

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1242>

Научная статья



Алгоритм прогнозирования сепсиса у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких

М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Актуальность. Прогнозирование сепсиса у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, по-прежнему остается сложной задачей неонатологии.

Цель — повышение эффективности прогнозирования сепсиса у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, путем разработки решающего правила его развития методом деревьев принятия решений.

Материалы и методы. В ретроспективное клиническое исследование было включено 200 доношенных новорожденных с респираторной патологией, поступивших в отделение реанимации на искусственной вентиляции легких, без клинических признаков бактериального инфицирования. При поступлении в отделение, на 5-е и 20-е сутки определяли: методом иммуноферментного анализа — плазменную концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, s-Fas, FGF, NO; методом иммунофенотипирования — CD3⁺CD19⁻, CD3⁻CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD34⁺, CD14⁺, CD3⁻CD56⁺; лимфоциты с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁻, AnnexinV-FITC⁺PI⁺. Методом кластерного анализа совокупности исследуемых иммунологических критериев оценена возможность диагностики сепсиса при поступлении в реанимацию. Методом деревьев принятия решений сформировано правило прогнозирования сепсиса.

Результаты. Визуализация результатов кластерного анализа поступивших пациентов не исключала наличие среди них двух кластеров (с наличием и отсутствием сепсиса — эти два компонента разъясняют 60,81 % точечной изменчивости).

Правило прогнозирования сепсиса: развитие заболевания происходит, если на первые сутки CD95 \geq 16,8 % и NO \leq 9,6 мкмоль/л или CD95 \leq 16,8 % и CD34 \leq 0,2 % и CD69 \geq 4,12 % или CD95 \leq 16,8 % и CD34 \leq 0,2 % и CD69 \leq 4,12 % и лимфоциты с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁻ \geq 12,3 %. Точность диагностики 96,00 %; чувствительность 97,00 %; специфичность 94,90 %; ложноположительная доля диагнозов 5,10 %; ложноотрицательная доля диагнозов 2,94 %; точность положительного результата 95,19 %; точность отрицательного результата 96,88 %. На 4–5-е сутки наблюдения у 45 новорожденных заболевание осложнилось развитием бактериального сепсиса.

Выводы. Существенное значение в развитии сепсиса принадлежит превалированию альтерации иммунокомпетентных клеток над пролиферацией и эндогенному синтезу оксида азота. Совокупное определение CD95⁺, CD69⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁻, CD34⁺ и плазменной концентрации оксида азота позволяет диагностировать развитие сепсиса на доклинической стадии. Полученные результаты косвенно подтверждают актуальность исследований, посвященных профилактике и терапии сепсиса медикаментозной коррекцией апоптоза и ингаляционным оксидом азота.

Ключевые слова: новорожденный; сепсис; диагностика; апоптоз; оксид азота.

Как цитировать

Пухтинская М.Г., Эстрин В.В. Алгоритм прогнозирования сепсиса у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12, № 2. С. 119–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1242>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1242>

Research Article

Algorithm for predicting sepsis in newborns with respiratory pathology and perinatal lesions of the central nervous system on mechanical ventilation

Marina G. Pukhtinskaya, Vladimir V. Estrin

Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

BACKGROUND: Predicting sepsis in ventilated neonates remains a challenge in neonatology.

AIM: To increase the efficiency of predicting sepsis diagnosis in newborns by developing a decision rule for its development based on decision trees.

MATERIALS AND METHODS: This clinical study retrospectively reviewed 200 full-term newborns with respiratory pathology that are admitted to the intensive care unit and are on mechanical ventilation without clinical signs of bacterial infection.

Upon admission to the department on days 1, 3–5, and 20, an enzyme-linked immunosorbent assay determined the plasma concentration of interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α , granulocyte colony-stimulating factor, soluble Fas ligand, fibroblast growth factors, and nitric oxide (NO), and immunophenotyping method determined CD3⁺CD19⁻, CD3⁻CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD34⁺, CD14⁺, CD3⁻CD56⁺; lymphocytes expressing AnnexinV-FITC⁺PI⁻, and AnnexinV-FITC⁺PI⁺. The possibility of diagnosing sepsis upon intensive care unit admission was assessed by statistical cluster analysis of the total studied immunological criteria. The method of decision trees in the statistical environment R formed a diagnostic rule for predicting sepsis.

RESULTS: Visualization of the cluster analysis results of admitted patients did not exclude the presence of two clusters among them (with and without sepsis, which explain the 60.81% of the point variability).

Sepsis prediction rule are as follows: disease progression occurs if on day 1 CD95 is $\geq 16.8\%$ and NO is ≤ 9.6 mkmol/l or CD95 is $\leq 16.8\%$, CD34 is $\leq 0.2\%$, CD69 is $\geq 4.12\%$ or CD95 is $\leq 16.8\%$, CD34 is $\leq 0.2\%$, CD69 is $\leq 4.12\%$, and lymphocytes expressing AnnexinV-FITC+PI⁻ is $\geq 12.3\%$. The diagnostic accuracy was 96.00%; sensitivity was 97.00%; specificity was 94.90%; the false-positive proportion of diagnoses was 5.10%; the false-negative proportion of diagnoses was 2.94%; the positive result accuracy was 95.19%; and the negative result was 96.88%. The disease was complicated by bacterial sepsis development on 4–5 days of observation in 45 newborns.

CONCLUSIONS: Significant importance in sepsis development belongs to the prevalence of altered immunocompetent cells over proliferation and endogenous synthesis of nitric oxide. The cumulative determination of CD95⁺, CD69⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁻, CD34⁺, and plasma nitric oxide concentration helped diagnose sepsis development at the preclinical stage. The obtained results indirectly confirm the relevance of studies on sepsis prevention and treatment by drug correction of apoptosis and inhaled NO.

Keywords: newborn; sepsis; diagnosis; apoptosis; nitrogen oxide.

