

ЦИТОКИНЫ – МАРКЕРЫ РАННИХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Иванова Н.В.^{1,2}, Арсентьева Н.А.², Шатилло И.М.³, Романюк Ф.П.³

¹ СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Неонатальный период – это время, когда дети особенно уязвимы и подвергаются наибольшему риску летального исхода от инфекций, которые могли бы быть предотвращены при ранней диагностике и надлежащем лечении. Сложности ранней клинической диагностики определяют необходимость поиска маркера, который позволил бы отличить новорожденного с инфекцией от новорожденных с перинатальными симптомами, имитирующими инфекцию. Микробиологическое исследование крови часто чревато ложноотрицательными результатами, при этом доказана низкая чувствительность посевов крови у новорожденных. Молекулярные методы ПЦР обладают умеренной диагностической точностью и не могут заменить бактериологическое исследование крови в качестве эталонного стандарта. То же относится к определению уровней СРБ и ПКТ. Уровень идеального маркера должен быстро повышаться после контакта с патогеном до появления клинических признаков и столь же быстро снижаться после излечения инфекции, обладая высокой чувствительностью и специфичностью. Одними из маркеров начала развития инфекционного процесса служат цитокины, которые первыми синтезируются при распознавании бактерий паттерн-распознающими рецепторами. Их концентрация в плазме крови существенно увеличивается в первые часы после начала противинфекционного иммунного ответа. Поэтому оценка уровней цитокинов при развитии ранних неонатальных инфекций может внести существенный вклад в их диагностику и правильный выбор алгоритма лечения. В обзоре приведены данные по изучению уровней ряда цитокинов у новорожденных с неонатальными инфекциями и сепсисом, продемонстрирована их значимость в диагностике данных состояний. В целом исследования уровней цитокинов у новорожденных очень немногочисленны, и референсные уровни цитокинов для диагностики ранних неонатальных инфекций изучены недостаточно. Семейство цитокинов насчитывает несколько сотен медиаторов, и многие из них имеют важное значение в развитии воспалительной реакции и сепсиса, однако далеко не все они исследованы в плане изменения синтеза при развитии тяжелых инфекций, в т. ч. в неонатальном периоде. Видимо, одновременный анализ уровней нескольких цитокинов и соотношения их синтеза могут дать новые информативные данные для диагностики ранней неонатальной инфекции.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, биомаркеры, иммунодиагностика, новорожденные, ранние неонатальные инфекции

Адрес для переписки:

Иванова Надежда Владимировна
СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17
Святителя Николая Чудотворца»
190121, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Декабристов, 40, лит. А.
Тел.: 8 (921) 333-21-40.
E-mail: 7901895@gmail.com

Address for correspondence:

Nadezhda V. Ivanova
Children's City Hospital No. 17
of St. Nicholas the Wonderworker
40A Dekabristov St
St. Petersburg
190121 Russian Federation
Phone: +7 (921) 333-21-40.
E-mail: 7901895@gmail.com

Образец цитирования:

Н.В. Иванова, Н.А. Арсентьева, И.М. Шатилло, Ф.П. Романюк «Цитокины – маркеры ранних неонатальных инфекций» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 309-320.
doi: 10.15789/1563-0625-СМО-3446

© Иванова Н.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Ivanova, N.A. Arsentieva, I.M. Shatillo, F.P. Romanyuk
“Cytokines – markers of the early neonatal infections”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2026, Vol. 28, no. 2, pp. 309-320.
doi: 10.15789/1563-0625-СМО-3446

© Ivanova N.V. et al., 2026

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-СМО-3446

CYTOKINES – MARKERS OF THE EARLY NEONATAL INFECTIONS

Ivanova N.V.^{a, b}, Arsentieva N.A.^b, Shatillo I.M.^c, Romanyuk F.P.^c

^a Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Neonatal period is the time when children are extremely vulnerable and susceptible to lethal infectious complications that could be prevented due to early diagnostic procedures and adequate therapy. Problems with early clinical diagnostics determine the need for searching a marker which could help to differentiate newborn with infection from the newborn with perinatal symptoms resembling infection. Blood microbiological testing frequently gives false negative results, and newborn blood culture tests have low sensitivity. Molecular methods, especially PCR, have also moderate diagnostic accuracy, and can not replace bacteriological blood testing as a reference standard. The same problems exist with C-reactive protein and procalcitonin determination. Ideal marker's level must quickly rise after contact with pathogen prior to clinical symptoms onset and also quickly decrease after infection healing having high sensitivity and specificity. Cytokines are one of the markers for the infectious process beginning. These molecules are among first to be synthesized after bacterial recognition by pattern-recognition receptors. Their blood plasma concentrations significantly increase during first hours after antiinfectious immune response beginning. That is why cytokines levels determination during neonatal infections may serve as significant tool for early diagnostics and adequate choice for treatment strategy. In this review we tried to summarize existing data on cytokine levels in newborns with neonatal infections and sepsis, and data on its significance in diagnostic approaches. Studies on cytokine levels in newborns are few in number, and reference concentrations are not yet determined. Cytokine family consists of hundreds of molecules, most of them are important mediators of inflammation and sepsis. However not all of them are studied for blood level changes during severe infections in neonatal period. Probably simultaneous studies of several cytokine levels and their synthesis ratio could give new informative data for early neonatal infection diagnostics improvement.

Keywords: cytokines, chemokines, biomarkers, immunodiagnostics, newborn, early neonatal infection

Неонатальный период – это время, когда дети особенно уязвимы и подвергаются наибольшему риску летального исхода от инфекций. Ежегодно в мире умирает 2,3 млн новорожденных, при этом доля сепсиса и других бактериальных инфекций составляет 15% [50]. По данным ВОЗ (2025), 84% случаев смерти новорожденных от инфекций можно было бы предотвратить при ранней диагностике и надлежащем лечении. Клинические признаки ранних неонатальных инфекций, в частности внутриамниотической инфекции плода, часто незаметны и неспецифичны, клиническое течение быстрое и непредсказуемое. Прогрессирование ранней неонатальной инфекции является одной из самых частых причин поступления новорожденных в отделения реанимации и интенсивной терапии. Исключительно важной задачей является диагностика неонатальной инфекции на ранних стадиях развития заболевания. Отсрочка начала антибактериальной терапии у потенциально инфицированного ребенка неприемлема, т. к. решающее значение для снижения летальности имеет своевременное назначение этиотропного лечения. Антибиотикотерапию следует начинать как можно скорее, но обязательно в течение 1 часа после

принятия решения о лечении новорожденного с подозрением на раннюю неонатальную инфекцию [31].

