

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1873>



Особенности неонатального сепсиса и септического шока: на пути к внедрению фенотипирования в клиническую практику

Э.О. Смолкина, А.У. Лекманов

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Неонатальный сепсис — это инфекция, поражающая кровоток у новорожденных в возрасте до 28 дней, он делится на ранний и поздний в зависимости от времени инфицирования и является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди новорожденных детей. Его патогенез сложен и недостаточно изучен, что затрудняет диагностику и лечение. Группа новорожденных как гетерогенная сама по себе отличается от любой другой возрастной группы. В связи с этим клиническая картина бывает неоднозначна, а единая база знаний для группы новорожденных отсутствует, несмотря на многочисленные попытки создания международных клинических рекомендаций. Проблема усугубляется отсутствием универсальных определений и критериев для неонатального сепсиса и септического шока, что препятствует стандартизации данных на международном уровне. Гетерогенность сепсиса — еще одна проблема, обусловленная различиями в гестационном возрасте, в сроках возникновения и источниках инфекции. В связи с этим фенотипирование является перспективным подходом, позволяющим выделить подгруппы пациентов с общими патофизиологическими особенностями, прогнозом и ответом на лечение. Исследования фенотипирования сепсиса как у взрослых, так и у детей всесторонне изучаются, а число публикаций по его применению в клинической практике стремительно растет. Однако в отечественных базах данных информация о фенотипировании в педиатрии крайне ограничена, а исследований, посвященных новорожденным, практически нет. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения данного подхода для улучшения диагностики и терапии неонатального сепсиса.

Ключевые слова: неонатальный сепсис; септический шок у новорожденных; педиатрический септический шок; лечение сепсиса у новорожденных; фенотипы сепсиса.

Как цитировать

Смолкина Э.О., Лекманов А.У. Особенности неонатального сепсиса и септического шока: на пути к внедрению фенотипирования в клиническую практику // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2025. Т. 15, № 1. С. 51–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1873>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1873>

Neonatal sepsis and septic shock: towards the implementation of phenotyping into clinical practice

Elina O. Smolkina, Andrei U. Lekmanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Neonatal sepsis is a bloodstream infection occurring in newborns up to 28 days of age, classified as early-onset or late-onset depending on the timing of infection. It remains a leading cause of morbidity and mortality among neonates. The complex and poorly understood pathogenesis of neonatal sepsis complicates its diagnosis and treatment. The neonatal population itself is highly heterogeneous, differing significantly from any other age group. This results in variable clinical presentations and the lack of a unified knowledge base, despite ongoing efforts to establish international clinical guidelines. The problem is exacerbated by the absence of universal definitions and criteria for neonatal sepsis and septic shock, hindering data standardization at the global level. The heterogeneity of sepsis presents an additional challenge, driven by differences in gestational age, onset timing, and sources of infection. Phenotyping emerges as a promising approach, enabling the identification of subgroups of patients with shared pathophysiological characteristics, prognoses, and treatment responses. Sepsis phenotyping is widely studied in adults and pediatric populations, with an increasing number of publications on its clinical applications. However, in Russian scientific databases, data on phenotyping in pediatrics remain scarce, and studies focused on neonates are nearly absent. This underscores the urgent need for further research to enhance the diagnosis and treatment of neonatal sepsis.

Keywords: neonatal sepsis; septic shock in newborns; pediatric septic shock; neonatal sepsis treatment; sepsis phenotypes.

To cite this article

Smolkina EO, Lekmanov AU. Neonatal Sepsis and Septic Shock: Towards the Implementation of Phenotyping Into Clinical Practice. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2025;15(1):51–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1873>

Received: 10.12.2024

Accepted: 17.02.2025

Published: 26.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1873>

新生儿败血症和败血性休克的特点： 向临床实践中引入表型分类的路径

Elina O. Smolkina, Andrei U. Lekmanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

摘要

新生儿败血症是一种影响28天以内新生儿血流的感染性疾病，根据感染发生时间可分为早发型和晚发型，是新生儿发病率和死亡率的主要原因之一。其发病机制复杂，尚未完全阐明，给诊断和治疗带来了重大挑战。新生儿群体本身高度异质化，不同于任何其他年龄群体，因此其败血症的临床表现具有较高的变异性。尽管已有多次尝试，针对新生儿的统一知识体系仍然缺乏，国际临床指南仍在不断完善。目前，新生儿败血症和败血性休克缺乏普遍接受的定义和标准化诊断标准，这阻碍了国际层面的数据标准化。此外，败血症的异质性依然是核心挑战，其表现包括胎龄、感染发生时间和感染来源的差异。在此背景下，表型分类成为一种前瞻性方法，可以将患者划分为具有共同病理生理特征、预后及治疗反应的亚群。近年来，针对成人和儿童败血症的表型分类研究已被广泛开展，相关临床应用研究的发表数量正在迅速增长。然而，在俄罗斯数据库中，关于儿科表型分类的信息极为有限，而针对新生儿败血症的研究几乎完全缺乏。这表明，进一步探索该方法对于改善新生儿败血症的诊断和治疗至关重要。

关键词：新生儿败血症；新生儿败血性休克；儿科败血性休克；新生儿败血症治疗；败血症表型分类。

引用本文

Smolkina EO, Lekmanov AU. 新生儿败血症和败血性休克的特点：向临床实践中引入表型分类的路径. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2025;15(1):51–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1873>

收到: 10.12.2024

接受: 17.02.2025

发布日期: 26.03.2025

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию. Это гетерогенное состояние, характеризующееся разнообразными клиническими и лабораторными изменениями [1]. Септический шок в свою очередь является разновидностью сепсиса и сопровождается тяжелыми циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сохраняющимися, несмотря на адекватную терапию [1]. Неонатальный сепсис относится к инфекции, поражающей кровотоки у новорожденных в возрасте до 28 дней, он делится на ранний и поздний в зависимости от времени инфицирования и становится одной из основных причин заболеваемости и смертности среди новорожденных [2, 3]. На данный момент не существует общепринятого определения неонатального сепсиса. Разница между ранним и поздним началом сепсиса, а также особенности доношенных и недоношенных новорожденных затрудняют разработку единого определения и рекомендаций [4]. Трудности в определении универсальных подходов к лечению и неоднозначность результатов клинических исследований новых терапевтических стратегий связаны с проблемами в понимании механизмов, лежащих в основе сепсиса, а также с его

широкой патофизиологической и клинической вариабельностью [5–7]. Одно из перспективных направлений в решении этих проблем — фенотипирование, которое может быть использовано для выявления конкретных групп пациентов, учета их индивидуальных особенностей, стратификации риска, подбора персонализированной терапии [8, 9]. Использование фенотипов позволяет выделить подгруппы пациентов с общей патофизиологией, прогнозом и реакцией на терапию [6]. Современные исследования сосредоточены на разработке методов кластеризации, основанных на клинических данных, биомаркерах и геномных особенностях [7]. Этот подход необходим для улучшения диагностики, выбора терапии и стратификации рисков. Его основная цель заключается в усовершенствовании персонализированного подхода к лечению сепсиса, оптимизации терапевтических стратегий, прогнозировании исходов и использовании таргетных методов лечения [10]. Однако, несмотря на существование концепции фетального системного воспалительного ответа и влияния плацентарных факторов на развитие неонатального сепсиса, остаются значительные трудности в обосновании фенотипирования этого состояния, что затрудняет унификацию диагностики и выбор оптимальных терапевтических подходов [11].

На сегодняшний день фенотипирование сепсиса как у взрослых, так и у детей всесторонне изучается: разработаны классификации на основе характера инфекционного заболевания, локализации инфекции, возбудителя, изменения температуры тела и гемодинамики, клинических данных и экспрессии генов [8, 9, 12–14]. При этом, несмотря на то что в литературе растет число публикаций, посвященных применению фенотипирования сепсиса на практике, в отечественных базах данных крайне мало информации о возможности такого подхода в педиатрической популяции, а исследования, касающиеся новорожденных, практически отсутствуют.

Цель работы — представить актуальные данные об этиологии, патогенезе, диагностике, основных принципах терапии и возможности персонализированного подхода к ведению сепсиса и септического шока у новорожденных.

Проведен анализ 167 полнотекстовых публикаций, входящих в реферативные системы eLibrary, Cyberleninka, PubMed, Google Scholar, за период 2004–2024 гг. Выполнен литературный поиск в отечественных и международных библиографических базах данных по ключевым словам: «неонатальный сепсис», «септический шок у новорожденных», «педиатрический септический шок», «лечение сепсиса у новорожденных», «фенотипы сепсиса», «neonatal sepsis», «septic shock in neonates», «pediatric septic shock», «management of sepsis in newborns», «sepsis phenotypes». Для анализа использованы 140 статей, касающихся патогенеза, особенностей клинической картины, принципов диагностики и интенсивной терапии сепсиса и септического шока у новорожденных (рис. 1).

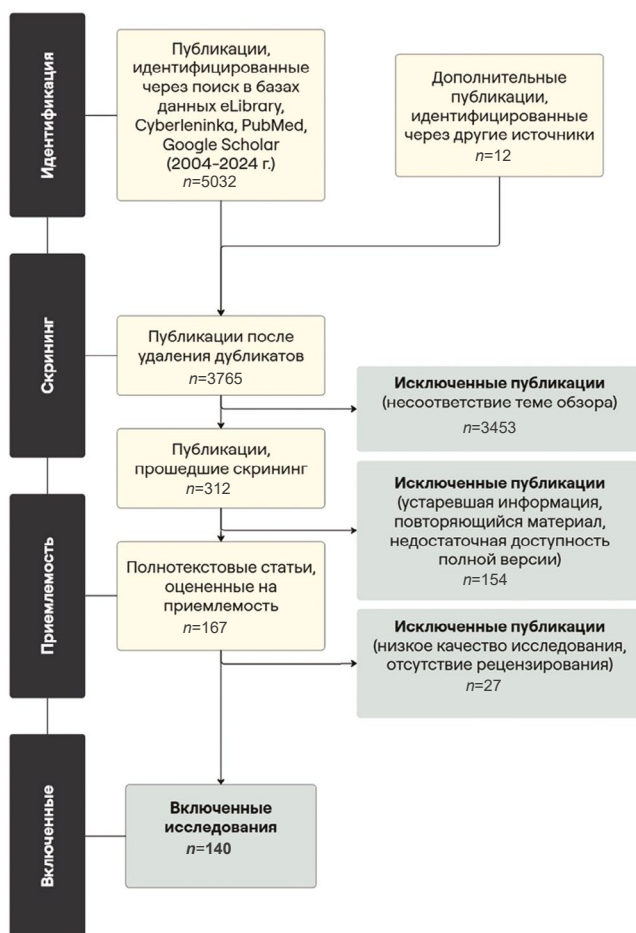


Рис. 1. Блок-схема отбора литературных источников.