To cite this article:

Pukhtinskaya MG, Estrin VV. Algorithm for predicting sepsis in newborns with respiratory pathology and perinatal lesions of the central nervous system on mechanical ventilation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12(2):119–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1242>

Received: 16.03.2022

Accepted: 26.05.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на то что сепсис известен человечеству со времен Гиппократов, эта междисциплинарная патология и в XXI в. представляет собой фундаментальную проблему медицины в связи с неуклонным ростом заболеваемости и высокой летальностью [1–8]. Вопросы диагностики сепсиса не исключение [9–14]. Не принесли желаемых результатов ни детальное изучение патофизиологии развития септического процесса, ни совершенствование научных формулировок, ни разработка и принятие новейших дефиниций [15–17].

Необходимо подчеркнуть, что среди разнородных групп пациентов именно у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ранняя диагностика и верификация сепсиса особенно затруднены в связи с неоднозначностью интерпретации клинической симптоматики и лабораторных данных [18, 19]. При этом именно несвоевременная, поздняя диагностика развития септического процесса становится одной из основных причин летального исхода заболевания у этого контингента пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [20, 21].

Ситуация усугубляется и тем, что речь идет о пациентах с изначально высокой вероятностью развития тяжелых бактериальных осложнений в силу целого ряда объективных факторов. Среди них: состояние здоровья матери; течение беременности и родов; срок гестации при рождении; тяжесть основного и сопутствующих заболеваний; особенности функционирования иммунной системы; необходимость проведения продленной ИВЛ, катетеризации центральных вен, зондового энтерального кормления, инвазивных методов диагностики и лабораторного мониторинга; существование штаммов нозокомиальной флоры, полирезистентных к большинству антибиотиков [22–25].

Не вызывает сомнения, что результат взаимодействия микро- и макроорганизма в специфической среде стационара определяет развитие бактериальных осложнений и их исход. Существенная роль в исходе этого поединка принадлежит иммунной системе [26, 27]. Взаимосвязь процессов активации апоптоза иммунокомпетентных клеток, синтеза эндогенного оксида азота (NO), баланс цитокинового окружения, ростовых и цитотоксических факторов является существенной составляющей развития органной дисфункции и септического шока у пациентов с сепсисом [28–30].

В этой связи резонно предположить, что создание некоего мультимодального правила ранней диагностики сепсиса, включающего расширенную панель иммунологических критериев, отражающих активность перечисленных процессов, все еще достаточно актуально, тем более что прогностическая ценность таких показателей, как лактат, прокальцитонин, С-реактивный белок,

у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на ИВЛ, весьма сомнительна, и каждый из них далек от характеристик «идеального» маркера [31, 32].

Необходимо упомянуть, что в научной литературе уже представлен целый ряд научных исследований по изучению эффективности применения различных сочетаний известных биомаркеров [33–37]. Однако большинство из них посвящены ранней диагностике и прогнозированию развития тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности, а вопрос прогнозирования сепсиса у новорожденных остается открытым. С нашей точки зрения, особую ценность представляет реализация доклинического прогнозирования развития сепсиса у новорожденных, находящихся на ИВЛ, а именно при поступлении в ОРИТ. Выделение на раннем этапе наиболее уязвимых пациентов позволит максимально эффективно и обоснованно использовать современные терапевтические стратегии, что, в свою очередь, снизит количество неблагоприятных исходов. Очевидно, что решение поставленной задачи невозможно без проведения многомерного статистического анализа исходных данных с применением современного компьютерного программного обеспечения.

Цель исследования — повышение эффективности прогнозирования сепсиса у новорожденных, находящихся на ИВЛ, путем разработки решающего правила его развития методом деревьев принятия решений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2016 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) НИИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ) было проведено ретроспективное клиническое исследование. В исследование было включено 200 доношенных новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, поступивших на ИВЛ из родильных домов города и области.

Проведение представляемого клинического исследования было одобрено локальным комитетом по этическим вопросам и биоэтике НИИАП (протокол № 5 от 26.12.2014).

Пациентов включали в исследование с письменного разрешения родителей или иных законных представителей. Текст разрешения и протокол исследования сформулированы в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. с поправками от 2005 г.; Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»; основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.2003, приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.2006).

Критерии включения в исследование: поступление в ОРПН на ИВЛ не позднее двух суток жизни; отсутствие при поступлении клинических признаков бактериального инфицирования; наличие респираторной патологии (мекониально-аспирационный синдром, дыхательные расстройства неуточненные, вторичные ателектазы легких), наличие перинатального поражения центральной нервной системы (тяжелая асфиксия в родах; ишемия мозга; родовая травма); срок гестации при рождении свыше 37 нед.; масса тела при рождении более 2500 г.

Пациенты не включались в исследование в случае: подозреваемых или подтвержденных врожденных аномалий дыхательных путей или легких; подтвержденного сложного врожденного порока сердца; пневмоторакса; подозреваемой или подтвержденной хромосомной аномалии или генетической аберрации.

Перевод новорожденных в ОРПН проводили в транспортном кувете с аппаратом ИВЛ реаниматологами реанимационно-консультативной бригады или по линии санитарной авиации. Все пациенты, включенные в исследование, поступали в ОРПН в тяжелом состоянии в первые двое суток жизни; более 70 % детей — в первые 24 ч жизни (142 ребенка из 200). В нашем исследовании среди пациентов преобладали мальчики (138 из 200). Зависимости частоты развития сепсиса от пола в нашем исследовании выявлено не было ($p > 0,05$), но мужской пол оказался очевидным фактором риска заболеваемости в раннем неонатальном периоде. Масса тела новорожденных при поступлении в ОРПН составила 3780 ± 362 г, что соответствовало сроку гестации. Большинство пациентов, вошедших в исследование, родилось в сроке гестации $39 \pm 1,1$ нед.

Все новорожденные получали традиционную интенсивную терапию. Ретроспективно пациенты были распределены на тех, у кого основное заболевание осложнилось развитием сепсиса (группа I, $n = 45$) и тех, у кого развитие сепсиса не произошло (группа II, $n = 155$). Развитие сепсиса происходило на 4–5-е сутки пребывания в ОРПН.

Основная конечная точка нашего исследования — развитие сепсиса. Клиническое исследование проводилось с рабочей гипотезой, что существует ряд иммунологических критериев, позволяющих прогнозировать развитие сепсиса на доклинической стадии у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением ЦНС, поступающих в ОРПН на ИВЛ.