Сложности ранней клинической диагностики определяют необходимость поиска маркера, который позволил бы отличить новорожденного с инфекцией от новорожденных с перинатальными симптомами, имитирующими инфекцию. Использование такого маркера позволило бы неонатологам своевременно выявлять новорожденных с истинной инфекцией и соответствующим образом проводить лечение. Неадекватное, порой чрезмерное применение антибиотиков может приводить к нарушению микробиома новорожденных с долгосрочными последствиями для здоровья, включая диабет, аллергические заболевания, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания [44]. Также следствием нерациональной антибиотикотерапии является рост развития устойчивости к противомикробным препаратам – явления, растущего тревожными темпами во всем мире.

Неонатальные бактериальные инфекции возникают в течение первых 28 дней жизни. Они могут прогрессировать до тяжелых, опасных для жизни состояний, таких как сепсис и менингит.

Неонатальные бактериальные инфекции обычно делятся на 2 группы в зависимости от пути передачи патогена. Инфекции, связанные с вертикальной передачей от матери к новорожденному до или во время родов, обычно проявляются в течение первых 72 часов жизни и называются неонатальными инфекциями с ранним началом или ранними неонатальными инфекциями [33]. Клинические признаки variabelны и неспецифичны (дыхательные расстройства, тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия, вялость, гипервозбудимость, судороги, непереносимость энтерального питания, раннее появление желтухи), часто совпадают с симптомами других неонатальных заболеваний, таких как респираторный дистресс-синдром, врожденные пороки сердца, синдром аспирации мекония, врожденная кишечная непроходимость и метаболические расстройства. Симптомы могут варьироваться от очень слабых в начале заболевания до очень тяжелых в случаях септического шока. Напротив, инфекции, возникающие при горизонтальной передаче бактериального патогена, чаще возникают после 72 часов жизни и обычно называются неонатальными инфекциями с поздним началом [33, 49]. Для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных неонатальные инфекции с поздним началом по сути являются нозокомиальными.

Долгое время считалось, что ранний неонатальный сепсис в основном вызывается вертикальной передачей *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*. Однако исследования последних лет показали увеличение доли *Enterococcus faecium*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. в структуре возбудителей системных неонатальных инфекций, которые проявляются с первого дня жизни [47].

В различных регионах мира показатели заболеваемости и смертности от неонатальных инфекций различаются в зависимости от конкретных факторов, связанных с демографическим составом населения, медицинской инфраструктурой и финансовыми ресурсами [15]. По данным J.F. Samargo и соавт. [6], частота раннего неонатального сепсиса составляет 1-4 случая на 1000 живорождений. Летальность варьируется в зависимости от гестационного возраста новорожденного: от 2% до 3% у доношенных до более чем 20% у недоношенных. Метаанализ, проведенный S.E. Vakhuzen и соавт. [3], показал, что у младенцев, перенесших неонатальный сепсис, повышен риск неблагоприятных последствий, включая детский церебральный паралич, снижение умственного и психомоторного развития и ухудшение зрения. В то время как сепсис в основном анализируется независимо, многие мировые системы изучения здравоохранения, включая исследование глобального бремени болезней

(Global Burden of Disease), часто объединяют неонатальный сепсис и другие неонатальные бактериальные инфекции в одну группу из-за их общей этиологии, совпадающих клинических проявлений и последствий для общественного здравоохранения [21].

Частота встречаемости сепсиса у новорожденных в Российской Федерации в доступной литературе не продемонстрирована, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что неонатальный сепсис не является основным заболеванием, а осложнением других патологических процессов (клинические рекомендации «Сепсис новорожденных», 2025) [2]. В данном контексте ранний неонатальный сепсис является конечной стадией развития других ранних неонатальных инфекций, таких как внутриамниотическая инфекция плода. Особенности кодирования заболевания: код МКБ 10 – Р 39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках»; код МКБ 10 – КМ Р 39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, поражающая новорожденного, не классифицированная в других рубриках».

На фоне течения инфекционного процесса отмечается активация про- и противовоспалительных цитокинов, контроль за синтезом которых в условиях иммунного дисбаланса значительно нарушен, что приводит к вторичному повреждению систем органов и развитию полиорганной дисфункции [38]. Сепсис – это угрожающее жизни состояние, когда ответ организма на инфекцию повреждает собственные ткани и органы. В целом неонатальный сепсис отличается от неонатальной инфекции отклоняющимся от нормы и несбалансированным иммунным ответом новорожденного с наличием органной дисфункции.

Иммунопатогенез раннего неонатального сепсиса

В норме иммунная система призвана защитить организм от патогенов. Однако иммунная система новорожденных изначально незрелая: снижение активности нейтрофилов, снижение концентрации комплемента ослабляют защиту организма от инфекции. Кроме того, у новорожденных при рождении снижено количество иммуноглобулинов, и они не могут сформировать адекватный количественный и качественный иммунный ответ против инфекционных агентов.

В первую очередь на патогены реагирует система врожденного иммунитета путем активации синтеза провоспалительных цитокинов и развития воспалительной реакции. Это особенно важно для новорожденных, т. к. адаптивный иммунный ответ на патогены у них еще окончательно не развит. Стрептококки группы В и кишечная палочка остаются наиболее часто вовлеченными микроорганизмами, известными экспрессией поверхностных факторов вирулентности, кото-

рые способствуют адгезии к слизистым оболочкам, инвазии в эпителиальные и эндотелиальные клетки с последующим проникновением возбудителя в кровоток.

Начало развития врожденной иммунной защиты включает в себя обнаружение специфических микробных молекулярных структур, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) [25, 29]. PAMP – это молекулярные структуры, которые являются консервативными, общими у многих разновидностей патогенных микроорганизмов и необходимы для их жизнедеятельности. Примерами молекулярных паттернов служат липолисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий. Они распознаются иммунной системой организма как чужие, прежде всего при активации врожденного иммунитета через паттерн-распознающие рецепторы (PRRs).