Fig. 1. Flowchart of literature source selection.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. около половины всех предполагаемых случаев сепсиса в мире возникли у детей в возрасте до 5 лет. В 2018 г. 24% всех случаев смерти новорожденных в мире были вызваны тяжелыми неонатальными инфекциями, в 15% смерть была связана с сепсисом. При этом самая высокая частота неонатального сепсиса наблюдается у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Общая заболеваемость неонатальным сепсисом наиболее высока в странах с низким уровнем дохода [15]. Результаты исследования 2024 г., в которое было включено 266 детей с сепсисом, показали, что около 1/6 части пациентов с сепсисом умерли в больнице, у половины развились тяжелые осложнения, такие как синдром полиорганной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и шок. В группе умерших наиболее частыми осложнениями были синдром полиорганной недостаточности (90,9%) и шок (86,4%) [16]. Тем не менее истинная распространенность сепсиса и септического шока неизвестна [15]. Ретроспективное когортное исследование 3800 новорожденных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в течение 6-летнего периода, показало наличие септического шока в 1,3% случаев, при этом 28-дневная смертность достигла пика в 71% у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (<1000 г) [17].

ЭТИОЛОГИЯ

С неонатальным сепсисом связывают ряд возбудителей. Преобладающими патогенами являются бактерии, однако вирусы, включая вирус простого герпеса и энтеровирусы, ассоциируют неонатальный сепсис с высокой смертностью. До введения антибиотиков грамположительные бактерии были основными причинными патогенами, ведущими к сепсису, однако после начала применения антибактериальных препаратов грамотрицательные бактерии заняли их место. В последние годы частота септического шока, вызванного грамположительными микроорганизмами, растет из-за более частого использования инвазивных процедур [18, 19]. Тем не менее преимущественными возбудителями педиатрического сепсиса и септического шока остаются грамотрицательные микроорганизмы [20].

Согласно ретроспективному обзору всех положительных результатов бактериологического исследования крови, собранных у детей, поступивших в педиатрический научный институт (Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Istituto Giannina Gaslini, Генуя, Италия) с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2022 г., были получены следующие результаты: *Staphylococcus aureus* входил в тройку основных патогенов во всех возрастных подгруппах,

Streptococcus agalactiae был третьей по частоте причиной раннего начала инфекций кровотока у новорожденных. Среди грамотрицательных патогенов *Escherichia coli* была наиболее часто встречающимся патогеном во всех возрастных подгруппах. Распространенность *Enterococcus* spp. была больше у новорожденных, *Candida albicans* в основном обнаруживали в первый месяц жизни и считали основным патогеном среди грибов [21]. Основными возбудителями раннего неонатального сепсиса являются бактерии, колонизирующие материнский тракт, в то время как поздний неонатальный сепсис чаще ассоциирован с внутрибольничными патогенами [22].

Помимо инфекционных агентов на развитие септического шока у новорожденных детей влияют: группа материнских факторов, неонатальных факторов и факторов риска со стороны родильного отделения [23]. Материнские факторы риска включают, например, длительный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит. Неонатальные факторы риска включают недоношенность, незрелость иммунной системы и защитных барьеров, асфиксию при рождении, которая нарушает защитные силы организма и предрасполагает к инфекции [24]. Факторы в постнатальном периоде, связанные с повышенным риском сепсиса или септического шока, включают мужской пол, вес при рождении <1000 г, гипогаммаглобулинемию, внутривенное питание, центральные венозные катетеры, использование стероидов или препаратов, снижающих кислотность желудка, и длительную продолжительность искусственной вентиляции легких [17, 23].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

У взрослых и детей наблюдаются существенные различия патогенеза сепсиса (табл. 1).

Большинство патогенов, ответственных за ранний неонатальный сепсис, являются колонизаторами материнского уrogenитального тракта, из которого они могут подниматься через влагалище и шейку матки, инфицировать хорион, амнион (хориоамнионит) и плаценту, загрязняя амниотическую жидкость [26]. После того как плод заглатывает инфицированные околоплодные воды, патогенные микроорганизмы проникают через незрелые слизистые оболочки, приводя к развитию инфекционного процесса [30]. Поздний неонатальный сепсис чаще развивается вследствие передачи возбудителя от лиц, участвующих в уходе за новорожденным, из окружающей среды и внутрибольничных источников [31]. Незрелость внутренних и внешних защитных барьеров или их повреждение вследствие проведения медицинских вмешательств, гипоксии или других стрессовых воздействий, а также большее количество бокаловидных клеток слизистой оболочки дыхательных путей, которое ведет к уменьшению мукоцилиарного клиренса, еще больше увеличивает вероятность инфицирования [23].

Таблица 1. Особенности патогенеза сепсиса новорожденных по сравнению со взрослыми [22, 23, 25–29]**Table 1.** Pathogenetic features of neonatal sepsis compared to adults [22, 23, 25–29]

Параметры сравнения	Взрослые	Новорожденные
Возбудители, чаще всего приводящие к развитию сепсиса	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MRSA и <i>Staphylococcus epidermidis</i> [25]	Стрептококк группы В, <i>Escherichia coli</i> , коагулазонегативный стафилококк, <i>Candida albicans</i> [25, 26]
Барьерная функция	Полноценное функционирование внешних и внутренних барьеров	Незрелый роговой слой кожи. Большое количество бокаловидных клеток в дыхательных путях, дефицит сурфактанта [23]
Уровень цитокинов и хемокинов	Нормальный	Снижение IL-1 β , TNF- α , IFN- γ и IL-12 [22]
Система комплемента	Нормальная функция	Сниженные белки [27]
Эндотелиальный гликокаликс	Сформированный	Наибольшая толщина у наиболее незрелых новорожденных [28]
Гемодинамика	Гемодинамическая стабильность	Гемодинамическая нестабильность, склонность к гипотензии [22]
Система гемостаза	Нормальный уровень всех факторов свертывания	Низкий уровень факторов II, VII, IX и X [29]

Примечание. MRSA — метициллин-резистентный стафилококк; IL — интерлейкин; TNF- α , tumor necrosis factor α — фактор некроза опухоли альфа; IFN — интерферон.

Note. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor α ; IFN, interferon.

После проникновения патогена в организм его распознают местные иммунные клетки, запускающие иммунный ответ [32]. Этот процесс осуществляется с помощью разнообразных паттерн-распознающих рецепторов (pathogen recognition receptor, PRR), которые выявляют патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (damage associated molecular patterns, DAMPs). Наиболее изученный механизм развития — воспалительная реакция, запускаемая эндотоксином, липополисахаридом, представляющим собой компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий [33, 34]. Активация PRR стимулирует быструю транскрипцию и синтез воспалительных медиаторов, способствующих активации клеток иммунной системы и устранению патогена [32, 35].

Незрелая иммунная система является основным фактором, способствующим повышению восприимчивости новорожденных к сепсису. Перенос материнских иммуноглобулинов класса G (IgG) через плаценту пропорционален гестационному возрасту и делает недоношенных детей более уязвимыми [36, 37]. Передача IgG от матери к плоду начинается с 13-й недели беременности, при этом концентрация IgG составляет примерно 10% материнского уровня на 17–22-й неделе беременности и достигает 50% на 28–32-й неделе [38]. Таким образом, недоношенные дети не имеют адекватной защиты от ряда патогенов. IgA, IgG, цитокины и другие компоненты иммунного ответа повышаются только при непрерывном грудном вскармливании [38, 39]. Определенную роль в формировании иммунитета также играет микробиота кишечника. Угнетение микробиоты приводит к прогрессированию заболевания, замене здоровой микрофлоры патогенными штаммами

и истощению защитных сил организма [40]. Из-за незрелости иммунной системы у новорожденных прогрессирование бактериемии происходит быстро, а клинические проявления могут быть малозаметными, в этом случае сепсис может развиваться в септический шок [39].

Исследования, сравнивающие функции врожденного иммунитета у новорожденных и взрослых, показывают, что помимо сниженной продукции многих цитокинов и хемокинов, неонатальные клетки индуцируют продукцию интерлейкина 10 (IL-10), который сам по себе способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов [41]. Функции нейтрофильных и дендритных клеток также снижены. Нейтрофилы демонстрируют сниженную экспрессию молекул адгезии, а также сниженный ответ на хемотаксические факторы, а дендритные клетки имеют сниженную способность продуцировать IL-12 и интерферон гамма (IFN- γ) [42]. Общее снижение выработки цитокинов у новорожденных также приводит к снижению активации естественных киллеров [43].

Нарушение регуляции активации комплемента может участвовать в нежелательных эффектах, наблюдаемых у новорожденных с тяжелым сепсисом или септическим шоком [22]. Некоторые компоненты обнаруживаются в более низких концентрациях, чем у взрослых, или даже отсутствуют. Они сохраняются на более низком уровне и через 6 мес. после рождения. Например, ингибитор C1 у доношенных новорожденных составляет 62% от взрослого уровня и остается низким в течение 6 мес., в отличие от C2 и C4, которые достигают уровней взрослого в течение 1–6 мес. [27]. Кроме того, у новорожденных наблюдался глубокий дефицит ингибитора C9, уровень которого составляет примерно 50% уровня взрослых, что связано с недостаточной опсонизацией и уничтожением бактерий,

и увеличивает риск развития тяжелых инвазивных бактериальных инфекций [38, 44]. Новорожденные с ранним повышенным соотношением воспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови во время сепсиса имеют повышенный риск развития ДВС-синдрома [22]. Микротромбы образуются в основном нейтрофилами и тромбоцитами и способствуют развитию полиорганной дисфункции [45]. Одновременно, низкое содержание витаминов К-зависимых факторов свертывания предрасполагает к развитию кровотечений [29].

При септическом шоке основным медиатором является оксид азота (NO), выступающий в качестве вазодилатора, он также оказывает отрицательное инотропное действие на сердце, повышает проницаемость сосудов, ингибирует клеточное дыхание, в результате приводя к снижению снабжения тканей кислородом [34]. Липополисахариды и медиаторы воспаления вызывают повреждение эндотелия, что впоследствии ведет к выходу белков и жидкости через сосудистую стенку в интерстициальное пространство, а в дальнейшем — к гиповолемии, гипоальбуминемии и отеку тканей [23, 34, 46, 47].

В развитии септического шока играет роль повреждение нескольких систем, приводящее к острому повреждению почек, острому повреждению печени, дисфункции миокарда, острому повреждению легких и/или острому респираторному дистресс-синдрому. В результате, при превышении адаптационных возможностей организма, эти повреждения приводят к развитию полиорганной дисфункции, ключевым моментом возникновения которой является повреждение эндотелия органов-мишеней и развитие гипоксии тканей [34, 45].

Неонатальный септический шок часто сопровождается нарушением нормального перехода от внутриутробного к постнатальному кровообращению. Ацидоз и гипоксия способствуют повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что, в свою очередь, способствует персистированию открытого артериального протока, стойкой легочной гипертензии и сохранению фетальной циркуляции у новорожденных [48].