Иммунологические методы

При поступлении в ОРПН, на 5-е и 20-е сутки госпитализации всем новорожденным помимо стандартного клинико-лабораторного обследования определяли:

плазменную концентрацию цитокинов [интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора некроза опухоли (TNF- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), растворимого фас-лиганда (s-Fas), фактора роста фибробластов (FGF)] и плазменную концентрацию NO

методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА = ELISA, индикаторный фермент — пероксидаза хрена), используя тест-системы Biosource (США), Bender Medsystems (Австрия), R&D Systems (США) на компьютерном счетчике Multilabel Counter Victor-21420 (Финляндия), методом проточного иммунофенотипирования, относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻): CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, В-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺); моноцитов-макрофагов (CD14⁺); естественных киллеров (CD3⁺CD56⁺); стволовых клеток CD34⁺; лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁻, AnnexinV-FITC⁺PI⁺ (Becman Coulter Epics, США-XL).

Таким образом, для каждого пациента были собраны данные 21 иммунологического показателя; в качестве независимых признаков при построении дерева решения в ходе статистического анализа были использованы значения, полученные при поступлении в ОРПН.

Статистические методы

Анализ мощности представляемого исследования проведен в среде пакета прикладных программ Statistica-6 при условии, что $p < 0,05$, а мощность выборки — не менее 80 %. Статистический анализ осуществляли методами вариационной статистики с определением выборочного среднего, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, доверительных интервалов, медианы и ошибки медианы (в результатах исследования представлены медиана — *Me*, доверительные интервалы — Q_{75} , Q_{25}). Статистическую значимость различий выявляли с применением критерия Манна – Уитни.

Для статистических исследований использовали возможности среды RStudio Desktop. Методом кластерного анализа совокупности исследуемых иммунологических критериев была оценена возможность прогнозирования сепсиса при поступлении в ОРПН. Кластерный анализ выполнен методом нечеткой кластеризации.

Методом деревьев принятия решений сформулировано прогностическое правило сепсиса. В исследовании применяли CART (Classification and Regression Tree) алгоритм обучения дерева решения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов у пациентов с развитием и без развития сепсиса представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 демонстрируют, что уже при поступлении в ОРПН статистически значимые различия дисбаланса субпопуляционного и популяционного состава лимфоцитов у пациентов с последующим развитием неонатального сепсиса характеризовались снижением доли относительного содержания плюрипотентных стволовых клеток CD34⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов; увеличением доли лимфоцитов с экспрессией раннего активационного маркера (CD3⁺CD69⁺), готовых к вступлению

Таблица 1. Сравнительная динамика результатов иммунофенотипирования у пациентов с развитием и без развития сепсиса**Table 1.** Comparative dynamics of the immunophenotyping results in patients with and without sepsis development

Показатели	Группы	Me			Q ₇₅			Q ₂₅		
		1-е сутки	5-е сутки	20-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	20-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	20-е сутки
CD3 ⁺ CD19 ⁻	I (n = 45)	58,07	40,8*	50,57*	59,1	46,42	34,91	52,5	62,17	43,72
	II (n = 155)	57,31	45,45	64,90	58,45	47,16	72,72	51,8	42,2	56,55
CD3 ⁺ CD4 ⁺	I (n = 45)	44,68	32,23*	40,00	46,4	35,87	46,00	38,7	30,24	29,07
	II (n = 155)	43,1	40,00	41,63	46,55	42,23	46,15	34,45	37,46	38,91
CD3 ⁺ CD8 ⁺	I (n = 45)	11,85	5,30*	11,21	13,17	7,29	13,00	11,02	4,27	8,37
	II (n = 155)	12,00	9,13	10,95	13,2	9,50	11,75	11,42	9,80	10,32
CD14 ⁺	I (n = 45)	4,53	3,00*	6,60*	5,47	3,12	8,00	3,32	2,00	3,92
	II (n = 155)	4,50	4,50	8,55	5,52	5,52	9,10	3,05	3,05	8,11
CD3 ⁻ CD19 ⁺	I (n = 45)	3,7	2,05*	4,25	5,47	3,00	6,12	2,85	2,00	2,62
	II (n = 155)	4,5	3,55	5,65	5,70	4,15	6,20	3,9	2,22	3,47
CD34 ⁺	I (n = 45)	0,12*	0,09	0,10	0,18	0,1	0,12	0,09	0,07	0,08
	II (n = 155)	0,26	0,10	0,10	0,30	0,11	0,12	0,15	0,07	0,03
CD56 ⁺	I (n = 45)	2,70	1,55	3,50	3,35	2,10	5,00	2,31	1,30	2,40
	II (n = 155)	2,81	1,80	3,10	3,20	2,10	5,00	2,25	1,60	2,51
CD3 ⁺ CD95 ⁺	I (n = 45)	16,20*	14,20*	3,20	17,01	17,00	4,00	15,1	13,10	1,90
	II (n = 155)	9,90	9,90	2,00	14,00	14,00	3,42	9,61	9,60	1,14
CD3 ⁺ CD69 ⁺	I (n = 45)	3,9*	7,22*	3,30*	4,63	9,45	4,33	3,2	4,12	2,30
	II (n = 155)	1,9	2,70	1,57	3,15	3,90	1,95	1,1	2,21	1,42
CD3 ⁺ CD71 ⁺	I (n = 45)	3,71	6,20*	4,21	4,60	9,22	4,49	3,2	4,75	2,17
	II (n = 155)	3,69	3,91	4,19	3,95	4,67	4,32	3,12	3,43	3,12
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	I (n = 45)	7,6*	7,50*	8,71*	9,1	12,99	17,15	6,55	6,35	4,62
	II (n = 155)	9,0	16,44	16,34	10,77	18,32	17,11	9,3	7,00	7,98
AnnexinV-FITC ⁺ PI ⁻	I (n = 45)	16,7*	24,93*	16,22*	21,4	47,57	22,53	12,52	24,22	13,05
	II (n = 155)	10,82	18,31	6,70	12,5	23,90	9,74	8,11	12,43	5,07
AnnexinV-ITC ⁺ PI ⁺	I (n = 45)	0,91*	0,95	0,92*	0,99	1,26	1,25	0,85	0,80	0,32
	II (n = 155)	0,65	0,90	0,71	1,0	0,92	0,76	0,54	0,85	0,50

*Статистически значимые различия между сравниваемыми группами — $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни.