PRRs, обладающие свойством отличать свое от чужого, обладают способностью взаимодействовать с PAMP с целью их прямой нейтрализации или для запуска каскада провоспалительных реакций, в конечном итоге направленных на блокирование жизнедеятельности и удаление патогена из организма. Кроме того, при воспалении из поврежденных клеток высвобождаются молекулы, которые называются молекулярными паттернами опасности, в т. ч. ассоциированными с нарушениями структуры тканей (DAMP) [12]. При ранних неонатальных инфекциях в активации врожденного иммунного ответа центральную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR). TLR-2 распознает пептидогликаны грамположительных бактерий; TLR-4 специфичен к LPS грамотрицательных бактерий. При взаимодействии TLR с PAMP начинается продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, интерферон- γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF), многие хемокины и ряд др. Последующие ответы на DAMP также стимулируют продукцию цитокинов. В результате эффектов цитокинов активируется воспалительная реакция для реализации всех возможных функций противоинфекционной защиты, однако при неконтролируемом избыточном синтезе цитокинов формируется фенотип сепсиса с участием неиммунологических звеньев патогенеза с включением в патологический процесс сердечно-сосудистой и дыхательной системы; гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного звеньев [48]. Если иммунный баланс не будет восстановлен, это провоспалительное состояние может привести к раннему летальному исходу от полиорганной недостаточности.

Традиционный взгляд на иммунопатогенез сепсиса заключается в том, что при его развитии

происходит формирование синдрома системного воспалительного ответа, после которого через некоторое время следует компенсаторный противовоспалительный ответный синдром. Эта парадигма была поставлена под сомнение неудачами многочисленных противовоспалительных стратегий, включая клинические испытания антицитокиновых препаратов, направленных на улучшение исходов сепсиса у взрослых. Новые данные, полученные у взрослых и детей, демонстрируют одновременный провоспалительный и противовоспалительный ответ, интенсивность соотношения которых определяет исход. Практически одновременное увеличение продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (трансформирующего фактора роста β , IL-4, IL-10, IL-11 и IL-13) возникает у новорожденных во время инфекции [27, 40]. Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов выполняет функцию ограничения воспалительного ответа, но предрасполагает к развитию иммуносупрессии. Апоптоз лимфоцитов и других клеток иммунной системы также может быть причиной сепсис-индуцированной иммуносупрессии. Таким образом, основой иммунопатогенеза неонатального сепсиса является системная иммунная дисфункция с постоянным риском развития полиорганной недостаточности.

Диагностические маркеры ранних неонатальных инфекций

Длительное время «золотым стандартом» диагностики сепсиса считали микробиологическое исследование крови. Однако результаты исследования могут быть получены не ранее 3-х суток, что задерживает начало адекватной терапии. Пробы крови для выявления бактериемии получают пункцией периферических вен, минимальный рекомендуемый объем образца должен составлять 1 мл (для надежного выявления бактериемии требуется 2 мл крови), что бывает трудно выполнимым для новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Чувствительность посевов крови может быть снижена из-за проведения антибиотикотерапии у матери в родах, небольших объемов образцов и низкой бактериемии. Бактериологическое исследование крови чревато ложноотрицательными результатами, что делает его малоэффективным при ранней диагностике сепсиса [23]. Доказана низкая чувствительность посевов крови у новорожденных (положительные результаты составляют всего 35-50%) [51]. Следовательно, существующий общепринятый «золотой стандарт» диагностики, основанный на бактериологическом исследовании, не позволяет надежно исключить сепсис. Молекулярные методы, основанные на идентификации бактериальной ДНК/РНК в биологических образцах методом ПЦР, обладают умеренной диагностической точностью и не готовы

заменить бактериологическое исследование крови в качестве эталонного стандарта, но полезны в качестве дополнительных тестов при диагностике неонатального сепсиса [7].

В настоящее время в мире широко используются такие понятия, как «ранний неонатальный сепсис с отрицательным посевом» или «подозрение» на сепсис. Согласно утвержденным клиническим рекомендациям «Сепсис новорожденных» (2025) [2], неонатальный сепсис трактуется как подтвержденное или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункции в первые 28 суток жизни. За последние годы было предпринято несколько попыток найти более надежные альтернативы микробиологическому исследованию крови, но поиск идеального маркера продолжается.

D. Sharma и соавт. [39] были даны характеристики идеального маркера для раннего выявления новорожденных с неонатальным сепсисом. Было установлено, что идеальный маркер должен быстро повышаться после контакта с патогеном до появления клинических признаков и столь же быстро снижаться после излечения инфекции. Он должен обладать высокой чувствительностью (~100%) и специфичностью (> 85%) при диагностике неонатального сепсиса, с высокой отрицательной прогностической ценностью (~100%) и положительной прогностической ценностью (> 85%). Кроме того, он должен содержать достоверную информацию о том, когда начинать и когда прекращать антибактериальную терапию, чтобы снизить чрезмерное использование антибиотиков, сдержать развитие бактериальной резистентности и избежать существенного изменения микробиоты кишечника. Материнские факторы не должны влиять на кинетику маркера. Наконец, методы обнаружения маркеров должны быть простыми в исполнении, сопоставимыми в разных лабораториях, требовать очень небольшого количества биологического материала и быть экономически эффективными.

В настоящее время изучены различные маркеры неонатального сепсиса, но использование каждого из них имеет свои ограничения. Среди классических маркеров оценки ранней неонатальной инфекции обычно используют общий анализ крови [45]. Количество лейкоцитов варьируется в течение первых 12 часов жизни, поэтому серийный подсчет лейкоцитов с интервалом в несколько часов является более информативным. Лейкопения (число лейкоцитов < 5000/мм³) имеет более высокую прогностическую ценность, чем лейкоцитоз (число лейкоцитов > 40 000-50 000/мм³), но нормальное

количество лейкоцитов не исключает сепсис. Абсолютное число нейтрофилов (< 1000/мм³) в возрасте ≥ 6 часов может быть важным признаком с неблагоприятным прогнозом при раннем неонатальном сепсисе. Соотношение незрелых нейтрофилов к общему числу нейтрофилов (I:T) > 0,22 у недоношенных и > 0,27 у доношенных новорожденных является более специфичным и имеет хорошую прогностическую ценность. Однако соотношение I:T может быть повышено у 25-50% неинфицированных младенцев. Тромбоцитопения часто встречается при неонатальном сепсисе, но неспецифична и проявляется как поздний симптом.