Разнообразие патогенетических механизмов подчеркивает важность внедрения в практику персонализированного подхода в терапии сепсиса и септического шока.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

В настоящее время отсутствуют единые определения и критерии неонатального сепсиса и септического шока, что затрудняет стандартизацию международных данных [4, 22]. Дополнительную сложность представляет гетерогенность этого состояния, обусловленная различиями в гестационном возрасте новорожденных, сроках возникновения и источниках инфекции.

У новорожденных ранние симптомы могут быть скрытыми и проявляться такими признаками, как медленное сосание, гипотония, снижение активности, раздражительность, короткие периоды апноэ и легкая гипоксемия [22, 49]. Наличие гипотензии свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей организма, но не требуется для диагностики септического шока у детей [50].

При прогрессировании критического состояния происходит нарастание сердечной и дыхательной недостаточности. В условиях метаболического ацидоза снижаются сократительная способность миокарда и чувствительность его к действию катехоламинов. Усугубляется нарушение тканевой перфузии. Повреждение стенки сосудов приводит к запуску коагуляционного каскада, повышению риска кровоточивости. Отмечается олигурия вплоть до анурии. Если лечение неадекватно или не начато, прогрессирование шока приводит к развитию полиорганной дисфункции, или стадии необратимого шока, при котором происходит безвозвратное повреждение клеток и их гибель. Формируются «шоковые» органы [49, 51].

В некоторых источниках шок также делят на холодный и теплый в зависимости от наличия признаков вазоконстрикции или вазодилатации соответственно [22, 52]. Однако попытки разделить шок на теплый и холодный приводят к ошибкам — у 66% детей, у которых был диагностирован «холодный шок», при инвазивном мониторинге выявляли вазодилатацию. Невозможно достоверно клинически классифицировать шок на холодный и теплый [52].

Клинические симптомы неонатального сепсиса разнообразны и в основном зависят от гестационного возраста и тяжести инфекции [26]. Эти симптомы малозаметны и неспецифичны и часто неотличимы от клинических характеристик недоношенных детей во время постнатальной адаптации, что затрудняет клиническую диагностику [53]. Незначительные изменения в респираторном статусе, нестабильность температуры или проблемы с кормлением могут быть первыми признаками опасной для жизни инфекции [54, 55]. Изменения со стороны центральной нервной системы могут проявляться выбуханием родничка, пронзительным криком, судорогами. Со стороны пищеварительной системы могут быть непереносимость пищи, рвота, диарея, вздутие живота, кишечная непроходимость, некротизирующий энтероколит. Могут также наблюдаться гепатомегалия, кровотечения, петехии, изменения кожи [56]. Согласно исследованию М.А. Маннан и соавт. [57], у всех новорожденных были признаки тахикардии, у 98,6% из них наблюдалось увеличение времени наполнения капилляров. Около 75% имели признаки холодной периферии, за которыми следовал низкий пульс и пятнистая кожа. Гипотензия наблюдалась в 38,9% случаев. Учитывая неспецифичность клинической картины неонатального сепсиса, у всех новорожденных необходимо подозревать неонатальный сепсис до тех пор, пока не будет доказано обратное [26].

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ И КРИТЕРИИ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СЕПСИСА

В 2005 г. состоялась Международная конференция по педиатрическому сепсису (International pediatric sepsis consensus conference, IPSCC), на которой были предложены скорректированные по возрасту определения сепсиса и его стадий в педиатрии, а также предложены критерии сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока [58]. В 2016 г. Третья международная консенсусная конференция по сепсису и септическому шоку (Sepsis-3) пересмотрела критерии сепсиса и септического шока, однако эти критерии разработаны на основе взрослых пациентов и не применимы к детям [1]. Тогда же были определены некоторые параметры оценки развития органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA). Позже эти новые определения были адаптированы для использования в педиатрической практике — педиатрическая шкала SOFA (pSOFA) [1, 59]. В 2019 г. J.L. Wynn и R.A. Polin предложили систему неонатальной SOFA (nSOFA) для прогнозирования риска смерти у недоношенных новорожденных с сепсисом [60]. Несмотря на то что оценка в баллах шкалы SOFA является надежным инструментом стратификации смертности, для расчета итоговой оценки в баллах по этой шкале требуются лабораторные данные, которые не всегда доступны за пределами отделения интенсивной терапии [46]. Более того, согласно ретроспективному исследованию, проведенному в центре медицинской помощи в Индии, из 216 включенных в исследование детей все соответствовали определениям септического шока по IPSCC, в то время как только 104 соответствовали определениям адаптированного для детей Sepsis-3 для септического шока [61].

Помимо выше упомянутых критериев существуют также критерии Phoenix (Phoenix Sepsis Score) и логистическая система оценки органной дисфункции в педиатрии (Pediatric Logistic Organ Dysfunction, PELOD), которая была модифицирована в шкалу PELOD-2 [62–64]. Критерии Phoenix Sepsis Score направлены на унификацию подходов к диагностике позднего неонатального сепсиса и педиатрического сепсиса, основываясь на учете патофизиологических и клинических особенностей заболевания у пациентов различных возрастных групп, включая новорожденных [63]. Все перечисленные шкалы представлены в табл. 2.

Согласно российскому исследованию, шкалы Phoenix Sepsis Score, pSOFA и PELOD-2 сопоставимы между собой и могут применяться в педиатрической практике [65]. nSOFA требует проведения дополнительных исследований, однако согласно отечественным и зарубежным авторам она показывает большую информативность в прогнозе исхода сепсиса новорожденных, чем pSOFA, а также обеспечивает лучшую оценку тяжести органной дисфункции независимо от ее этиологии [66, 67].

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

Поскольку клинические проявления у новорожденных неспецифические, главную роль в диагностике играют лабораторные и инструментальные исследования. Один из распространенных методов лабораторного исследования, применяемых для диагностики сепсиса и септического шока, — общий анализ крови. Общий анализ крови лучше проводить через 6–12 ч после рождения, поскольку в анализе могут наблюдаться физиологические изменения показателей [2]. Лейкоциты являются наиболее часто используемым параметром для определения наличия инфекции, однако при септическом шоке может быть как лейкоцитоз, так и лейкопения, а у многих пациентов с сепсисом уровень лейкоцитов остается в пределах референсных значений [68]. Общее количество лейкоцитов имеет низкую прогностическую ценность в диагностике неонатального сепсиса, поскольку резервы лейкоцитов в костном мозге у новорожденного относительно меньше по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Изменение количества лейкоцитов в большую или меньшую сторону имеет низкую специфичность для прогнозирования сепсиса [69, 70]. Нормальный уровень нейтрофилов у новорожденных зависит от гестационного и постнатального возраста. В среднем, абсолютное количество нейтрофилов у новорожденных на первых днях жизни изменяется следующим образом: 6–26×10⁹/л сразу после рождения; через 12–24 ч их количество может подняться до 15,5–28×10⁹/л; 5,5–10×10⁹/л — к концу первой недели жизни [71–73]. Используют также отношение незрелых к общему числу нейтрофилов (immature to total neutrophil ratio, I/T): значение I/T выше 0,2 может быть маркером воспалительного процесса или инфекции [71, 72].

Хотя в исследовании С.Р. Hornik и соавт. [74] лейкопения, абсолютная нейтропения и высокое значение I/T были связаны с увеличением вероятности инфекции, ни один из этих показателей не продемонстрировал достаточной чувствительности, позволяющей исключить или подтвердить сепсис. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов может быть использовано как альтернативный прогностически ценный маркер неонатального сепсиса [75, 76]. Значения этого соотношения у новорожденных с сепсисом больше, чем у здоровых новорожденных. Высокое значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) в группе сепсиса обусловлено дисбалансом между ними. Однако общепринятые нормальные значения этого критерия у здоровых новорожденных не установлены, что ограничивает его применение [75, 77]. А. Omran с соавторами получили значения NLR 1,2–4,6 у пациентов с сепсисом и 1,2–2,0 — в контрольной группе; Е. Can и соавторы — 2,72–3,04 и 0,09–0,33; U. Hamiel и соавторы — 0,52–1,8 у здоровых новорожденных в возрасте 7–28 дней и 0,95–2,98 — у детей с серьезной бактериальной инфекцией [77–79].

Таблица 2. Шкалы оценки органной дисфункции и критерии педиатрического сепсиса [58–60, 62–64]

Table 2. Organ dysfunction scoring systems and pediatric sepsis criteria [58–60, 62–64]

Шкалы	Переменные	Возраст	Интерпретация
IPSCC, определение сепсиса и органной дисфункции в педиатрии, 2005 г.	1. Дыхательная система ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , потребность в кислородной поддержке). 2. Мочевыделительная система (креатинин сыворотки крови). 3. Система крови (количество тромбоцитов, МНО). 4. Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление и необходимость вазопрессорной поддержки). 5. Нервная система (уровень сознания по шкале Глазго). 6. Функция печени (уровень билирубина, аланин-аминотрансфераза)	От 1 мес. до 18 лет	1. Сепсис: синдром системной воспалительной реакции в результате подозреваемой или доказанной инфекции. 2. Тяжелый сепсис: сепсис плюс сердечно-сосудистая дисфункция или острый респираторный дистресс-синдром или две или более другие органные дисфункции. 3. Септический шок: сепсис и дисфункция сердечно-сосудистой системы
PELOD-2, 2013 г.	1. Дыхательная система (PaO_2 , PaCO_2 , потребность в кислородной поддержке). 2. Мочевыделительная система (креатинин сыворотки крови). 3. Система крови (количество лейкоцитов, количество тромбоцитов). 4. Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление, уровень лактата). 5. Нервная система (уровень сознания по шкале Глазго, реакция зрачков)	От 1 мес. до 18 лет	С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает.
pSOFA, 2017 г.	1. Дыхательная система ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ или $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$). 2. Мочевыделительная система (креатинин сыворотки крови, количество выделяемой мочи). 3. Система крови (количество тромбоцитов). 4. Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление и необходимость вазопрессорной поддержки). 5. Нервная система (уровень сознания по шкале Глазго). 6. Функция печени (уровень билирубина)	От 1 мес. до 18 лет	1. С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает. 2. Полиорганная дисфункция: ≥ 2 баллов
nSOFA, 2019 г.	1. Дыхательная система ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, потребность в кислородной поддержке). 2. Система крови (количество тромбоцитов). 3. Сердечно-сосудистая система (необходимость вазопрессорной поддержки)	1 мес. и младше	С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает
Phoenix Sepsis Score, 2024 г.	1. Дыхательная система ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$). 2. Система гемостаза (количество тромбоцитов, D-димера, фибриногена, МНО). 3. Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление, необходимость вазопрессорной поддержки, уровень лактата). 4. Нервная система (уровень сознания по шкале Глазго, реакция зрачков)	От 7 дней до 18 лет	1. Сепсис: подозрение на инфекцию и Phoenix Sepsis Score ≥ 2 балла. 2. Септический шок: сепсис с ≥ 1 сердечно-сосудистыми баллами.