Примечание. Me — медиана, Q₇₅, Q₂₅ — доверительные интервалы.

*Statistically significant differences between comparable loads — $p < 0,05$, Mann – Whitney test.

Note. Me — median, Q₇₅, Q₂₅ — confidence intervals.

в апоптоз (CD3⁺CD95⁺), и лимфоцитов, находящихся в ранней (AnnexinV-FITC⁺PI⁻) и поздней (AnnexinV-FITC⁺PI⁺) стадии апоптоза.

В процессе динамического наблюдения у пациентов с развитием сепсиса отмечалось статистически значимое снижение к 5-м суткам относительного содержания, как общего пула Т-лимфоцитов, так и Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, макрофагов/миеломоноцитов, В-лимфоцитов, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов. При этом состав лимфоцитов характеризовался увеличением доли лимфоцитов с экспрессией раннего (CD3⁺CD69⁺) и позднего (CD3⁺CD71⁺) активационного маркера, лимфоцитов, коммитированных к апоптозу (CD3⁺CD95⁺) и лимфоцитов,

находящихся в ранней (AnnexinV-FITC⁺PI⁻) и поздней (AnnexinV-FITC⁺PI⁺) стадии апоптоза.

К исходу заболевания у пациентов с развитием септических осложнений статистически значимо низким оставалось общее содержание Т-лимфоцитов, миеломоноцитов/макрофагов и CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов при статистически значимо высоком содержании CD3⁺CD69⁺ и лимфоцитов, находящихся в стадии раннего и позднего апоптоза.

Выраженность диагностированных иммунных расстройств у этих пациентов позволяла предположить, что наиболее патогенетически обоснованным лабораторным тестом, позволяющим осуществить раннюю диагностику дисфункции иммунной системы при развитии

сепсиса, являлась оценка интенсивности процесса апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Для характеристики дисбаланса в системе иммунореактивности изучали динамику концентраций циркулирующих цитокинов и NO у пациентов с развитием неонатального сепсиса относительно детей с неосложненным течением заболевания; результаты представлены в табл. 2.

Представленные результаты позволяли говорить, что у пациентов с последующим развитием неонатального сепсиса уже при поступлении в ОПИТ наблюдали статистически значимо низкую концентрацию G-CSF, антиапоптогенного s-Fas и NO. К 5-м суткам регистрировали статистически значимо высокую концентрацию TNF- α и IL-6 при статистически значимо низкой концентрации s-Fas, FGF, G-CSF, IL-8, IL-1 β и NO.

Таким образом, формирование выявленных иммунных нарушений у наблюдаемых пациентов было опосредовано выраженным дисбалансом концентрации цитокинов и NO. Последнее обстоятельство, по-видимому, способствовало развитию регуляторных и структурно-функциональных нарушений иммунной системы, а также ее функциональной

несостоятельности при развитии бактериальных осложнений. Кроме того, полученные результаты позволяли говорить, что в нашем исследовании активность апоптоза иммунокомпетентных клеток и плазменная концентрация NO определяли развитие неонатального сепсиса. Существенное значение активности процессов апоптоза в иммунопатогенезе бактериальных осложнений прослеживалось на всех этапах наблюдения. В нашем исследовании активация апоптоза лимфоцитов в значительной мере была опосредована выраженным снижением концентрации G-CSF и NO, что косвенно подтверждало возможность и необходимость медикаментозной коррекции активности этого процесса.

Очевидно, что с точки зрения превентивной диагностики сепсиса, особый интерес представляла статистическая разница изучаемых иммунологических критериев при поступлении пациентов в ОПИТН.

Задача нашего исследования заключалась в ранней диагностике сепсиса у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на ИВЛ. Рассмотрим задачу диагностики заболевания, как задачу распознавания.

Таблица 2. Сравнительная динамика плазменной концентрации изучаемых цитокинов и оксида азота у пациентов с развитием и без развития сепсиса

Table 2. Comparative dynamics of plasma concentrations of the studied cytokines and nitric oxide in patients with and without sepsis development

Показатели	Группы	Ме			Q ₇₅			Q ₂₅		
		1-е сутки	5-е сутки	20-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	20-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	20-е сутки
TNF- α , пг/мл	I (n = 45)	160,5	245,2*	166,1*	185,3	316,0	238,6	142,4	197,2	110
	II (n = 155)	158,9	79,8	71,1	185,6	128,1	134,2	123,9	76,9	68,8
G-CSF, нг/мл	I (n = 45)	0,86*	1,71	1,55	1,58	1,96	1,76	0,62	1,16	1,30
	II (n = 155)	1,12	1,57	1,54	1,74	1,82	1,78	0,81	1,31	1,34
IL-8, пг/мл	I (n = 45)	233,5	403,1*	260,0*	396,4	985,6	350,5	150,4	211,6	145,4
	II (n = 155)	320,12	865,9	144,2	322,6	892,8	262,5	212,1	164,2	139
IL-6, пг/мл	I (n = 45)	17,20	400,0*	133,2*	17,76	651,1	198,6	16,87	336,9	95,5
	II (n = 155)	17,22	165,7	63,22	17,9	317,8	134,2	16,41	156,2	59,8
s-Fas, пг/мл	I (n = 45)	3408*	2301*	2416*	4580	6137	3259	2401	1170	1467
	II (n = 155)	6001	4290	6065	7471	5114	7511	5149	3258	4780
FGF, пг/мл	I (n = 45)	30,65	25,55*	30,48*	37,42	47,11	35,58	23,85	14,82	21,74
	II (n = 155)	34,56	45,84	65,50	43,04	6062	107,4	21,86	2155	36,9
IL-1 β , пг/мл	I (n = 45)	4,88	4,25*	4,40*	5,10	6,65	9,00	4,34	3,90	3,92
	II (n = 155)	4,60	6,09	3,83	5,00	7,22	4,31	4,32	4,17	3,42
NO, ммоль/л	I (n = 45)	9,00*	14,45*	16,00*	13,97	21,6	19,19	5,35	10,06	6,03
	II (n = 155)	36,80	31,10	20,51	43,5	35,54	22,10	22,1	22,46	19,53

*Статистически значимые различия между сравниваемыми группами — $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни.

