		
Hatzidaki 2005	108.5	0.95	1.00	1.00	0.97
	55	0.90	0.97		
Gharehbaghi 2008	20	0.46	0.85	0.88	0.39
Bender 2008	250	0.59	0.94	0.76	0.88
Labenne 2011	300	0.87	0.82		0.97
Cernada 2011	255.87	0.90	0.87	0.38	0.99
Cobo 2013	38	0.83	0.82	0.30	0.98
Hofer 2013	11.1	0.82	0.75		
Cetin 2014	11	0.90	0.63	0.45	0.95
Ebenebe 2019	40	0.75	0.73	0.14	0.98

Таблица 8

Пресепсин при сепсисе на любом сроке (по [1] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник</b>	<b>Точка отсечения, пг / мл</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ПЦПР</b>	<b>ПЦОР</b>
Poggi 2015	885	0.94	1.00	1.00	0.95
Mussap 2015	548	1.00	0.81		
	600	0.98	1.00		
Stojewska 2015	1066	0.63	0.89		
Topcuoglu 2015	800.5	0.67	1.00	1.00	0.74
Abdel Motalib 2015	672	0.97	0.98	0.96	0.92
Osman 2015	875	0.96	0.88		
Xiao 2017	304.5	0.95	0.85		
Miyosawa 2018	795	0.85	0.89	0.85	0.89
Gad 2020	480	0.97	0.95	0.97	0.95
	1400	1.00	0.89	0.56	0.95
Pietrasanta 2021	987.5	0.72	0.87	0.57	0.93
	687.5	0.81	0.62	0.15	0.98
	1013	0.84	0.92	0.45	0.98
	971.5	0.92	0.86	0.18	1.00

Таблица 9

НЛС при сепсисе на любом сроке (по [17] с изменениями и дополнениями)

<b>Источник</b>	<b>Точка отсечения, ед</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
Can 2017	6.76	0.97	1.00
Khattab 2018	1.06	0.82	0.83
Omran 2018	2.7	0.80	0.57
Mahmoud 2019	0.1	0.67	0.99
Yalinbash 2019	1.18	0.69	0.67
Israr 2020	1.39	0.65	0.63
Nasser 2020	2.52	0.97	1.00
Chen 2021	2.01	0.83	0.76
Zhang 2021	3.16	0.77	0.78
Nady 2021	1.66	0.97	0.90
Panda 2021	1.7	0.68	0.46
Kurt 2021	4.79		0.99
Goldberg 2021	1	0.90	0.70
Ozdemir 2017	1.77	0.73	0.78
Ruslie 2018	9.4	0.62	0.67
Sumitro 2021	2.12	0.81	0.42
Wilar 2019	1.24	0.83	0.93
Abdelmuktader 2020	1.75	0.70	0.76
Akhmaltdinova 2021	1	0.47	0.95
Awad 2022	1.46	0.82	0.55
Karabulut 2020	1.42	0.88	0.84
Li 2020	1.62	0.51	0.75
Varal 2020	1.57	0.68	0.82
Образцов 2024	2.41	0.59	0.64

## HLA-DR моноцитов при сепсисе на любом сроке

<b>Источник</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
Alanwary 2022	0.73	0.84
Chen 2021	0.81	0.67
Juskewitch 2015	0.67	0.63
Pradhan 2016	0.25	0.83
Genel 2009	0.87	0.81
Ng 2006	0.31	0.80
Aydin 2017	0.62	0.60
Образцов 2024	0.67	0.75

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Boscarino G., Migliorino R., Carbone G., Davino G., Dell'Orto V.G., Perrone S., Principi N., Esposito S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jul 26;12(8):1233. doi: 10.3390/antibiotics12081233. PMID: 37627653; PMCID: PMC10451659.
2. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288. Published 2022 Mar 8. doi:10.3389/fped.2022.840288
3. Eschborn S., Weitkamp J.H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019;39(7):893-903. doi:10.1038/s41372-019-0363-4
4. An X., Zhang X., ShangGuan Y. Application of PCT, IL-6, CRP, and WBC for Diagnosing Neonatal Sepsis. *Clin Lab*. 2023;69(8):10.7754/Clin.Lab.2022.220737. doi:10.7754/Clin.Lab.2022.220737
5. 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):750-758. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.1647
6. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V., Thomakos N., Perrea D.N., Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):625-632. doi:10.1007/s00431-018-3114-1
7. Chen J., Yasrebinia S., Ghaedi A. et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):837. Published 2023 Nov 28. doi:10.1186/s12879-023-08800-0
8. Goswami S., Gupta R., Ramji S. Flow Cytometry: An Important Diagnostic Tool in Critically Ill Preterm Neonates with Suspected Sepsis. *Am J Perinatol*. 2022;39(6):616-622. doi:10.1055/s-0040-1718370
9. Bux J. Granulocyte immunology. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(20-21):799-805.
10. Lakschevitz F.S., Hassanpour S., Rubin A. et al. Identification of neutrophil surface marker changes in health and inflammation using high-throughput screening flow cytometry. *Exp Cell Res*. 2016;342(2):200-209. doi:10.1016/j.yexcr.2016.03.007
11. Medara N., Lenzo J.C., Walsh K.A. et al. Peripheral neutrophil phenotypes during management of periodontitis. *J Periodontal Res*. 2021;56(1):58-68. doi:10.1111/jre.12793
12. Fraser J.A., Kemp S., Young L. et al. Silver nanoparticles promote the emergence of heterogeneous human neutrophil sub-populations. *Sci Rep*. 2018;8(1):7506. Published 2018 May 14. doi:10.1038/s41598-018-25854-2
13. Zhang J., Gao C., Zhu Z. et al. New findings on CD16brightCD62Ldim neutrophil subtypes in sepsis-associated ARDS: an observational clinical study. *Front Immunol*. 2024;15:1331050. Published 2024 Mar 28. doi:10.3389/fimmu.2024.1331050
14. Dransfield I., Buckle A.M., Savill J.S. et al. Neutrophil apoptosis is associated with a reduction in CD16 (Fc gamma RIII) expression. *J Immunol*. 1994;153(3):1254-1263.
15. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):260-274. doi:10.1006/bcmd.2002.0513
16. Marini O., Costa S., Bevilacqua D. et al. Mature CD10+ and immature CD10- neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells [published correction appears in *Blood*. 2017 Jun 15;129(24):3271]. *Blood*. 2017;129(10):1343-1356. doi:10.1182/blood-2016-04-713206
17. Chen J., Yasrebinia S., Ghaedi A., Khanzadeh M., Quintin S., Dagra A., Peart R., Lucke-Wold B., Khanzadeh S. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023 Nov 28;23(1):837. doi: 10.1186/s12879-023-08800-0. PMID: 38012554; PMCID: PMC10683320.