Примечание. IPSCC, International Pediatric Sepsis Consensus Conference — международная конференция по педиатрическому сепсису; PELOD-2, Pediatric Logistic Organ Dysfunction — логистическая система оценки органной дисфункции в педиатрии; pSOFA, Pediatric Sequential Organ Failure Assessment — педиатрическая динамическая оценка органной недостаточности; nSOFA, Neonatal Sequential Organ Failure Assessment — неонатальная динамическая оценка органной недостаточности; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — индекс оксигенации; PaCO_2 — парциальное давление CO_2 в крови; МНО — международное нормализованное отношение; PaO_2 — парциальное давление кислорода; $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ — соотношение насыщения кислородом к фракции вдыхаемого кислорода.

Note. IPSCC, International Pediatric Sepsis Consensus Conference; PELOD-2, Pediatric Logistic Organ Dysfunction; pSOFA, Pediatric Sequential Organ Failure Assessment; nSOFA, Neonatal Sequential Organ Failure Assessment; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, oxygenation index; PaCO_2 , partial pressure of carbon dioxide in blood; INR, international normalized ratio; PaO_2 , partial pressure of oxygen; $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, ratio of oxygen saturation to inspired oxygen fraction.

В целом, исследования в группах неонатального сепсиса имеют более высокие значения NLR по сравнению со значениями NLR, зарегистрированными у здоровых новорожденных [75].

Наиболее широко изученными биомаркерами у пациентов с подозрением на бактериальный сепсис являются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ). Как СРБ, так и ПКТ в настоящее время широко используют в клинической практике для раннего выявления инфекции и назначения антибиотикотерапии, но имеют ограниченные возможности для дифференциации бактериального сепсиса от других воспалительных состояний [80]. Значение СРБ в первые часы жизни у здоровых доношенных новорожденных зависит от множества факторов. Средние значения СРБ значительно выше через 48 ч после рождения (4,10 мг/л), чем через 24 (2,30 мг/л) и 12 ч (0,80 мг/л). Средние значения СРБ выше у детей, рожденных через естественные родовые пути и экстренным кесаревым сечением, чем у детей, рожденных путем планового кесарева сечения [69, 81]. У недоношенных детей показатели более низкие по сравнению с доношенными детьми. Как и СРБ, у здоровых новорожденных ПКТ спонтанно увеличивается после рождения, достигает пиковых значений примерно в возрасте 24 ч, а затем постепенно снижается к 48–72 ч. В то же время применение ПКТ для диагностики раннего неонатального сепсиса ограничивается влиянием таких факторов, как асфиксия, дистресс плода и гемодинамические нарушения, которые также могут способствовать повышению уровня этого маркера [82]. При оценке СРБ и ПКТ у новорожденных необходимо учитывать их нормальную динамику: игнорирование факторов, потенциально влияющих на значение, может привести к необдуманному назначению антибиотиков новорожденным, у которых произойдет нормализация биомаркеров через 48–72 ч [82, 83].

Другой перспективный маркер для диагностики неонатального сепсиса — пресепсин (sCD14-ST) [82]. Он демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с СРБ и ПКТ. Кроме того, его уровни не зависят от таких факторов, как гестационный возраст, масса тела при рождении, способ родоразрешения и постнатальный возраст, что значительно повышает его диагностическую ценность [84]. Концентрация пресепсина начинает увеличиваться уже в первые 2 ч после начала инфекции, достигая максимума к третьему часу и оставаясь повышенной в течение 4–5 ч [82]. Хотя пресепсин эффективен для диагностики как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, при позднем неонатальном сепсисе наблюдаются более высокие его концентрации [84]. Единые пороговые значения для этого биомаркера на данный момент не установлены. Например, в исследовании T. Abdel Motalib [85] для идентификации раннего неонатального сепсиса пороговым значением является концентрация пресепсина 672 пг/мл, а в исследовании J. Rayan [86] для идентификации позднего неонатального

сепсиса пороговым значением является концентрация пресепсина 722 пг/мл.

CD64 как маркер поверхности нейтрофилов исследовали в неонатологии, где его использовали для выявления сепсиса у недоношенных и доношенных новорожденных [87]. В исследовании R.M. Abd Elkareem и соавт. [88] оценивали роль экспрессии CD64 в идентификации сепсиса у новорожденных. Результат показал, что этот маркер наиболее чувствительный и надежный при раннем прогнозировании неонатального сепсиса, чем СРБ. CD64 снижается в течение суток и предшествует улучшению клинической симптоматики у септических больных в течение последующих 2–3 сут [89]. У детей CD64 демонстрирует очень высокую диагностическую точность, хотя у новорожденных этот показатель показывает наибольшую точность только через 24 ч после предполагаемого начала сепсиса [88, 90]. В целом, и российские, и иностранные исследования демонстрируют высокую диагностическую эффективность этого маркера.

Другой маркер, который используют для диагностики сепсиса и септического шока, — лактат. Повышение уровня лактата более 2 ммоль/л есть и в определении септического шока Sepsis-3 [1]. В связи с неблагоприятными исходами у пациентов с септическим шоком, у которых повышен уровень лактата, оценка этого фактора и других сопутствующих параметров очень важна [91]. Однако молочная кислота имеет меньшую прогностическую ценность в педиатрии [92]. H.F. Scott и соавт. [93] обнаружили, что гиперлактемия у детей связана с большей смертностью, однако не является специфичным признаком. Молочная кислота может быть полезна в определении склонности к развитию органной дисфункции и смертности, однако сама по себе не является ни чувствительной, ни достаточно специфичной и не может быть использована в качестве единственного или скринингового метода [92, 94].

Биомаркеры, также полезные для стратификации риска пациента с тяжелым сепсисом, — это тропонин (тропонин Т и тропонин I), натрийуретические пептиды и миоглобин. Теории повышения уровня тропонина при септическом шоке включают воспаление, повышенное напряжение стенки миокарда при объемной перегрузке, токсичность при приеме лекарств и дисфункцию почек [95]. Определение тропонина может предоставить информацию о состоянии сердца и может быть дополнением к данным, полученным эхокардиографическим путем [96, 97].

Исследования белковых и мРНК-биомаркеров может быть актуально в прогнозировании исходов, но в настоящий момент нет никаких рекомендаций относительно их использования [92]. Однако сейчас существует модель риска биомаркеров детского сепсиса (Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model, PERSEVERE) как валидированного инструмента для оценки изначального риска смертельного исхода среди детей с септическим шоком. Были

определены 12 потенциальных прогностических биомаркеров у тяжелобольных детей с сепсисом, которые позже были сокращены до 5 с самой высокой прогностической способностью: IL-8, С-С хемокиновый лиганд 3 (CCL3), матриксная металлопептидаза 8 (MMP8), белок теплового шока 1B (HSPA1B) и гранзим В [98]. PERSEVERE-II — обновленная версия модели, которая включает абсолютное количество тромбоцитов при поступлении в качестве дополнительного показателя [98, 99]. Позже модель была модифицирована до PERSEVERE-XP, когда добавили митохондриальный белок р53, что позволило более точно предсказать 28-дневную смертность [99]. В российском исследовании подтверждается возможность использования этой модели в качестве специфичного показателя, позволяющего объективизировать постановку диагноза [100].

Бактериологическое исследование крови — это основной метод для выявления бактериемии, идентификации патогена, определения его чувствительности к антибактериальным препаратам и выбора адекватного режима терапии [101]. Идентификация патогена, передающегося через кровь, может иметь значительные клинические последствия для типа и продолжительности антимикробной терапии и является важным механизмом распознавания патогенов со множественной лекарственной устойчивостью. Однако бактериемия встречается не у всех пациентов с сепсисом, а чувствительность и специфичность бактериологического исследования крови в целом низкие, в основном из-за того, что зависят от объема взятой крови, времени забора, любого предшествующего лечения антибиотиками и наличия жизнеспособных микроорганизмов [102]. Программа Surviving Sepsis Campaign по ведению септического шока у детей рекомендует проводить бактериологическое исследование крови перед началом антимикробной терапии в ситуациях, когда это не приводит к существенной задержке назначения антимикробных препаратов [103].

Эхокардиография предоставила фундаментальные данные для раннего распознавания дисфункции миокарда и гиповолемии. Функциональную эхокардиографию, доплерографию и кардиометрию используют для измерений сердечного выброса и ударного объема для определения начальной реанимационной болюсной терапии и оценки реакции на повторные введения жидкости. Эти методы мониторинга могут предоставить физиологические данные для оптимизации лечения септического шока и своевременного назначения необходимой терапии [104]. Спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (Near infrared spectroscopy, NIRS) позволяет непрерывно измерять сатурацию тканей и экстракцию кислорода. Метод неинвазивный, электрод размещают на интересующем органе. Этот электрод содержит излучатель инфракрасного света с определенной длиной волн и рецептор, измеряющий сатурацию. Результат основан на количестве света, поглощенного гемоглобином [104]. NIRS может быть

использован для неинвазивного мониторинга перфузии органов. Комбинация функциональной эхокардиографии и NIRS в сочетании с другими параметрами мониторинга (температура, среднее артериальное давление, SpO₂, наполнение капилляров, диурез), а также лабораторными показателями перфузии тканей, такими как pH, концентрация глюкозы, ионизированный кальций, лактат и дефицит оснований, была бы идеальной для оценки тяжести септического шока и ответа на терапию [105].

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ СЕПСИСА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сепсис развивается по-разному у каждого пациента [10]. Причинами гетерогенности являются возраст пациента, его пол, особенности питания, прием тех или иных лекарственных средств, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний и вредных привычек, генетическая предрасположенность, характер источника инфекции, инфекционного агента, реакции иммунной системы и многие другие факторы [10, 106]. Эта гетерогенность оказывает существенное влияние на результаты клинических исследований и затрудняет своевременную диагностику и лечение пациентов.

В связи с гетерогенностью сепсиса в последнее время все большую распространенность получают попытки его фенотипирования. Разделение сепсиса на фенотипы представляет собой процесс разделения пациентов с сепсисом на подгруппы на основе их клинических признаков, биомаркеров и физиологических параметров. Это необходимо для более точной диагностики, прогнозирования исходов и подбора соответствующей терапии [10]. С.В. Seymour и соавт. [107] определили четыре клинических фенотипа: α-фенотип, характеризующийся минимальной дисфункцией органов и низкой смертностью; β-фенотип, ассоциирующийся с хроническими заболеваниями; γ-фенотип, отличающийся системным воспалением, высокой частотой дыхательной недостаточности и высоким уровнем лактата; δ-фенотип, самый тяжелый, с проявлением шока, полиорганной недостаточности и высокой смертностью. В 2016 г. E.E. Davenport и соавт. [108] определили два фенотипа сепсиса среди взрослых, основанных на экспрессии генов *SRS1* и *SRS2*. Пациенты, у которых была определена экспрессия *SRS1*, имели толерантность к эндотоксинам, подавлению человеческого лейкоцитарного антигена класса II и истощению Т-клеток. Эти пациенты имели более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, у которых был определен *SRS2*. B.P. Scicluna и соавт. [109] выделили четыре фенотипа на основе экспрессии генов среди взрослых с сепсисом, названных *Mars1–4*. Пациенты, отнесенные к фенотипу *Mars1*, имели самый высокий риск смертности, и, как и фенотип *SRS1*, фенотип *Mars1* характеризовался подавлением врожденного и адаптивного иммунитета [108, 109]. Основные исследования, касающиеся

фенотипирования педиатрического сепсиса, приведены в табл. 3.