Примечание. TNF- α — фактор некроза опухоли- α , G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, IL-8, IL-6, IL-1 β — интерлейкины, s-Fas — растворимый фас-лиганд, FGF — фактора роста фибробластов, NO — оксид азота.

*Statistically significant differences between comparable loads — $p < 0.05$, Mann – Whitney test.

Note. TNF- α — tumor necrosis factor α , G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor, IL-8, IL-6, IL-1 β — interleukins 8, 6, and 1 β , s-Fas — soluble Fas ligand, FGF — fibroblast growth factors, NO — nitric oxide.

В случае априорного разделения переменных на зависимые и независимые задача анализа состоит в получении описания зависимости Y от X . Выбор метода решения зависит, прежде всего, от того, являются ли качественными или количественными зависимые переменные Y . Окончательное решение о выборе метода анализа данных принимается в зависимости от типа независимых переменных X .

Мы предположили, что по смыслу поставленной задачи выборка могла содержать два кластера, соответственно, норма и патология (сепсис). Очевидно, что для уверенной в дальнейшем работы было необходимо прояснить этот вопрос. С этой целью использовали полученную графическую визуализацию кластерного анализа, представленную на рис. 1.

Нами было сделано допущение, что проблема прогнозирования сепсиса может быть представлена именно двумя кластерами. Но для построения системы классификации необходимо было оценить гомоскедастичность выборки и при наличии корреляций уменьшить число входных переменных. С этой целью использовали метод деревьев решений, представляющий собой достаточно эффективный инструмент интеллектуального анализа данных (рис. 2).

Сформированное дерево мы сочли вполне приемлемым для восприятия и достаточно простым в интерпретации. Корневым узлом дерева принятия решения прогнозирования сепсиса в нашем исследовании взято относительное содержание лимфоцитов, готовых

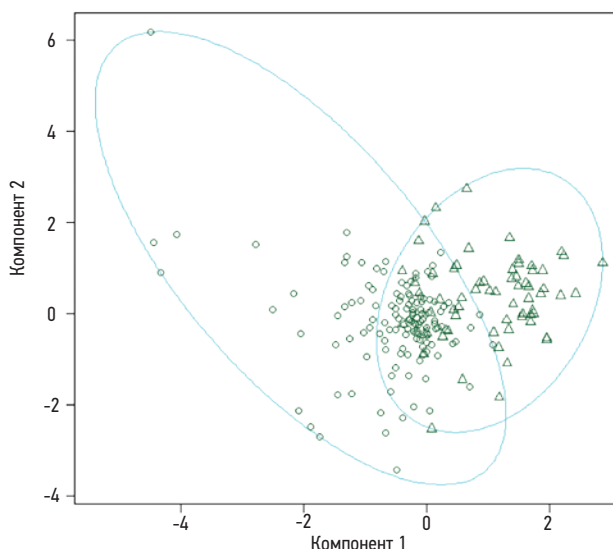


Рис. 1. Визуализация кластеров
Fig. 1. Visualizing clusters

к вступлению в апоптоз (CD95); конечными узлами (листья) — относительное содержание лимфоцитов, находящихся в ранней стадии апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁻) и плазменная концентрация NO. Если относительное содержание CD95 менее 16,8 %, формируется следующий узел — относительное содержание стволовых плюрипотентных гемопоэтических клеток (CD34). Если CD34 меньше 0,2 %, формируется промежуточный узел — относительное содержание лимфоцитов с экспрессией раннего

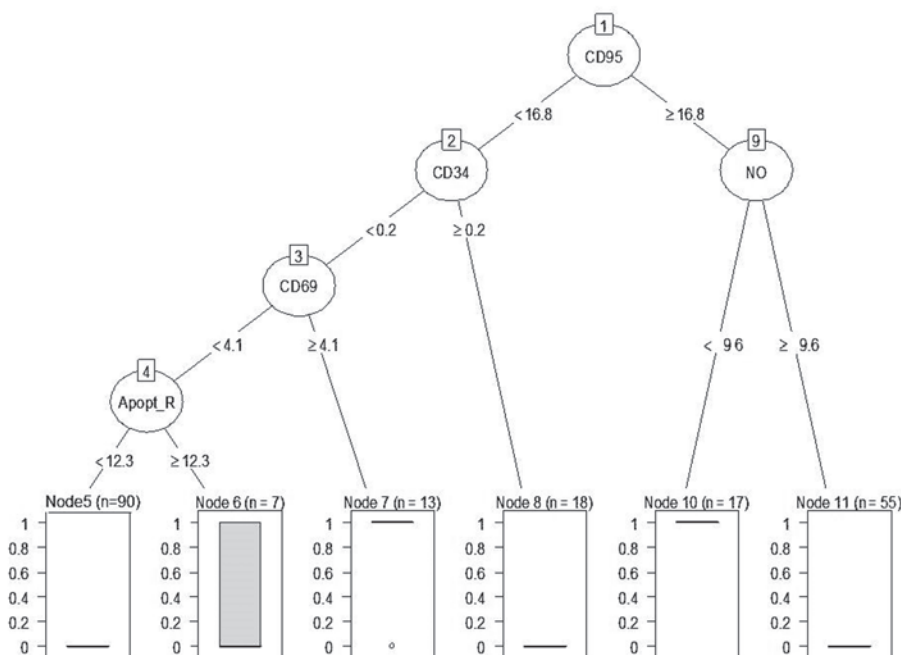


Рис. 2. Дерево решения прогнозирования сепсиса. CD95 — относительное содержание лимфоцитов с экспрессией позднего активационного маркера (готовы к вступлению в апоптоз; «домен смерти»); CD34 — относительное содержание стволовых клеток; CD69 — относительное содержание лимфоцитов с экспрессией раннего активационного маркера; NO — плазменная концентрация оксида азота; Apopt_R — относительное содержание лимфоцитов в раннем апоптозе