Наиболее широко используемым биомаркером сепсиса у новорожденных является С-реактивный белок (СРБ) [16]. По сравнению с другими биомаркерами, СРБ относительно хорошо изучен, широко доступен, исследование быстрое и недорогое. СРБ – это белок острой фазы, вырабатываемый преимущественно гепатоцитами в ответ на действие провоспалительных цитокинов. Пороговым показателем СРБ, который обычно считается «положительным» или повышенным, является концентрация в сыворотке крови > 10 мг/л. Уровень СРБ в сыворотке крови начинает повышаться в течение 6-8 часов и достигает пика через 24-48 часов после начала инфекции [13], поэтому из-за его отсроченного подъема в ответ на инфекцию СРБ имеет неприемлемо низкую чувствительность в течение первых 24 часов для ранней диагностики неонатального сепсиса. При этом показано, что определение СРБ при раннем неонатальном сепсисе не способствует и не препятствует рациональному использованию антибиотиков [22].

Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой полипептид, состоящий из 116 аминокислот, прогормон кальцитонина, в основном вырабатывается моноцитами и гепатоцитами и значительно повышается во время инфекций у новорожденных, детей и взрослых [17]. Повышенные уровни ПКТ в ответ на инфекцию могут быть обнаружены в течение 6 часов после ее начала, достигают пика через 18-24 часа и остаются повышенными до 48 часов (период полураспада ПКТ в периферической крови составляет ~24 часа) [4]. ПКТ классифицируется по времени обнаружения как маркер средней фазы и в условиях ранней неонатальной инфекции, когда забор крови производится вскоре после рождения, чувствительность составляет всего 49%. Для ПКТ характерно физиологическое повышение после рождения, что ограничивает его диагностическую ценность в первые 2-4 дня жизни [30]. Исследования показали, что ПКТ имеет наивысшую отрицательную прогностическую ценность (87-100%) для тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных. Уровни ПКТ также хорошо коррелируют с тяже-

стью заболевания: низкие или неопределяемые уровни эффективно исключают сепсис [10]. Единичные значения определения уровней СРБ и ПКТ после рождения не должны использоваться в качестве руководства для принятия решения о начале или прекращении лечения антибиотиками. Комбинирование определения СРБ и ПКТ, а также динамическое исследование этих маркеров повышают их диагностическую информативность.

Таким образом, в предыдущие десятилетия ведущим в неонатологии являлось использование с диагностической целью классических (гематологических) маркеров. В настоящее время все большее значение в диагностике приобретает использование биомаркеров сепсиса, к которым относятся, кроме СРБ и ПКТ, цитокины и хемокины. На основе имеющихся данных о времени обнаружения маркеры можно разделить на три группы (рис. 1): ранняя фаза (провоспалительные цитокины: IL-6, IL-1ra, IL-8, TNF и др.), средняя фаза (ПКТ) и поздняя фаза (СРБ). Уникальная динамика появления и исчезновения специфических маркеров может быть полезна для возможного мультиплексного анализа с целью выявления случаев неонатальной инфекции независимо от стадии заболевания [19].

Цитокиновый профиль при раннем неонатальном сепсисе

Семейство интерлейкина-1

Семейство IL-1 представляет собой группу цитокинов, которые способствуют межклеточным и внутриклеточным взаимодействиям при воспалении. Семейство IL-1, в большей степени, чем любое другое семейство цитокинов, связано с врожденным иммунитетом. На сегодняшний день описано одиннадцать представителей семейства IL-1, в число которых входят семь провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-18,

IL-33, IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ), два рецепторных антагониста (IL-1ra и IL-36ra) и два противовоспалительных цитокина (IL-37 и IL-38) [18].

Связь между воспалением, опосредованным IL-1 β и неонатальным сепсисом широко описана в литературе. Еще в 1993 году было отмечено повышенное содержание IL-1 β в плазме крови у 10 новорожденных с клиническим сепсисом. С тех пор многие клинические испытания показали роль IL-1 β при неонатальном сепсисе, в том числе увеличение его уровней в пуповинной крови младенцев с ранним началом сепсиса и повышение уровней сывороточного IL-1 β у новорожденных с сепсисом [24]. Проспективное многоцентровое исследование [25], в котором было проведено обследование 21 новорожденного с клиническим сепсисом и 20 новорожденных без инфекции на биомаркеры, включая IL-1ra, IL-6, и СРБ, показало, что уровни IL-1ra и IL-6 увеличивались за 2 дня до постановки диагноза «сепсиса». Оба показателя оказались более эффективными в прогнозировании сепсиса по сравнению с СРБ. Среди других представителей семейства IL-1, IL-33 рассматривается как потенциальный биомаркер для прогнозирования неонатального сепсиса. В когорте из 152 новорожденных с риском раннего сепсиса сывороточный IL-33 был независимым предиктором сепсиса, с высокой предсказательной силой в сочетании с програнулином и ПКТ [52]. В более раннем исследовании также сообщалось об увеличении при неонатальном сепсисе уровня сывороточного IL-33, который снижался на 3-й и 7-й дни лечения антибиотиками [20].

Фактор некроза опухоли (TNF)

Основной биологической функцией является провоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Имеются данные о том, что TNF обнаруживается в плазме одновременно с появлением признаков и симптомов бактериальной инфекции. TNF чаще всего называют «медиатором смерти» из-за того, что именно TNF является основным медиатором септического шока у новорожденных и обширного повреждения тканей [42]. Системное высвобождение TNF может вызывать вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости, приводя к системному отеку, уменьшению объема крови и гипотензии, которая может прогрессировать до шока. Происходит стимуляция адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, образование тромбов в мелких сосудах и потребление белков свертывания крови, что может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Это состояние также может прогрессировать до полиорганной недостаточности и летального исхода у новорожденных с ранним началом заболевания. Исследования R. Pickler и соавт. [34] показали, что

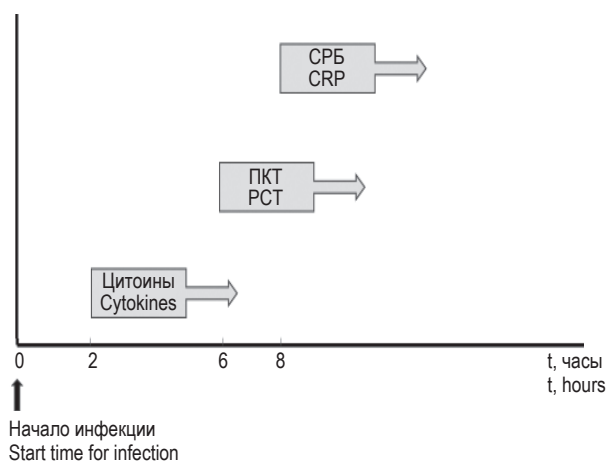


Рисунок 1. Сроки начала синтеза цитокинов, ПКТ и СРБ после начала ранней неонатальной инфекции

Figure 1. Start time for cytokines, procalcitonin and C-reactive protein synthesis after early neonatal infection beginning

высокие уровни TNF, IL-6 и IL-1 ассоциируются с сепсисом у новорожденных.