В педиатрической практике H.R. Wong и соавт. [110] использовали профилирование экспрессии генов для идентификации педиатрических подклассов септического шока. Первоначально были выделены три подкласса, однако в 2015 г. подкласс С был исключен [110, 111].

Фенотип А характеризуется низкой экспрессией генов, связанных с активацией адаптивного иммунитета. Для этого фенотипа характерно более тяжелое течение сепсиса с развитием органной дисфункции, что предрасполагает к худшим исходам и более высокой смертности по сравнению с фенотипом В [111]. Эти различия подчеркивают необходимость персонализированного подхода

Таблица 3. Фенотипирование сепсиса в педиатрической практике [9, 110–117]

Table 3. Sepsis phenotyping in pediatric practice [9, 110–117]

Исследование	Метод	Возраст выборки	Выделенные фенотипы
R.H. Wong и соавт., 2009 [110], 2015 [106, 111]	Профилирование экспрессии всего генома	Дети ≤10 лет	Субклассы А, В и С
J.A. Carcillo и соавт., 2017 [112]	Клинические и лабораторные данные	Дети ≤18 лет	1. Полиорганная недостаточность, ассоциированная с иммунным параличом (IPMOF). 2. Полиорганная недостаточность, ассоциированная с тромбоцитопенией (TAMOF). 3. Полиорганная недостаточность с новой гепатобилиарной дисфункцией (SMOF). Синдром активации макрофагов (MAS).
T.E. Sweeney и соавт., 2018 [113]	Ретроспективный анализ	Взрослые и дети с сепсисом	1. Воспалительный (инфлампатический — активация врожденного иммунитета). 2. Адаптивный (активация адаптивного иммунитета). 3. Коагулопатический (сопровождающийся лабораторными и клиническими признаками коагулопатии)
L.N. Sanchez-Pinto и соавт., 2020 [114]	Ретроспективный анализ pSOFA	Дети ≤21 года	1. Фенотип 1, проявляющийся тяжелой, персистирующей энцефалопатией. 2. Фенотип 2, проявляющийся умеренной, разрешающейся гипоксемией. 3. Фенотип 3, проявляющийся тяжелой, стойкой гипоксемией и шоком. 4. Фенотип 4, проявляющийся умеренной, стойкой тромбоцитопенией и шоком
I. Koutroulis и соавт., 2022 [115]	Клинические признаки	Дети, не являющиеся новорожденными	1. Фенотип критической тяжести, неврологическая дисфункция, почечная дисфункция, тромбоцитопения, тахикардия, тахипноэ и тяжелая гипоксия. 2. Фенотип низкой степени тяжести, лихорадка и повышенный уровень лейкоцитов. 3. Фенотип средней степени тяжести, легкое тахипноэ, изменение лабораторных показателей. 4. Фенотип высокой степени тяжести, явная дисфункция печени с гипоксией
Y. Qin и соавт., 2022 [116]	Клинические и лабораторные данные. Машинное обучение	Дети ≤18 лет	1. PedSep-A, B, C и D
M.R. Atreya и соавт., 2024 [117]	Анализ клинических, лабораторных данных и данных биомаркеров. Машинное обучение	Дети ≤18 лет	1. Воспалительный. 2. Невоспалительный
J. Sankar и соавт., 2024 [9]	Клинические и лабораторные данные	Дети от 2 мес. до 17 лет	1. Полиорганная недостаточность, ассоциированная с тромбоцитопенией (TAMOF). 2. Полиорганная недостаточность без тромбоцитопении (MOF). 3. Последовательная полиорганная недостаточность (SMOF). 4. Сепсис без полиорганной недостаточности (NoMOF)

к лечению сепсиса, а также показывают значимость генетических маркеров в стратификации пациентов и подборе индивидуальной терапии.

В исследовании J. Carcillo и соавт. [112] было выделено три основных фенотипа: IPMOF, характеризующийся пониженной функцией иммунной системы вследствие нарушения ее активации; TAMOF, ассоциированный с тромботическими нарушениями в микроциркуляторном русле; SMOF, связанный с апоптозом и воспалением. Отдельно был выделен MAS как крайнее проявление гипертрофического воспаления. Эти фенотипы были связаны с различной клинической картиной и прогнозом, что подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода в лечении.

В исследовании L.N. Sanchez-Pinto и соавт. [114] были предложены четыре клинических фенотипа педиатрической органной дисфункции. Эти фенотипы основывались на клинических данных, лабораторных маркерах и демографических показателях. Фенотип 1 проявлялся выраженной неврологической дисфункцией, включая выраженную энцефалопатию, судороги и изменение уровня сознания. Он был ассоциирован с худшим прогнозом. Фенотип 2 характеризовался преимущественными нарушениями дыхания: острым респираторным дистресс-синдромом и гипоксемией. Пациентам требовалась респираторная поддержка. Фенотип 3 проявлялся шоком, гипоперфузией и снижением артериального давления. Пациентам была необходима вазопрессорная и инфузионная терапия. Фенотип 4 имел сходство с δ -фенотипом, описанным C.W. Seymour и соавт. [107], в частности, с точки зрения тромбоцитопении, гепатобилиарной дисфункции и шока, а также относительно сохраненной функции легких [114]. Выделенные фенотипы помогают выявить разнообразие клинических проявлений органной дисфункции при сепсисе, а также подчеркивают важность персонализированного подхода в диагностике и лечении детей с сепсисом. Они могут быть использованы для прогнозирования исходов и выбора наиболее подходящей стратегии терапии.

В исследовании T.E. Sweeney и соавт. [113] выделено три фенотипа. Инфламмопатический фенотип характеризуется чрезмерной активацией воспалительных путей и гиперактивностью врожденного иммунитета, что ведет к тяжелому системному воспалению. Адаптивный фенотип связан с более низкой клинической тяжестью и более низким уровнем смертности. Коагулопатический фенотип проявляется нарушением свертывания крови, включая ДВС-синдром, что увеличивает риск развития органной недостаточности.

В исследовании Y. Qin и соавт. [116] были выделены 4 фенотипа: PedSep-A определялся у детей младшего возраста с дыхательной недостаточностью и был сопряжен с низкой летальностью (2%); PedSep-B характеризовался полиорганной недостаточностью и потребностью в интубации со средней летальностью (12%); PedSep-C

сопровождался сердечно-сосудистой недостаточностью, лимфопенией и высоким ферритинином и также был связан со средней летальностью (10%); а PedSep-D отличался полиорганной дисфункцией и высокой летальностью (36%).

У детей с септическим шоком M.R. Atreya и соавт. [117] выделили два фенотипа. Фенотип 1 характеризовался гиперэкспрессией генов, отвечающих за врожденный иммунный ответ, а также более высоким уровнем лактата, сывороточного креатинина, азота мочевины крови и МНО, более низким уровнем тромбоцитов, большим количеством моноцитов CD14 и CD16, T- и NK-клеток, по сравнению с фенотипом 2. Пациенты с фенотипом 1 имели тенденцию к более высоким показателям положительных посевов крови, имели более высокую исходную тяжесть заболевания и значительно худшие клинические исходы.

Исследования, посвященные фенотипированию сепсиса, в настоящее время не охватывают популяцию новорожденных и тем более недоношенных детей. Однако описанные выше примеры демонстрируют значимость фенотипирования как перспективного метода, позволяющего с максимальной точностью оценить риск смертельного исхода, вероятность развития полиорганной недостаточности, а также предсказать ответ на лечебные мероприятия [10, 114]. Исследования показывают, что идентификация фенотипов помогает определить группы пациентов с различной тяжестью заболевания, что, в свою очередь, влияет на выбор оптимальных терапевтических стратегий. Применение фенотипов открывает возможности для применения персонализированной медицины на практике, так как оно учитывает индивидуальные особенности течения сепсиса у каждого пациента. Методы фенотипирования активно изучают как в педиатрической, так и во взрослой практике, поскольку предварительные данные свидетельствуют о значительном потенциале в улучшении исходов пациентов: снижении смертности и повышении эффективности лечения. Кроме того, развитие молекулярных технологий, анализ экспрессии генов и использование искусственного интеллекта для анализа больших массивов данных способствуют более точной идентификации фенотипов [10, 106, 111]. Эти достижения делают фенотипирование перспективным инструментом для оптимизации диагностики и терапии сепсиса на всех уровнях клинической практики.

Несмотря на то что разработаны рекомендации по лечению сепсиса и септического шока у взрослых и детей, их универсальное применение ограничено в связи с разнообразием этиологии, патогенеза и клинической картины в каждом отдельном случае. Фенотипирование пациентов на ранних стадиях может предоставить возможность для персонализированного подхода, стратификации риска и прогнозирования клинического течения заболевания [103, 105, 113].

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

Лечение септического шока включает воздействие на несколько систем организма. Детей с шоком, проявляющимся в неспособности приблизиться к нормальным жизненным показателям для возраста и недостаточной перфузией, необходимо рассматривать как подверженных высокому риску ухудшения состояния, с обязательной вентиляционной поддержкой [105]. У новорожденных с сепсисом часто наблюдается апноэ или тяжелый респираторный дистресс и может потребоваться интубация [103]. J. Sankar и соавт. [9] наблюдали повышенную потребность в искусственной вентиляции легких, инотропной поддержке, большую продолжительность искусственной вентиляции легких и увеличение времени пребывания в стационаре у фенотипов с полиорганной дисфункцией — TAMOF, MOF и SMOF [9].

Пациентам с шоком необходима гемодинамическая поддержка. У детей рекомендуемым начальным шагом является введение кристаллоида. Объем следует использовать разумно, особенно у недоношенных. Не существует исследований для новорожденных, которые позволили бы сделать какие-либо выводы о средстве, количестве и скорости введения объема в условиях неонатального сепсиса [118]. Вазоактивные препараты целесообразно назначать, если, несмотря на инфузионную терапию, у пациента продолжают наблюдаться признаки недостаточной перфузии или развивается перегрузка жидкостью. В настоящее время нет однозначного мнения, какой препарат следует использовать в качестве препарата первой линии у новорожденных. L. Wen и соавт. [119] пришли к выводу, что дофамин и адреналин демонстрируют одинаковую эффективность и безопасность. Однако ряд исследований продемонстрировал увеличение побочных эффектов при использовании дофамина по сравнению с адреналином и норадреналином [120]. В статье E.P. Lee и соавт. [121] отмечается, что дофамин для лечения септического шока у детей следует заменить на адреналин в качестве вазоактивно-инотропного препарата первой линии, поскольку адреналин связан с лучшим прогнозом. Дофамин можно рекомендовать в том случае, если адреналин недоступен. Программа Surviving Sepsis Campaign при септическом шоке у детей рекомендует использовать адреналин или норадреналин [103]. С учетом клинического разделения шока на холодный и теплый, инфузия норадреналина может использоваться в качестве начального вазоактивного препарата у пациентов с теплым шоком, вазодилатацией и низким системным сосудистым сопротивлением [105].