Fig. 2. Sepsis prediction decision tree. CD95 — the relative content of lymphocytes with the expression of a late activation marker (ready to enter apoptosis; “death domain”); CD34 — the relative content of stem cells; CD69 — the relative content of lymphocytes with the expression of an early activation marker; NO — plasma concentration of nitric oxide; Apopt_R — relative content of lymphocytes in early apoptosis

активационного маркера (CD69). В свою очередь, если CD69 меньше 4,1 % — последний узел дерева (лист) — относительное содержание лимфоцитов, находящихся в ранней стадии апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁻). Если относительное содержание AnnexinV-FITC⁺PI⁻ больше или равно 12,3 %, прогнозируется развитие сепсиса. В том случае, если относительное содержание CD95 (корневой узел) больше или равно 16,8 %, плазменная концентрация NO (лист) определяет решение: если NO меньше 9,6 ммоль/л — прогнозируем развитие сепсиса.

Таким образом, в нашем исследовании решающее правило прогнозирования сепсиса выглядело так: развитие заболевания происходит, если на первые сутки госпитализации в ОРИТ у новорожденного, находящегося на ИВЛ, CD95 \geq 16,8 % и NO \leq 9,6 мкмоль/л или CD95 \leq 16,8 %, CD34 \leq 0,2 % и CD69 \geq 4,12 % или CD95 \leq 16,8 % и CD34 \leq 0,2 %, CD69 \leq 4,12 % и лимфоциты с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁻ \geq 12,3%.

Далее нами была выполнена оценена точность построенного дерева, результаты приведены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фундаментальная задача диагностики — определение количественной связи между признаками и заболеванием, то есть установление некоторых критериев, позволяющих указывать, насколько тот или другой признак «симптоматичен» для данного заболевания. Важнейшим моментом, обосновывающим применение многомерного

анализа, является множество факторов, связанных с исходом. Экспериментальная проверка с достаточной мощностью выборки зачастую невозможна. Кроме того, непосредственно при сборе эмпирических данных возможно включение мешающих факторов (cofounders), которые оказывают влияние на связь между фактором риска и независимой переменной, искажая, таким образом, результат анализа. Сложность заключается и в том, что наблюдается частичное совпадение клинических признаков у пациентов с различными диагнозами [38, 39].

Результаты нашего исследования подтвердили, что принятие решения (в нашем случае — прогнозирование септической инфекции) — достаточно сложная задача, особенно при значительном числе наблюдаемых признаков.

Как известно, медицинские данные характеризуются наличием пропусков данных и большим числом полей при относительно небольшом числе наблюдений (записей), что позволяет рассматривать задачу диагностики заболевания, как задачу распознавания. В подобных случаях принято использовать два основных подхода к построению системы классификации: вероятностный и индуктивный. Дискриминантный анализ — это общий термин, относящийся к нескольким тесно связанным статистическим процедурам. Эти процедуры можно разделить на методы интерпретации межгрупповых различий — дискриминации — и методы классификации наблюдений по группам [40, 41].

Полученная в ходе анализа визуализация расположения кластеров пациентов допускала, что проблема ранней диагностики сепсиса может быть представлена именно двумя кластерами. Далее для построения системы классификации было сформировано дерево принятия решений.

Из 22 иммунологических критериев, согласно проведенному исследованию, высокое относительное содержание лимфоцитов с экспрессией раннего активационного маркера (CD69⁺), лимфоцитов, готовых, к вступлению в апоптоз (CD95⁺), и лимфоцитов, находящихся в стадии раннего апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁻) при низком относительном содержании стволовых плюрипотентных клеток (CD34⁺) и низкой плазменной концентрации NO определяли развитие септических осложнений. Полученные результаты не противоречили ранее опубликованным научным данным [42].

Несмотря на то что результаты нашего исследования продемонстрировали достаточно оптимистичные математические характеристики сформированного алгоритма прогнозирования сепсиса на этапе поступления новорожденных пациентов в ОРИТ, существует несколько ограничений, которые следует признать. А именно: исследование было проведено на небольшой популяции новорожденных пациентов с определенной патологией. Кроме того, с нашей точки зрения, серьезным ограничивающим фактором, по-прежнему, остается отсутствие стандартизированных данных для предполагаемых и использованных

Таблица 3. Диагностические характеристики дерева принятия решения прогнозирования сепсиса

Показатель	Значение
Истинно положительные решения (ИП)	99
Истинно отрицательные решения (ИО)	93
Ложноположительные решения (ЛП)	5
Ложноотрицательные решения (ЛО)	3
Фактическое число положительных случаев (ИП+ЛП)	104
Фактическое число отрицательных случаев (ИО+ЛО)	96
Всего:	200
Точность (ИП+ИО)/(ИП+ИО+ЛП+ЛО)	96,00 %
Чувствительность ИП/(ИП+ЛО)	97,00 %
Специфичность ИО/(ИО+ЛП)	94,90 %
Ложноположительная доля диагнозов ЛП/(ЛП+ИО)	5,10 %
Ложноотрицательная доля диагнозов ЛО/(ИП+ЛО)	2,94 %
Прогностическая ценность положительного результата ИП/(ИП+ЛП)	95,19 %
Прогностическая ценность отрицательного результата ИО/(ЛО+ИО)	96,88 %

нами иммунологических критериев. Не следует также забывать, что полученные значения могут варьировать в зависимости от диагностических систем, лабораторного обеспечения и медицинского оборудования. Кроме того, мы не оценивали прогностическое значение предложенных нами иммунологических критериев в сочетании с другими предикторами развития сепсиса. Не исключено, что такой комбинаторный подход значительно повысит возможности прогнозирования сепсиса у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ.

Перечисленные проблемы, в определенной мере, неизбежно ограничивают обобщаемость выводов. И тем не менее сочетанное применение предполагаемых биомаркеров, с точки зрения ранней диагностики сепсиса, не может не внушать некоторый оптимизм. Следовательно, исследования должны быть продолжены.