Предполагается, что TNF может служить маркером для прогнозирования раннего неонатального сепсиса. При использовании в сочетании с IL-6 чувствительность TNF может достигать 98,5% [41]. При бактериальных инфекционных заболеваниях уровни IL-10 и TNF, как правило, повышаются раньше, чем появляются клинические проявления у новорожденного [32]. Это повышение может помочь выявить неонатальную инфекцию на ранней стадии и назначить адекватное лечение. С другой стороны, продемонстрировано, что уровень TNF существенно не различался между больными и здоровыми новорожденными [36]. Расхождения между исследованиями могут быть связаны с тем, что кинетика продукции TNF у новорожденных изучена недостаточно. Кроме того, из-за короткого периода полураспада TNF и взаимодействия с растворимыми рецепторами его обнаружение затруднено. Таким образом, использование TNF как надежного биомаркера неонатального сепсиса требует дальнейшего изучения.

Семейство интерлейкина-6

Основными биологическими функциями IL-6 являются провоспалительное и иммунорегуляторное действие. IL-6 является биомаркером, изученным при ранней неонатальной инфекции больше, чем любой другой интерлейкин. IL-6 является особенно ранним маркером неонатального сепсиса, его продукция начинается в течение 2 часов после начала действия патогена, достигает максимума примерно через 6 часов и, наконец, снижается в течение следующих 24 часов [14].

Уровень IL-6 значительно повышается за 48 часов до начала клинической картины сепсиса. Ретроспективный анализ данных обследования 533 доношенных новорожденных, которые были госпитализированы с подозрением на ранний неонатальный сепсис, показал, что обнаружение повышенных уровней IL-6 может эффективно выявлять заболевания, в том числе ранние неонатальные инфекции и ранний неонатальный сепсис. IL-6 является более ранним маркером для выявления ранней неонатальной инфекции, чем последующее повышение уровня СРБ. Уровень IL-6 постоянно и достоверно повышался до повышения уровня СРБ, что позволило сэкономить время примерно на один день в процессе диагностики ранней неонатальной инфекции [37]. Значения IL-6 $\geq 40,1$ пг/мл были связаны с развитием любого типа неонатального сепсиса, в то время как значения IL-6 $\geq 44,9$ пг/мл были связаны с ранним сепсисом [26]. Наконец, недавние исследования показали, что IL-6 может быть использован для определения этиологии сепсиса. Был продемонстрирован значительно более выраженный воспалительный ответ при грамположительном сепсисе, чем при грамположительном;

при этом пороговый уровень 202 пг/мл для IL-6 дифференцировал грамотрицательный сепсис от грамположительного с чувствительностью 68% и специфичностью 58% [8].

Интерлейкин-27

IL-27 – это гетеродимерный цитокин семейства IL-12, причем некоторые исследователи связывают его и с семейством IL-6. Синтез IL-27 в основном осуществляется антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги, при активации Toll-подобными рецепторами (TLR), особенно TLR4, что связывает его продукцию с инфекционными и аутоиммунными процессами. IL-27 обладает разнонаправленным влиянием на иммунный ответ, индуцирует продукцию IL-10, ограничивая гипервоспаление [1]. IL-27 является регулятором Т-клеток, обладающим в зависимости от условий развития иммунного ответа как провоспалительным, так и противовоспалительным действием. При сравнении индивидуальных значений IL-27 при раннем неонатальном сепсисе у новорожденных с положительным и отрицательным результатом посева крови было установлено, что медианные значения IL-27 были выше у новорожденных с положительным результатом посева крови и варьировались от 0 пг/мл до 220,41 пг/мл, тогда как у новорожденных с отрицательным результатом посева крови они находились в диапазоне от 0 пг/мл до 62,68 пг/мл. Поэтому можно считать, что IL-27 является перспективным биомаркером для ранней диагностики неонатального сепсиса [35].

Семейство интерлейкина-10

IL-10 подавляет синтез провоспалительных цитокинов, в основном оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. У новорожденных во время инфекции практически одновременно с продукцией провоспалительных цитокинов происходит и увеличение уровней противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-10). Повышение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (главным образом IL-10) свидетельствует о сложном нарушении иммунного гомеостаза при неонатальном сепсисе [23]. Количественное измерение IL-10 может помочь неонатологам в прогнозировании тяжести инфекции: при значениях IL-10, превышающих 14 пг/мл, с чувствительностью 77,7% и специфичностью 87,8% можно диагностировать неонатальную инфекцию, с положительным прогностическим значением 73,6% и отрицательным прогностическим значением 90% [5]. В крови недоношенных новорожденных наблюдали повышенную концентрацию IL-10, индуцированную через TLR2 [27]. По мнению авторов, иммуномодуляция, связанная с IL-10 (моноклональные антитела против IL-10, антитела к рецепторам IL-10 или антитела к TLR1/2), может стать перспективным терапевтическим

вариантом в случаях тяжелых неонатальных воспалительных заболеваний.

Ранее было показано, что для диагностики сепсиса имеет значение не только изучение уровня IL-6, но и соотношения IL-6/IL-10, и эти результаты по клинической значимости превосходят измерение СРБ. Среди нескольких исследованных цитокинов показатели уровня IL-6 были наиболее информативными, а соотношение IL-6/IL-10 служило наиболее специфичным предиктором неонатального сепсиса [53]. Однако метаанализ, проведенный J. Liang и соавт. [28], показал, что исследования, посвященные роли цитокинов в диагностике неонатального сепсиса, различались по критериям включения новорожденных, методологии исследования, размеру выборки, диагностическим уровням цитокинов, что затрудняет интерпретацию при сопоставлении изучаемых групп новорожденных с сепсисом. Пороговое значение для IL-6 составляло от 10 пг/мл до 181 пг/мл, для IL-8 – от 54 пг/мл до 900 пг/мл, для IL-10 – от 14 пг/мл до 40 пг/мл. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность цитокинов в выбранных исследованиях различались.