D. Dilli и соавт. [122] формулируют следующие принципы выбора терапии: перед принятием решения о лечении проводить детальную клиническую оценку; поддерживать средний уровень артериального давления выше нормы у недоношенных детей с очень низкой массой тела

при рождении; при лечении гипотензии первым вариантом должен быть дофамин с начальной дозой 5 мкг/кг×мин, а при необходимости дозу увеличивать до максимальной 15–20 мкг/кг×мин в соответствии с гемодинамическими реакциями; добавление добутамина (5–20 мкг/кг×мин) к лечению может быть полезным при гипотензии, которая резистентна к увеличению объема инфузии и введению дофамина; следует учитывать надпочечниковую недостаточность при гипотензии, резистентной к высоким дозам инотропных препаратов, измерять уровень кортизола в сыворотке крови и рассмотреть возможность введения гидрокортизона.

В настоящее время недостаточно исследований, подтверждающих или опровергающих пользу введения кортикостероидов при детском септическом шоке или другой дисфункции органов, связанной с сепсисом. Гидрокортизон улучшает гемодинамику во время шока, но не улучшает выживаемость [123]. В исследовании H.A. Alkhalaf и соавт. [124], в которое было включено 182 пациента от 0 до 14 лет, не было обнаружено связи между приемом кортикостероидов и смертностью, однако пациенты, получавшие кортикостероиды, имели меньший риск длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, чем те, кто их не получал. H.R. Wong и соавторы выделили фенотип А, который был связан с подавлением экспрессии генов, отвечающих за адаптивный иммунитет. Использование дополнительных кортикостероидов в этой группе пациентов было связано с четырехкратным увеличением смертности, что помогло определить, какие дети получают пользу от дополнительных кортикостероидов, а какие нет [110, 111, 125].

Если оксигенация или перфузия тканей остаются серьезно нарушенными, несмотря на оптимальное лечение, следует рассмотреть возможность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у новорожденных весом более 2 кг без таких противопоказаний, как наличие острого кровотечения или высокий риск его возникновения. ЭКМО назначают, когда возникает стойкий шок с гипотензией и прогрессирующей дисфункцией органов, несмотря на предыдущее лечение. Перед вводом ЭКМО всем пациентам проводится функциональная эхокардиография [126]. L.N. Sanchez-Pinto и соавт. [114] отметили, что фенотип, проявляющийся стойкой гипоксемией и шоком, значительно увеличивал потребность в искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержке, заместительной почечной терапии, ЭКО и увеличивал продолжительность пребывания в стационаре.

Эмпирическая антибиотикотерапия — единственный доказанный эффективный медикаментозный метод лечения септического шока, направленный непосредственно на его причину. Она должна быть начата как можно скорее в течение 1 ч после распознавания [16, 22, 105]. Назначаются антибиотики широкого спектра действия. У новорожденных эмпирическая антимикробная терапия включает бета-лактамный антибиотик (ампициллин) и аминогликозид (обычно гентамицин) при раннем

сепсисе и полусинтетический пенициллин (оксациллин или нафциллин) в сочетании с аминогликозидом при позднем [22, 127]. Альтернативные протоколы включают использование цефалоспоринов третьего поколения (чаще при подозрении на менингит) и гликопептида для лечения сепсиса с подозрением на повышенную резистентность среди наиболее распространенных патогенов, таких как коагулазоотрицательные стафилококки. После идентификации патогенов и определения их чувствительности к антибиотикам рекомендуется коррекция эмпирической антимикробной терапии [128].

Иммуномодуляторы не показали однозначных результатов у новорожденных [125]. Это может быть связано с тем, что в исследованиях пациентов с сепсисом были обнаружены как гипер-, так и гиповоспалительные фенотипы [108, 109, 112, 129]. Например, J.A. Carcillo и соавт. [112] у детей с синдромом иммунного паралича наблюдали истощение лимфоидных органов и снижение как врожденного, так и адаптивного иммунитета, что было связано с длительным персистированием инфекции, снижением реакции на эндотоксин и сопровождалось повышением IL-6 и IL-10. В таких случаях использование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) может восстанавливать ответ моноцитов на эндотоксин и снижать уровень цитокинов [112, 129]. В ретроспективном когортном исследовании 2024 г. применение GM-CSF показало эффективность у детей с септическим шоком, особенно при высокой концентрации лактата и низкой эритроцитов и тромбоцитов [130]. У детей с полиорганной недостаточностью, ассоциированной с тромбоцитопенией, наоборот, наблюдалось гиперовоспаление, которое было связано с чрезмерной активацией системы комплемента. У таких детей имеет место применение плазмафереза [112, 131, 132]. T.C. Nguyen и соавт. [133] в своем исследовании пришли к выводу, что плазмаферез связан с разрешением дисфункции органов у детей с полиорганной недостаточностью, ассоциированной с тромбоцитопенией.

Критериями эффективности интенсивной терапии являются: время наполнения капилляров менее 2 с, нормализация пульса без разницы между периферическим и центральным, теплые конечности, диурез более 1 мл/кг×ч, нормальное психическое состояние, нормальное артериальное давление в соответствии с возрастом, нормальные концентрации глюкозы и кальция, снижение лактата, SaO₂ более 95% [33, 103].

ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА

Без эффективного лечения шок может быстро перейти в необратимую стадию, приводящую к органной недостаточности и, в конечном итоге, к смерти. В исследовании M.A. Mappan и соавт. [57] почти 70% новорожденных

выздоровели от септического шока в течение 72 ч после лечения. К факторам, повышающим риск неблагоприятного исхода, относятся мужской пол, положительный результат бактериологического исследования крови, использование аппарата искусственной вентиляции легких и ДВС-синдром [134]. Согласно исследованию J.C. Niyoyita и соавт. [135], риск развития сепсиса выше при постнатальном возрасте ≤3 лет и в возрасте гестации <37 нед. [135].

Пол новорожденного был в значительной степени связан с неонатальным сепсисом. Риск неонатального сепсиса у новорожденных мужского пола в три раза выше, чем у новорожденных женского пола [134]. Однако, несмотря на меньшую частоту сепсиса, новорожденные женского пола с шоком имеют более высокий риск смертельного исхода [136]. Такие факторы, как недоношенность, низкая масса тела при рождении, низкие баллы по шкале Апгар и использование антибиотиков матерью во время беременности увеличивают вероятность развития сепсиса [137].

Исход септического шока у новорожденных в основном определяется весом в начале сепсиса и типом инициирующего организма: наиболее уязвимы недоношенные дети, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении; наличие граммотрицательных инфекций предрасполагает к высокому уровню смертности [14, 19]. Помимо этого, на исход влияет то, к какому фенотипу относится пациент. Например, дети с фенотипом TAMOF имеют более высокую смертность по сравнению с детьми с MOF без тромбоцитопении и NoMOF [10, 138]. Следует подчеркнуть, что указанные фенотипы также не распространяются на популяцию новорожденных.

Осложнениями сепсиса у недоношенных детей могут быть поражения нервной системы, развитие дефицита слуха и зрения, церебрального паралича и нарушения психомоторного и умственного развития. Большому риску подвержены новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении [23, 139]. У новорожденных, которым вводились аминогликозиды, может развиться ототоксичность и нефротоксичность [2]. Помимо возможных осложнений, необходимо помнить о возможных недостатках диагностики и лечения. Хотя современные рекомендации по антибиотикотерапии способствуют выздоровлению большинства пациентов, остаются проблемы, связанные с растущей устойчивостью к антибиотикам, задержками в диагностике и случаями с небактериальной природой или резистентностью к терапии [140]. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения альтернативных методов лечения и их эффективности [2, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа существующих научных исследований можно сделать вывод, что проблема неонатального сепсиса актуальна, недостаточно исследована и требует дальнейшего изучения. Существующие рекомендации не являются универсальными, что подтверждает

необходимость разработки новых принципов ведения сепсиса, применения новых методов диагностики и лечения, а также разработки персонализированного подхода. Внедрение критериев Phoenix Sepsis Score, разработанных для педиатрического сепсиса, требует признания идентичности позднего неонатального сепсиса и педиатрического сепсиса, что в перспективе может привести к пересмотру концепции неонатального сепсиса, при котором это понятие будет ограничено первыми 7 днями жизни ребенка. Фенотипирование может иметь значительные клинические последствия как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения использования ресурсов отделения интенсивной терапии. Возможные направления будущих исследований — это разработка новых биомаркеров для раннего определения фенотипов, изучение персонализированной терапии, ориентированной на тот или иной фенотип, использование алгоритмов для автоматической классификации на основе данных пациентов, исследование генетических факторов, влияющих на формирование фенотипов, оценка эффективности таргетной терапии. Эти направления имеют потенциал значительно улучшить прогнозы и снизить смертность от сепсиса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Э.О. Смолкина — подбор и обработка литературы, написание текста; А.У. Лекманов — разработка дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста. Авторы

одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. E.O. Smolkina, selection and processing of literature, writing the text; A.U. Lekmanov, development of the research design, data analysis, text editing. The authors have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the accuracy and integrity of any part of it are properly considered and addressed.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 EDN: EYVMIC
2. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 29, 2022.
3. Aneja RK, Varughese-Aneja R, Vetterly CG, Carcillo JA. Antibiotic therapy in neonatal and pediatric septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13(5):433–441. doi: 10.1007/s11908-011-0197-5 EDN: FXSUXV
4. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res*. 2020;88(1):2–4. doi: 10.1038/s41390-020-0850-5 EDN: JRYVFT
5. Liu AC, Zhao J, Lin J, et al. Sepsis in the era of data-driven medicine: personalizing risks, diagnoses, treatments and prognoses. *Brief Bioinform*. 2020;21(4):1182–1195. doi: 10.1093/bib/bbz059
6. Zhao H, Kennedy JN, Wang S, et al. Revising host phenotypes of sepsis using microbiology. *Front Med*. 2021;8:775511. doi: 10.3389/fmed.2021.775511 EDN: ZRNYSL
7. Li H, Markal A, Balch JA, et al. Methods for phenotyping adult patients in sepsis and septic shock: a scoping review. *Crit Care Explor*. 2022;4(4):e0672. doi: 10.1097/CCE.0000000000000672 EDN: CRDSMF
8. Atreya MR, Wong HR. Precision medicine in pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(3):322–327. doi: 10.1097/MOP.0000000000000753
9. Sankar J, Agarwal S, Goyal A, Kabra SK, Lodha R. Pediatric sepsis phenotypes and outcome: 5-year retrospective cohort study in a single center in India (2017–2022). *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(4):e186–e192. doi: 10.1097/PCC.0000000000003449 EDN: DUHCFN
10. Papatjanakos G, Andrianopoulos I, Xenikakis M, et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill patients. *Microorganisms*. 2023;11(9):2165. doi: 10.3390/microorganisms11092165 EDN: QOUZNU
11. Ng S, Strunk T, Jiang P, et al. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci*. 2018;5:70. doi: 10.3389/fmolb.2018.00070
12. Bhavani SV, Coopersmith CM, Ziegler EJ, et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327–335. doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC
13. Zhu JL, Tang WM, Li YX, et al. Influence of systolic blood pressure trajectory on in-hospital mortality in patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):90. doi: 10.1186/s12879-023-08054-w EDN: DWOUUU
14. Liu B, Zhou Q, Chen Y, et al. Clinical phenotypes of sepsis: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2024;16(7):4772–4779. doi: 10.21037/jtd-24-114 EDN: BUDQYD