ВЫВОДЫ

Существенное значение в развитии сепсиса у новорожденных с респираторной патологией, находящихся на ИВЛ, принадлежит превалированию альтерации иммунокомпетентных клеток над пролиферацией и эндогенному синтезу NO.

Совокупное определение CD95⁺, CD69⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁺, CD34⁺ и плазменной концентрации NO позволяет диагностировать развитие сепсиса на доклинической стадии.

Полученные результаты косвенно подтверждают актуальность исследований, посвященных профилактике и терапии сепсиса медикаментозной коррекцией апоптоза и ингаляционным NO.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // *Chest*. 1992. Vol. 101. No. 6. P. 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644 3
2. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr Crit Care Med*. 2005. Vol. 6, No. 1. P. 2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
3. Багненко С.Ф., Байбарина Е.Н., Белобородов В.Б., и др. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. 408 с.
4. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for inhospital mortality among children with suspected infection admitted to the

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Основной вклад распределен следующим образом: М.Г. Пухтинская — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; В.В. Эстрин — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The largest contribution is distributed as follows: M.G. Pukhtinskaya — study concept and design, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text; V.V. Estrin — study concept and design; analysis of the received data.

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

intensive care unit // *Int Care Med*. 2018. Vol. 44, No. 2. P. 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8

5. De Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // *J Pediatr Intensive Care*. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634

6. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10219. P. 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

7. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management Sepsis and Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21, No. 2. P. e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198

8. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. DOI: 10.17816/psaic969

9. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R., et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis // *JAMA*. 2018. Vol. 320, No. 4. P. 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071
10. Tidswell R., Inada-Kim M., Singer M. Sepsis: the importance of an accurate final diagnosis // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, No. 1. P. 17–18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30520-8
11. Martischang R., Pires D., Masson-Roy S., et al. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES, Clean Your Hands campaign // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 92. DOI: 10.1186/s13054-018-2011-3
12. Wong H.R., Weiss S.L., Giuliano J.S. Jr, et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 9, No. 1. P. e86242. DOI: 10.1371/journal.pone.0086242
13. Wong H.R., Caldwell J.T., Cvijanovich N.Z., et al. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model // *Sci Transl Med*. 2019. Vol. 11, No. 518. P. eaax9000. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax9000
14. Gorgis N., Asselin J.M., Fontana C., et al. Evaluation of the association of early elevated lactate with outcomes in children with severe sepsis or septic shock // *Pediatr Emerg Care*. 2019. Vol. 35, No. 10. P. 661–665. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001021
15. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315, No. 8. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
16. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171, No. 10. e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
17. Boeddha N., Schlapbach N., Driessen G., et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS) // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7
18. Hagedoorn N.N., Borensztajn D., Nijman R.G., et al. Development and validation of a prediction model for invasive bacterial infections in febrile children at European Emergency Departments: MOFICHE, a prospective observational study // *Arch Dis Child*. 2021. Vol. 106, No. 7. P. 641–647. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319794
19. Khemani R.G., Smith L., Lopez-Fernandez Y.M., et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study // *Lancet Respir Med*. 2019. Vol. 7, No. 2. P. 115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8
20. Fleischmann C., Goldfarb D.M., Schlattmann P., et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review // *The Lancet Respiratory medicine*. 2018. Vol. 6, No. 3. P. 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
21. Лекманов А.У., Миронов П.И. Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65, № 3. С. 131–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137
22. Lamping F., Jack T., Rubsamén N., et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children — a data-driven approach using machine learning algorithms // *BMC Pediatr*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 112. DOI: 10.1186/s12887-018-1082-2
23. Gotts J.E., Matthay M.A. Sepsis: pathophysiology and clinical management // *BMJ*. 2016. Vol. 353. P. i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585
24. Банкалари Э. Легкие новорожденных / под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. Д.Ю. Овсянникова. Москва: Логосфера, 2015. С. 342–354.
25. 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine // *Critical Care*. 2018. Vol. 22, Suppl 1. P. P018. DOI: 10.1186/s13054-018-1973-5
26. Abdullayev E., KiLic O., Bozan G., et al. Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT study) // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020. Vol. 16, No. 8. P. 1997–2002. DOI: 10.1080/21645515.2019.1711298
27. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet Infect Dis*. 2013. Vol. 13, No. 3. P. 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001
28. Fung J.S.T., Akech S., Kisoorn N., et al. Determining predictors of sepsis at triage among children under 5 years of age in resourcelimited settings: A modified Delphi process // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 1. P. e0211274. DOI: 10.1371/journal.pone.0211274
29. Пухтинская М.Г., Эстрин В.В. Стратегия профилактики бактериальных осложнений ингаляционным оксидом азота у новорожденных // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 11, № 2. С. 141–150. DOI: 10.17816/psaic960
30. Youn Y.A. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10 // *Korean J Pediatr*. 2013. Vol. 56, No. 7. P. 271–274. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.7.271
31. Petel D., Winters N., Gore G.C., et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and metaanalysis // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8, No. 12. P. e022133. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022133
32. Popov D., Yaroustovsky M., Lobacheva G. Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy // *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014. Vol. 11, No. 2. P. 140–144. DOI: 10.5114/kitp.2014.43840
33. Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E., et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis // *Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 37, No. 1. P. 96–104. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d
34. Gibot S., Béné M.C., Noel R., et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 186, No. 1. P. 65–71. DOI: 10.1164/rccm.201201-00370C
35. Helliksson F., Wernerman J., Wiklund L., et al. The combined use of three widely available biochemical markers as predictor of organ failure in critically ill patients // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2016. Vol. 76, No. 6. P. 479–485. DOI: 10.1080/00365513.2016.1201850
36. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations // *NeuroRx*. 2004. Vol. 1, No. 2. P. 182–188. DOI: 10.1602/neuroRx.1.2.182
37. Радвилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недо-

статочности // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 6. С. 15–21. DOI: 10.17116/anesthesiology201806115

38. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G., et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. g7594. DOI: 10.1136/bmj.g7594

39. Кондрашова Н.В., Томилин В.В. Решение задачи диагностики заболеваний легкой формой коагулопатии и тромбоцитопатии на основе методов экспертных оценок // Системные технологии. Межвузовский сборник научных работ. 2010. № 6. С. 104–114.