Интерфероны

Основной биологической функцией интерферонов I и III типов является обеспечение противовирусной защиты, тогда как для интерферонов II типа (единственный представитель – IFN γ) главным является иммуномодулирующее действие. IFN γ – растворимый цитокин, секретируемый главным образом Th1-клетками, действие его направлено на стимуляцию клеток врожденного иммунитета, активацию макрофагов, активацию завершенности фагоцитоза, стимуляцию функций цитотоксических CD8⁺T-лимфоцитов и NK-клеток. В дополнение к этим хорошо описанным эффектам IFN γ , недавние исследования выявили ключевую роль этого цитокина в развитии сепсиса и дисфункции органов.

В обзоре, посвященном роли IFN γ в патогенезе сепсиса [43], предпринята попытка связать уровни IFN γ с эндотипами сепсиса. Показано, как чрезмерная провоспалительная реакция с высоким уровнем IFN γ , так и иммуносупрессия с низким уровнем IFN γ связаны с неблагоприятными исходами при сепсисе. Пилотные исследования показали положительное влияние рекомбинантного IFN γ на противодействие иммуносупрессии, связанной с низким уровнем этого цитокина. IFN γ индуцирует синтез макрофагами хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 для привлечения В- и Т-лимфоцитов в очаги инфекции. Было показано, что индукция синтеза CXCL9 (но не CXCL10 и CXCL11), происходящая у подгруппы пациентов с высоким уровнем IFN γ , коррелирует с гиперовоспалительным фенотипом

сепсиса. Авторы сделали вывод, что связь уровнем IFN γ с исходом сепсиса делает этот ключевой регуляторный медиатор иммунитета главным кандидатом для терапевтических вмешательств в рамках «персонализированной медицины» при инфекции и сепсисе, особенно в сочетании с дополнительными биомаркерами, такими как CXCL9.

При исследовании потенциальной роли IFN γ как предиктора сепсиса у недоношенных было проведено обследование 80 недоношенных, из них 21 с сепсисом (3 ребенка с ранним неонатальным сепсисом, 17 с поздним неонатальным сепсисом). Уровни IFN γ и PCT в венозной крови были заметно повышены в группах с сепсисом по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровни IFN γ в венозной крови, а не в плазме пуповинной крови, могут иметь прогностический потенциал в отношении развития сепсиса у недоношенных новорожденных [46].

Хемокины

Хемокины (хемотактические цитокины) – самое большое семейство среди цитокинов. Они регулируют миграцию различных типов лейкоцитов и функциональную активность ряда клеток иммунной системы. Хемокины – это небольшие полипептиды с молекулярной массой от 8 кДа до 12 кДа, имеющие до 80% гомологии в первичной аминокислотной последовательности. Молекулы хемокинов имеют дисульфидные связи между остатками цистеина, которые формируют уникальную пространственную конфигурацию молекул, нужную для проявления биологической активности. Расположение остатков цистеина позволяет разделить хемокины на 4 основные группы: СХС, СС, С и СХЗС, где «С» – цистеин, а «Х» – любой аминокислотный остаток. Данные особенности строения определяют биологическую активность различных хемокинов. СХС-хемокины, к которым относится IL-8, служат хемоаттрактантами в основном для нейтрофильных гранулоцитов, а СС-хемокины действуют на моноциты, лимфоциты и некоторых другие клетки. Экспрессия генов и синтез хемокинов наблюдается при развитии защитных реакций на внедрение патогенов. При этом главной задачей хемокинов является стимуляция миграции и активация различных типов лейкоцитов для обеспечения их участия в развитии врожденного и приобретенного иммунитета. Хемокины синтезируются в основном макрофагами, эндотелиальными и некоторыми другими клетками в очаге воспаления.

Среди СХС-хемокинов, регулирующих миграцию в ткани и функциональную активность самой многочисленной популяции лейкоцитов – нейтрофильных гранулоцитов, наиболее изучен IL-8, получивший в свое время порядко-

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СЕПСИСОМ И НЕОНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

TABLE 1. CYTOKINE LEVELS CHANGES IN NEWBORNS WITH SEPSIS AND NEONATAL INFECTIONS

Цитокины Cytokines	Изменения уровней Level changes	Ссылки References
IL-1 β	↑	[11, 24, 34]
IL-1ra	↑	[25]
IL-33	↑	[20, 52]
IL-6	↑	[8, 11, 14, 26, 27, 34, 47, 52]
IL-10	↑	[5, 11, 27, 28, 32]
IL-17	↑	[11]
IL-27	↑	[35]
TNF	↑	[11, 25, 32, 41, 42]
IFN γ	↑	[46]
MIF	↑	[11]
Хемокины / chemokines: CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL13, CXCL16, CCL2, CCL3, CCL8, CCL20, CCL23, CCL27, CX3CL1	↑	[11]

вый номер медиатора из группы интерлейкинов. Нейтрофильные гранулоциты могут сохранять в гранулах готовый синтезированный IL-8, что позволяет максимально быстро секретировать его после активации клеток. В числе самой многочисленной группы СС-хемокинов интересен CCL8, связывающийся с рецепторами CCR1, CCR2, CCR5 и играющий важную роль в противоинфекционном иммунитете в отношении широкого круга патогенов за счет координации привлечения в очаг инфекции и функциональной активации разных типов клеток, включая Т-лимфоциты, гранулоциты, моноциты, дендритные и НК-клетки. За счет этого происходит быстрое накопление клеток иммунной системы в очаге воспаления и очищение от патогена [9].

При исследовании уровней сывороточных цитокинов и хемокинов у доношенных новорожденных с сепсисом в сравнении со здоровыми детьми показано, что из 40 измеренных медиаторов повышенными оказались IL-6, IL-8, TNF, IL-1 β , MIF, CXCL13, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL16, CCL27, CCL2, CCL8, CCL3, CCL20, CCL23, CX3CL1, при этом уровни IL-17 и CCL20 особенно возрастали при позднем сепсисе [11]. Авторы делают вывод, что уровни ряда цитокинов и хемокинов повышаются в периферической крови при развитии симптомов неонатального сепсиса и, вероятно, они участвуют в иммунопатогенезе и в развитии повреждения тканей при данном состоянии. Результаты изучения уровней цитокинов у новорожденных с сепсисом и неонатальными инфекциями приведены в таблице 1.