15. WHO. *Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.
16. Liu J, Wang HF, Zhang LM, et al. Predictive value of laboratory indicators for in-hospital death in children with community-onset sepsis: a prospective observational study of 266 patients. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8(1):e002329. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002329 EDN: JJAUCO
17. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, et al. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(2):186–191. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816689a8
18. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC
19. Hon KL, Leung KKY, Oberender F, et al. Paediatrics: how to manage septic shock. *Drugs Context*. 2021;10:2021-1-5. doi: 10.7573/dic.2021-1-5
20. Geleta D, Abebe E, Negash S, et al. Phenotypic bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles in neonatal sepsis at Jimma Medical Center, Ethiopia: insights from a prospective study. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310376. doi: 10.1371/journal.pone.0310376 EDN: OZHBQE
21. Russo C, Peluso L, Silvestri L, et al. The etiology of bloodstream infections at an Italian pediatric tertiary care hospital: a 17-year-long series. *Pathogens*. 2024;13(8):675. doi: 10.3390/pathogens13080675 EDN: GBGRAB
22. Spaggiari V, Passini E, Crestani S, et al. Neonatal septic shock, a focus on first line interventions. *Acta Biomed*. 2022;93(3):e2022141. doi: 10.23750/abm.v93i3.12577
23. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439–479. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.002
24. Conti MG, Angelidou A, Diray-Arce J, et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2020;87(2):399–405. doi: 10.1038/s41390-019-0647-6 EDN: GHTEDR
25. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of pathogenic sepsis etiologies and patient profiles: a novel approach to triage and treatment. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636118825081. doi: 10.1177/1178636118825081
26. Georges Pius KM, Aurore Albane E, Marie-Paul B, et al. Neonatal sepsis: highlights and controversies. *J Pediatr Neonatal*. 2022;4(1):1–5.
27. Bikhet M, Morsi M, Hara H, et al. The immune system in infants: relevance to xenotransplantation. *Pediatr Transplant*. 2020;24(7):e13795. doi: 10.1111/petr.13795 EDN: AKENRC
28. Puchwein-Schwepecke A, Artmann S, Rajwicz L, et al. Effect of gestational age and postnatal age on the endothelial glycocalyx in neonates. *Sci Rep*. 2021;11(1):3133. doi: 10.1038/s41598-021-81847-8 EDN: EFBGUC
29. Wheeler DS, Wong HR, Zingarelli B. Pediatric sepsis — part I: "Children are not small adults!". *Open Inflam J*. 2011;4:4–15. doi: 10.2174/1875041901104010004
30. Rawat S, Neeraj K, Preeti K, Prashant M. A review on type, etiological factors, definition, clinical features, diagnosis, management and prevention of neonatal sepsis. *J Sci Innov Res*. 2013;2(4):802–813.
31. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(2):142–158. doi: 10.14744/SEMB.2020.00236 EDN: UHHVRQ
32. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of neonatal sepsis. *Fetal Neonatal Physiol*. 2017:1536–1552.e10. doi: 10.1016/B978-0-323-35214-7.00152-9
33. Gorecki G, Cochior D, Moldovan C, Rusu E. Molecular mechanisms in septic shock (review). *Exp Ther Med*. 2021;22:1161. doi: 10.3892/etm.2021.10595 EDN: BUGRJS
34. Anggraini D, Hasni D, Amelia R. Pathogenesis of sepsis. *Sci J*. 2022;1(4):332–339. doi: 10.56260/sciena.v1i4.63 EDN: SGZSDX
35. Cornell TT, Wynn J, Shanley TP. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis. *Pediatrics*. 2010;125(6):1248–1258. doi: 10.1542/peds.2009-3274 EDN: MYDEWJ
36. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *J Immunol Res*. 2012:985646. doi: 10.1155/2012/985646
37. van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev*. 2011;87(2):67–72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003
38. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin*. 2013;60(2):367–389. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
39. Lever A, Mackenzil. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007;335(7625):879–883. doi: 10.1136/bmj.39346.495880.AE
40. Keskey R, Cone JT, DeFazio JR, Alverdy JC. The use of fecal microbiota transplant in sepsis. *Transl Res*. 2020;226:12–25. doi: 10.1016/j.trsl.2020.07.002 EDN: ENXZOX
41. Belderbos ME, Levy O, Stalpers F, et al. Neonatal plasma polarizes TLR4-mediated cytokine responses towards low IL-12p70 and high IL-10 production via distinct factors. *PLoS One*. 2012;7:e33419. doi: 10.1371/journal.pone.0033419
42. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:379–390. doi: 10.1038/nri2075
43. Guilmot A, Hermann E, Braud VM, et al. Natural killer cell responses to infections in early life. *J Innate Immun*. 2011;3(3):280–288. doi: 10.1159/000323934
44. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of the neonatal immune system. *Front Pediatr*. 2020;8:5. doi: 10.3389/fped.2020.00005 EDN: PAHBFM
45. Iba T, Umemura Y, Wada H, Levy JH. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Arch Med Res*. 2021;52(8):788–797. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.003 EDN: YSOTBZ
46. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock — basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin*. 2020;104(4):573–585. doi: 10.1016/j.mcna.2020.02.011 EDN: SCDQAK
47. Ilina YYu, Fot EV, Kuzkov VV, Kirov MYu. Sepsis-induced damage to endothelial glycocalyx (literature review). *Annals of Critical Care*. 2019;(2):32–39. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39 EDN: ZEURRJ
48. Aneja RK, Carcillo JA. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(10):986–992. EDN: PMIKSV
49. Kryuchko DS, Karpova AL, Prutkin ME, et al. Collapse of newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2013;2(2):67–79. EDN: RXQVHP
50. Nyenga AM, Mukuku O, Wembonyama SO. Neonatal sepsis: a review of the literature. *Theory Clin Pract Pediatr*. 2021;3(1):94–101. doi: 10.25082/TCPP.2021.01.006 EDN: IUXXDLA
51. Gomanova LI, Fokina MA. Topical issues of clinical symptoms and diagnostics of septic shock. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(2):239–252. doi: 10.15789/2220-7619-TIO-1811 EDN: VFMEPD

52. Lekmanov AU, Mironov PI. Pediatric sepsis — time to reach agreement. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):131–137. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137 EDN: XVXJFX
53. Parra-Llorca A, Pinilla-Gonzalez A, Torrejon-Rodriguez L, et al. Effects of sepsis on immune response, microbiome and oxidative metabolism in preterm infants. *Children (Basel)*. 2023;10(3):602. doi: 10.3390/children10030602 EDN: TMXYVQ
54. Moyo GPK, Sobguemezing D, Adjifack HT. Neonatal emergencies in full-term infants: a seasonal description in a pediatric referral hospital of Yaoundé, Cameroon. *Asian J Psychiatry*. 2020;6(2):87–90.
55. Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2007;61(2):222–227. doi: 10.1203/01.pdr.0000252438.65759.af
56. Kale A, Jay Bhaye D, Bonde V. Neonatal sepsis: an update. *Iran J Neonatol*. 2014;4(4):39–51. doi: 10.22038/IJN.2013.2012
57. Mannan MA, Jahan MA, Hossain MA, et al. Septic shock in neonate: clinical profile and its outcome. *J Pediatr Perinatol Child Health*. 2022;6:177–187. doi: 10.26502/jppch.74050100 EDN: XPGOLY
58. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. 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.00000149131.72248.E6
59. 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
60. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020;88(1):85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2
61. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, et al. Comparison of international pediatric sepsis consensus conference versus sepsis-3 definitions for children presenting with septic shock to a tertiary care center in India: a retrospective study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(3):e122–e129. doi: 10.1097/PCC.0000000000001864
62. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024;331(8):665–674. doi: 10.1001/jama.2024.0179 EDN: CAKGAW
63. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al. Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024;331(8):675–686. doi: 10.1001/jama.2024.0196 EDN: BNNNPD
64. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the Pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761–1773. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd
65. Mironov PI, Aleksandrovich YS, Trembach AV, et al. Comparative assessment of the predictive ability of organ dysfunction scales PSOFa, PELOD 2 and phoenix sepsis score in pediatric sepsis: retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2024;(3):152–160. doi: 10.21320/1818-474X-2024-3-152-160 EDN: DEQGHQ
66. Mironov PI, Lekmanov AU. Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(2):56–61. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61
67. Berka I, Korček P, Janota J, et al. Neonatal sequential organ failure assessment (nSOFA) score within 72 hours after birth reliably predicts mortality and serious morbidity in very preterm infants. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1342. doi: 10.3390/diagnostics12061342 EDN: XPUYNK
68. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S16–S21. doi: 10.21037/jtd.2019.12.63
69. Laishram RS, Khuraijam RD. Hematological and biological markers of neonatal sepsis. *Iran J Pathol*. 2013;8:137–146.
70. Gandhi P, Kondekar S. A review of the different haematological parameters and biomarkers used for diagnosis of neonatal sepsis. *EMJ Hematol*. 2019;7(1):85–92. doi: 10.33590/emjhematol/10313792
71. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z EDN: YOEAKN
72. Golding CN, Schaltz-Buchholzer F, Sanca L, et al. Feasibility of manual white blood cell counts as a predictor of neonatal sepsis in a low-resource setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(8):566–574. doi: 10.1093/trstmh/traa023 EDN: BUPTXP
73. Schmutz N, Henry E, Jopling J, et al. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275–281. doi: 10.1038/sj.jp.7211916
74. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):799–802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c
75. Sumitro KR, Utomo MT, Widodo ADW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an alternative marker of neonatal sepsis in developing countries. *Oman Med J*. 2021;36(1):e214. doi: 10.5001/omj.2021.05 EDN: XLHCSW
76. Zhang S, Luan X, Zhang W, Jin Z. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers for early-onset neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(7):821–824. doi: 10.29271/jpcsp.2021.07.821 EDN: ZGMDMO
77. Hamiel U, Bahat H, Kozar E, et al. Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018092. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018092
78. Omran A, Maaroo A, Mohammad MHS, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):82–87. doi: 10.1016/j.jped.2017.03.006
79. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(4):e229–e232. doi: 10.1097/MPH.0000000000001059
80. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704
81. Perrone S, Lotti F, Longini M, et al. C-reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F163–F166. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506 EDN: YEGTNZ
82. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, et al. Biomarkers of neonatal sepsis: where we are and where we are going. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(8):1233. doi: 10.3390/antibiotics12081233 EDN: ZESARC
83. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1646–1659. doi: 10.1080/14767058.2017.1322060 EDN: YGJKPB
84. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1395–1400. doi: 10.1515/cclm-2014-0199