REFERENCES

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644

2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6

3. Bagnenko SF, Bajbarina EN, Beloborodov VB, et al. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Akad. RAN B.R. Gel'fanda, ed. 4-e izd., dop. i pererab. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2017. 408 p. (In Russ.)

4. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Int Care Med*. 2018;44(2):179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8

5. De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634

6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

7. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management Sepsis and Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198

8. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):241–292. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic969

9. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320(4):358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071

10. Tidswell R, Inada-Kim M, Singer M. Sepsis: the importance of an accurate final diagnosis. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):17–18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30520-8

11. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, et al. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES, Clean Your Hands campaign. *Crit Care*. 2018;22(1):92. DOI: 10.1186/s13054-018-2011-3

40. Журавлев Ю.И., Рязанов В.В., Сенько О.В. «Распознавание». Математические методы. Программная система. Практические применения. Москва: Фазис, 2006. 176 с.

41. Орлов А.И. Современное состояние непараметрической статистики // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2015. № 106. С. 239–269.

42. Пухтинская М.Г., Эстрин В.В., Гулова Е.С. Клинико-диагностическое значение апоптоза в патогенезе нейтропении и бактериальных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 2. С. 66–69.

12. Wong HR, Weiss SL, Giuliano JS Jr, et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *PLoS ONE*. 2016;9(1):e86242. DOI: 10.1371/journal.pone.0086242

13. Wong HR, Caldwell JT, Cvijanovich NZ, et al. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Sci Transl Med*. 2019;11(518):eaax9000. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax9000

14. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, et al. Evaluation of the association of early elevated lactate with outcomes in children with severe sepsis or septic shock. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(10):661–665. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001021

15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

16. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352

17. Boeddha N, Schlapbach N, Driessen G, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018;22(1):143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7

18. Hagedoorn NN, Borensztajn D, Nijman RG, et al. Development and validation of a prediction model for invasive bacterial infections in febrile children at European Emergency Departments: MOFICHE, a prospective observational study. *Arch Dis Child*. 2021;106(7):641–647. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319794

19. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8

20. Fleischmann C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(3):223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8

21. Lekmanov AU, Mironov PI. Pediatric sepsis — time to reach agreement. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):131–137. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137

22. Lamping F, Jack T, Rubsam N, et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children — a data-driven approach using machine learning algorithms. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):112. DOI: 10.1186/s12887-018-1082-2

23. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585
24. Bankalari E. Lungs newborns. Problems and contradictions in neonatology. Polin N, editor. Moscow: Logosfera; 2015. P. 342–354.
25. 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Crit Care*. 2018;22(Suppl 1):P018. DOI: 10.1186/s13054-018-1973-5
26. Abdullayev E, Kilic O, Bozan G, et al. Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT study). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;16(8):1997–2002. DOI: 10.1080/21645515.2019.1711298
27. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001
28. Fung JST, Akech S, Kissoon N, et al. Determining predictors of sepsis at triage among children under 5 years of age in resourcelimited settings: A modified Delphi process. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211274. DOI: 10.1371/journal.pone.0211274
29. Pukhtinskaya MG, Estrin VV. Strategy for the prevention of bacterial complications with inhaled nitrogen oxide in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):141–150. DOI: 10.17816/psaic960
30. Youn YA. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J Pediatr*. 2013; 56(7):271–274. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.7.271
31. Petel D, Winters N, Gore GC, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e022133. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022133
32. Popov D, Yaroustovsky M, Lobacheva G. Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014;11(2):140–144. DOI: 10.5114/kitp.2014.43840
33. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Critical Care Medicine*. 2009;37(1):96–104. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d
34. Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(1):65–71. DOI: 10.1164/rccm.201201-00370C
35. Helliksson F, Wernerman J, Wiklund L, et al. The combined use of three widely available biochemical markers as predictor of organ failure in critically ill patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2016;76(6):479–485. DOI: 10.1080/00365513.2016.1201850
36. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx*. 2004;1(2):182–188. DOI: 10.1602/neurorx.1.2.182
37. Radivilko AS, Grigoryev EV, Shukevich DL, et al. Multiple organ failure: early diagnosis and prediction. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):15–21. DOI: 1.17116/anesthesiology201806115
38. Collins GS, Reitsma J, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ*. 2015;350:g7594. DOI: 10.1136/bmj.g7594
39. Kondrashova NV, Tomilin VV. Solving the problem of diagnosing diseases with a mild form of coagulopathy and thrombocytopeny based on methods of expert assessments. *System Technologies. Interuniversity collection of scientific works*. 2010;(6):104–114. (In Russ.)
40. Zhuravlev Jul, Rjazanov VV, Sen'ko OV. «Raspoznavanie». Matematicheskie metody. Programmnyaya sistema. Prakticheskoe primeneniya Moscow: Fazis; 2006. 176 p. (In Russ.)
41. Orlov AI. Current status of nonparametric statistics. *Polythematic network electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University*. 2015;(106):239–269. (In Russ.)
42. Pukhtinskaya MG, Estrin VV, Gulova ES. Clinical and diagnostic significance of apoptosis in the pathogenesis of neutropenia and bacterial complications in newborns with respiratory distress syndrome. *Cytokines and inflammation*. 2011;10(2):66–69 (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Марина Гаевна Пухтинская**, д-р мед. наук, вед. научн. сотр.;
адрес: Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5530-2194>;
eLibrary SPIN: 3120-7069; e-mail: puhmar@mail.ru

Владимир Владимирович Эстрин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9201-8333>;
eLibrary SPIN: 8136-4128; e-mail: medinsur@aaanet.ru

AUTHORS INFO

***Marina G. Pukhtinskaya**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher;
address: 43, Mechnikova st., Rostov-n-Don, 344012, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5530-2194>;
eLibrary SPIN: 3120-7069; e-mail: puhmar@mail.ru

Vladimir V. Estrin, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9201-8333>;
eLibrary SPIN: 8136-4128; e-mail: medinsur@aaanet.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author