В целом исследования уровней цитокинов при раннем и позднем сепсисе новорожденных очень немногочисленны, а референсные уровни цитокинов для диагностики ранних неонатальных инфекций изучены недостаточно. Единичные опубликованные исследования не позволяют найти репрезентативный маркер развития противоинфекционного иммунного ответа и формирования инфекционной патологии [53]. Ключевыми проблемами остаются раннее выявление бактериальной инфекции у новорожденных и адекватный подход к антимикробной терапии.

Таким образом, несмотря на проводимые исследования, вопросы диагностики ранней неонатальной инфекции и назначения антибактериальной терапии в настоящее время не могут быть решены на основе одного биомаркера. Семейство цитокинов насчитывает несколько сотен медиаторов, и многие из них имеют важное значение в развитии воспалительной реакции и сепсиса, однако далеко не все они исследованы в плане изменения синтеза при развитии тяжелых инфекций, в т. ч. при неонатальном сепсисе. Видимо, одновременный анализ уровней нескольких цитокинов и соотношения их синтеза может дать новые информативные данные для диагностики ранней неонатальной инфекции. Учитывая важность проблемы и необходимость оптимизации антибиотикотерапии, требуются дальнейшие исследования. Объединение результатов определения цитокинов и традиционных маркеров воспаления также может быть потенциальным решением, особенно при проведении последовательных измерений.

Список литературы / References

1. Коробова З.Р., Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. IL-27 как эффекторное звено иммунного ответа при вирусных инфекциях // *Инфекция и иммунитет*, 2025. Т. 15, № 5. С. 837-845. [Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Totolian A.A. IL-27 as effector molecule in viral infections and immunity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2025, Vol. 15, no. 5, pp. 837-845. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IAE-17947.
2. Сепсис новорожденных: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2025. 98 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/912_1 (дата обращения: 29.01.2026). [Neonatal sepsis: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2025. 98 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/912_1 (date of access: January 29, 2026)].
3. Bakhuizen S.E., de Haan T.R., Teune M.J., van Wassenae-Leemhuis A.G., van der Heyden J.L., van der Ham D.P., Mol B.W. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatr.*, 2014, Vol. 103, no. 12, pp. 1211-1218.
4. Boscarino G., Migliorino R., Carbone G., Davino G., Dell'Orto V., Perrone S., Principi N., Esposito S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)*, 2023, Vol. 12, no. 8, 1233. doi: 10.3390/antibiotics12081233.
5. Boskabadi H., Maamouri G., Tavakol Afshari J., Mafinejad S., Hosseini G., Mostafavi-Toroghi H., Saber H., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2013, Vol. 16, no. 12, pp. 1232-1237.
6. Camargo J., Caldas J., Marba S. Early neonatal sepsis: prevalence, complications and outcomes in newborns with 35 weeks of gestational age or more. *Rev. Paul. Pediatr.*, 2021, Vol. 4, no. 40, e2020388. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020388.
7. Celik I., Demirel G., Uras N., Oguz E.S., Erdeve O., Dilmen U. The role of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels for differentiating aetiology of neonatal sepsis. *Arch. Argent. Pediatr.*, 2015, Vol. 113, pp. 534-537.
8. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F., Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr. Res.*, 2022, Vol. 91, no. 2, pp. 337-350.
9. Chavez B., Kiaris H. Insights on the role of the chemokine CCL8 in pathology. *Cell Signal.*, 2025, Vol. 134, 111951. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.111951.
10. Chen Q., Chen J., Zhong R. Diagnostic utility of combined serum procalcitonin and C-Reactive Proteins In Neonatal Sepsis. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, 2025, Vol. 86, no. 12, pp. 1-18.
11. Chen S., Kuang M., Qu Y., Huang S., Gong B., Lin S., Wang H., Wang G., Tao H., Yu J., Yang Z., Jiang M., Xie Q. Expression of Serum Cytokines Profile in Neonatal Sepsis. *Infect. Drug Resist.*, 2022, Vol. 15, pp. 3437-3445.
12. Cicchinelli S., Pignataro G., Gemma S., Piccioni A., Picozzi D., Ojetti V., Franceschi F., Candelli M. PAMPs and DAMPs in Sepsis: A review of their molecular features and potential clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 2, 962. doi: 10.3390/ijms25020962
13. De Rose D., Ronchetti M., Martini L., Rechichi J., Iannetta M., Dotta A., Auriti C. Diagnosis and management of neonatal bacterial sepsis: current challenges and future perspectives. *Trop. Med. Infect. Dis.*, 2024, Vol. 9, no. 9, 199. doi: 10.3390/tropicalmed9090199.
14. Eichberger J., Resch B. Reliability of interleukin-6 alone and in combination for diagnosis of early onset neonatal sepsis: systematic review. *Front. Pediatr.*, 2022, Vol. 10, 840778. doi: 10.3389/fped.2022.840778.
15. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D., Schlattmann P., Schlapbach L., Reinhart K., Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med.*, 2018, Vol. 6, no. 3, pp. 223-230.
16. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D., Harris-Haman P.A. Neonatal Sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies. *Adv. Neonatal Care*, 2021, Vol. 21, pp. 49-60.
17. Go H., Nagano N., Katayama D., Akimoto T., Imaizumi T., Aoki R., Hijikata M., Seimiya A., Kato R., Okahashi A., Morioka I. *Diagnostics (Basel)*, 2022, Vol. 12, no. 10, 2277. doi: 10.3390/diagnostics12102277.
18. Green E., Garrick S., Peterson B., Berger P., Galinsky R., Hunt R., Cho S., Bourke J., Nold M., Nold-Petry C. The role of the interleukin-1 family in complications of prematurity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 3, 2795. doi: 10.3390/ijms24032795.
19. Gude S., Peddi N., Vuppapapati S., Venu Gopal S., Marasandra Ramesh H., Gude S. Biomarkers of neonatal sepsis: from being mere numbers to becoming guiding diagnostics. *Cureus*, 2022, Vol. 14, no. 3, e23215. doi: 10.7759/cureus.23215.
20. Halil H., Tayman C., Buyuktiryaki M., Okur N., Cakır U., Serkant U. Serum interleukin-33 as a biomarker in predicting neonatal sepsis in premature infants. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2018, Vol. 21, pp. 510-515.
21. Jiang K., Zhang Z., Huang X., Hao C., Huang H., Liu W., Fan L., Lu W. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal sepsis and other neonatal infections, 1990-2021 and predictions to 2050. *BMC Pediatr.*, 2025, Vol. 25, 711. doi: 10.1186/s12887-025-06044-2.
22. Kilpatrick R., Greenberg R., Hansen N., Shankaran S., Carlo W., Cotten C., Stoll B. Use and utility of C-reactive protein (CRP) in neonatal early-onset sepsis: a secondary analysis of a prospective surveillance study. *J. Perinatol.*, 2024, Vol. 45, no. 1, pp. 139-145.
23. Klingenberg C., Kornelisse R., Buonocore G., Maier R., Stocker M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis – At The Crossroad Between Efficient Sepsis Care And Antimicrobial Stewardship. *Front. Pediatr.*, 2018, Vol. 6, 285. doi: 10.3389/fped.2018.00285.