85. Abdel Motalib T. Soluble CD14-subtype [presepsin] and hepcidin as diagnostic and prognostic markers in early onset neonatal sepsis. *Egypt J Med Microbiol.* 2015;24(3):45–52.
86. Rayan J. Presepsin as an early reliable diagnostic and prognostic marker of neonatal sepsis. *Int J Adv Res.* 2016;4(6):1538–1549. doi: 10.21474/IJAR01/1043
87. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(1):71–79. doi: 10.1586/eri.10.154
88. Abd Elkareem RM, Ahmed HM, Meabed MH, et al. Diagnostic value of CD64 in early detection of neonatal sepsis. *Comp Clin Pathol.* 2020;29(3):639–643. doi: 10.1007/s00580-020-03100-4 EDN: NZDYNM
89. Saifullin RF, Sinyavkin DO. Laboratory biomarkers of sepsis. *Epidemiol Infect Dis.* 2019;24(3):146–151. doi: 10.18821/1560-9529-2019-24-3-146-151 EDN: VSZTTS
90. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for sepsis: what is and what might be? *Biomark Insights.* 2015;10(Suppl 4):7–17. doi: 10.4137/BMI.S29519
91. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest.* 2016;149(1):252–261. doi: 10.1378/chest.15-1703
92. Paul R. Recognition, diagnostics, and management of pediatric severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(6):1107–1118. doi: 10.1016/j.pcl.2018.07.012
93. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, et al. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med.* 2012;19(11):1276–1280. doi: 10.1111/acem.12014
94. Zhang J, Yan W, Dong Y, et al. Early identification and diagnosis, pathophysiology, and treatment of sepsis-related acute lung injury: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2024;16(8):5457–5476. doi: 10.21037/jtd-24-1191 EDN: GVUMFH
95. Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2010;15(6):605–611. doi: 10.1007/s10741-010-9176-4 EDN: SWWEAW
96. Kim JS, Kim M, Kim YJ, et al. Troponin testing for assessing sepsis-induced myocardial dysfunction in patients with septic shock. *J Clin Med.* 2019;8(2):239. doi: 10.3390/jcm8020239
97. Ambriz-Alarcón MA, Arroyo-Espinosa DI, Meugniot-García H, et al. Acute myocardial injury assessed by high-sensitivity cardiac troponin I levels in adult patients with early sepsis at a tertiary referral center in Mexico: an exploratory study. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(1):28. doi: 10.3390/jcdd11010028 EDN: NLMSML
98. 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
99. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers: PERSEVERE-XP. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):494–501. doi: 10.1164/rccm.201701-0066OC EDN: YGVSIT
100. Pritulo LF, Akmollaev SD. Modern understanding of the diagnosis of sepsis in children. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2023;26(2):92–100. (In Russ.) doi: 10.29039/2070-8092-2023-26-2-92-100 EDN: BNDEPS
101. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, et al. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front Pediatr.* 2017;5:14. doi: 10.3389/fped.2017.00014
102. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):813–816. doi: 10.1093/cid/ciy584
103. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198 EDN: ZTJXTH
104. Fathi EM, Narchi H, Chedid F. Noninvasive hemodynamic monitoring of septic shock in children. *World J Methodol.* 2018;8(1):1–8. doi: 10.5662/wjm.v8.i1.1
105. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425
106. Wong HR. Personalized medicine, endotypes, and intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1138–1140. doi: 10.1007/s00134-015-3812-3 EDN: JYJQNL
107. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA.* 2019;321(20):2003–2017. doi: 10.1001/jama.2019.5791
108. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):259–271. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1
109. Scicluna BP, Van Vught LA, Zwiderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):816–826. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1
110. Wong HR, Cvijanovich N, Lin R, et al. Identification of pediatric septic shock subclasses based on genome-wide expression profiling. *BMC Med.* 2009;7:34. doi: 10.1186/1741-7015-7-34
111. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):309–315. doi: 10.1164/rccm.201410-1864OC
112. Carcillo JA, Halstead ES, Hall MW, et al. Three hypothetical inflammation pathobiology phenotypes and pediatric sepsis-induced multiple organ failure outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(6):513–523. doi: 10.1097/PCC.0000000000001122 EDN: YGTUUX
113. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med.* 2018;46(6):915–925. doi: 10.1097/CCM.0000000000003084
114. Sanchez-Pinto LN, Stroup EK, Pendergrast T, et al. Derivation and validation of novel phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e209271. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9271 EDN: HPNTOG
115. Koutroulis I, Velez T, Wang T, et al. Pediatric sepsis phenotypes for enhanced therapeutics: An application of clustering to electronic health records. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022;3(1):e12660. doi: 10.1002/emp2.12660 EDN: SGHOTI
116. Qin Y, Kernan KF, Fan Z, et al. Machine learning derivation of four computable 24-h pediatric sepsis phenotypes to facilitate enrollment in early personalized anti-inflammatory clinical trials. *Crit Care.* 2022;26(1):128. doi: 10.1186/s13054-022-03977-3 EDN: VMXVVR

117. Atreya MR, Huang M, Moore AR, et al. Identification and transcriptomic assessment of latent profile pediatric septic shock phenotypes. *Crit Care*. 2024;28(1):246. doi: 10.1186/s13054-024-05020-z EDN: QFOVPM
118. Schwarz CE, Dempsey EM. Management of neonatal hypotension and shock. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101121. doi: 10.1016/j.siny.2020.101121 EDN: PCFBJB
119. Wen L, Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x EDN: KIARZW
120. Miranda M, Nadel S. Pediatric sepsis: a summary of current definitions and management recommendations. *Curr Pediatr Rep*. 2023;11(2):29–39. doi: 10.1007/s40124-023-00286-3 EDN: BELRPM
121. Lee EP, Wu HP, Chan OW, et al. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J*. 2022;45(1):63–73. doi: 10.1016/j.bj.2021.10.004 EDN: OUMXQJ
122. Dilli D, Soylu H, Tekin N. Neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. *Turk Arch Pediatr*. 2018;53(Suppl 1):S65–S75. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01801
123. Altit G, Vigny-Pau M, Barrington K, et al. Corticosteroid therapy in neonatal septic shock-do we prevent death? *Am J Perinatol*. 2018;35(2):146–151. doi: 10.1055/s-0037-1606188
124. Alkhalaf HA, Alhamied NA, Alqahtani AM, et al. The association of corticosteroid therapy with mortality and length of stay among children with septic shock: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2023;15(1):e33267. doi: 10.7759/cureus.33267 EDN: RDQCKZ
125. Wong HR, Sweeney TE, Lindsell CJ. Simplification of a septic shock endotyping strategy for clinical application. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):263–265. doi: 10.1164/rccm.201607-1535LE
126. Solé A, Jordan I, Bobillo S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1191–1200. doi: 10.1007/s00431-018-3174-2 EDN: YPCREM
127. Galletta F, Cucinotta U, Gambadauro A, et al. Recent recommendations of neonatal septic shock: a review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2022;36(1(S1)):107–115. doi: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.202236.1S1.17 EDN: EJKHZP
128. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(5):981–993. doi: 10.1002/emp2.12173 EDN: AGTQEY
129. Silveira RC, Giacomini C, Procianny RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):280–290. doi: 10.1590/S0103-507X2010000300011
130. Yu ZH, Tian GX, Wang YD, et al. The effect of GM-CSF and predictors of treatment outcome in pediatric septic shock patients. *Ital J Pediatr*. 2024. doi: 10.1186/s13052-025-01863-6.
131. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):525–532. doi: 10.1007/s00134-010-2088-x EDN: LKXKBV
132. Sevetoglu E, Yildizdas D, Horoz OO, et al. Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(8):e354–e359. doi: 10.1097/PCC.0000000000000227 EDN: UVZCEH
133. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2878–2887. doi: 10.1097/ccm.0b013e318186aa49 EDN: MEGHWD
134. Agnche Z, Yenus Yeshita H, Abdela Gonete K. Neonatal sepsis and its associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care units in primary hospitals in central Gondar zone, northwest Ethiopia, 2019. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3957–3967. doi: 10.2147/IDR.S276678 EDN: NIVZFM
135. Niyoyita JC, Ndayisenga J, Omolo J, et al. Factors associated with neonatal sepsis among neonates admitted in Kibungo Referral Hospital, Rwanda. *Sci Rep*. 2024;14(1):15961. doi: 10.1038/s41598-024-66818-z EDN: CXDPIQ
136. Saini SS, Shrivastav AK, Kumar J, et al. Predictors of mortality in neonatal shock: a retrospective cohort study. *Shock*. 2022;57(2):199–204. doi: 10.1097/SHK.0000000000001887 EDN: QTPZKD
137. Jatsho J, Nishizawa Y, Pelzom D, Sharma R. Clinical and bacteriological profile of neonatal sepsis: a prospective hospital-based study. *Int J Pediatr*. 2020;2020:1835945. doi: 10.1155/2020/1835945 EDN: MUKKOP
138. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Pediatric sepsis biomarker risk model-II: Redefining the pediatric sepsis biomarker risk model with septic shock phenotype. *Crit Care Med*. 2016;44(11):2010–2017. doi: 10.1097/CCM.0000000000001852
139. Stoll B, Hansen N, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopment and growth impairment among extremely low birth-weight infants with neonatal infections. *JAMA*. 2004;292(19):2357–2650. doi: 10.1001/jama.292.19.2357
140. Raturi A, Chandran S. Neonatal sepsis: Aetiology, pathophysiology, diagnostic advances and management strategies. *Clin Med Insights Pediatr*. 2024;18:11795565241281337. doi: 10.1177/11795565241281337 EDN: MFISJO

ОБ АВТОРАХ

Элина Олеговна Смолкина;

ORCID: 0009-0004-1714-7129; e-mail: elinasmlkn@gmail.com

***Андрей Устинович Лекманов,** д-р мед. наук, профессор;

адрес: Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2;
ORCID: 0000-0003-0798-1625; eLibrary SPIN: 3630-5061;
e-mail: aulek@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Elina O. Smolkina;

ORCID: 0009-0004-1714-7129; e-mail: elinasmlkn@gmail.com

***Andrei U. Lekmanov,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

address: 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia;
ORCID: 0000-0003-0798-1625; eLibrary SPIN: 3630-5061;
e-mail: aulek@rambler.ru