24. Kurt A., Aygun A., Godekmerdan A., Kurt A., Dogan Y., Yilmaz E. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediat. Inflamm.*, 2007, Vol. 2007, 31397. doi: 10.1155/2007/31397.
25. Kuster H., Weiss M., Willeitner A., Detlefsen S., Jeremias I., Zbojan J., Geiger R., Lipowsky G., Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*, 1998, Vol. 352, no. 9136, pp. 1271-1277.
26. Leal Y., Álvarez-Nemegyei J., Lavadores-May A., Girón-Carrillo J., Cedillo-Rivera R., Velazquez J. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2019, Vol. 32, no. 17, pp. 2830-2836.
27. Leonardi L., Pennetta V., Laitano R., Carsetti R., Duse M., Fiore M., Natale F., Tarani L., Spalice A., Förster-Waldl E. Inflammatory signatures and immunomodulation in neonates: a pilot study. *Clin. Ter.*, 2025, Vol. 176, no. 3, pp. 350-357.
28. Liang J., Su Y., Wang N., Wang X., Hao L., Ren C. A meta-analysis of the association between inflammatory cytokine polymorphism and neonatal sepsis. *PLoS ONE*, 2024, Vol. 19, no. 6, e0301859. doi: 10.1371/journal.pone.0301859.
29. Medzhitov R., Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 1997, Vol. 91, no. 3, pp. 295-298.
30. Mwesigye P., Rizwan F., Alassaf N., Khan R. The role and validity of diagnostic biomarkers in late-onset neonatal sepsis. *Cureus*, 2021, Vol. 13, no. 8, e17065. doi: 10.7759/cureus.17065.
31. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NICE guideline NG195). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>.
32. Odabasi I., Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.*, 2020, Vol. 54, no. 2, pp. 142-158.
33. Paucard L., Varga B., Kermorvant-Duchemin E., Huynh B., Watier L. Hospital admissions after early-onset neonatal bacterial infection management guidelines in France. *JAMA Netw. Open*, 2025, Vol. 8, no. 11, e2545436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.45436.
34. Pickler R., Brown L., McGrath J., Lyon D., Rattican D., Cheng C., Howland L., Jallo N. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part II – associations with early infection and increased risk of neurologic damage in preterm infants. *Biol. Res. Nurs.*, 2010, Vol. 11, no. 4, pp. 377-386.
35. Rautela A., Garg J., Agarwal J., Raj N., Das A., Sen M. Evaluation of a novel serum marker, interleukin 27, in comparison to procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis in a tertiary care center in north India. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.*, 2024, Vol. 14, no. 4, pp. 181-187.
36. Santana C., Guindeo M., González G., García-Muñoz F., Saavedra P., Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*, 2001, Vol. 90, no. 10, pp. 1176-1181.
37. Schleier M., Lubig J., Kehl S., Hébert S., Woelfle J., van der Donk A., Bär A., Reutter H., Hepp T., Morhart P. Diagnostic Utility of interleukin-6 in early-onset sepsis among term newborns: impact of maternal risk factors and CRP evaluation. *Children (Basel)*, 2023, Vol. 11, no. 1, 53. doi: 10.3390/children11010053.
38. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M., Seymour C., Liu V., Deutschman C., Angus D., Rubenfeld G., Singer M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 775-787.
39. Sharma D., Farahbakhsh N., Shastri S., Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: A literature review. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2018, Vol. 31, no. 12, pp. 1646-1659.
40. Sikora J., Chlebna-Sokol D., Krzyzanska-Oberbek A. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), cytokine inhibitors (IL-6sR, sTNFR2) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborns and infants. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 2001, Vol. 49, no. 5, pp. 399-404.
41. Silveira R., Procianny R. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*, 1999, Vol. 88, no. 6, pp. 647-650.
42. Simonsen K., Anderson-Berry A., Delair S., Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, Vol. 27, no. 1, pp. 21-47.
43. Thomas-Rüddel D., Giamarellos-Bourboulis E., Neumann C., Briegel J., Roquilly A., Annane D., Wetzker R., Bauer M.; iRECORDS study group. IFN γ in human sepsis: a scoping review. *Ann. Intensive Care*, 2025, Vol. 15, 112. doi: 10.1186/s13613-025-01534-z.
44. van Leeuwen L., Fourie E., van den Brink G., Bekker V., van Houten M. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2024, Vol. 30, no. 7, pp. 850-857.
45. Vasilescu D., Dan A., Stefan L., Vasilescu S., Dima V., Cirstoiu M. Assessment of culture-negative neonatal early-onset sepsis: risk factors and utility of currently used serum biomarkers. *Children (Basel)*, 2025, Vol. 12, no. 3, 355. doi: 10.3390/children12030355.
46. Vucic J., Vucic M., Stankovic T., Stamenkovic H., Stankovic S., Zlatanovic D. Potential role of IFN- γ and IL-5 in sepsis prediction of preterm neonates. *Open Med. (Warsz.)*, 2021, Vol. 16, no. 1, pp. 139-145.
47. Wen S., Ezure Y., Rolley L., Spurling G., Lau C., Riaz S., Paterson D., Irwin A. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.*, 2021, Vol. 18, no. 9, e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787.
48. Wiersinga W., Leopold S., Cranendonk D., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, 2014, Vol. 5, no. 1, pp. 36-44.

49. World Health Organization. WHO recommendations for management of serious bacterial infections in infants aged 0-59 days. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240102903>.

50. World Health Organization. WHO releases new target product profile for diagnostic tests to detect serious bacterial infections in young infants. Available at: <https://www.who.int/news/item/06-08-2025-who-releases-new-tpp-for-diagnostic-tests-to-detect-serious-bacterial-infections-in-young-infants>.

51. Wynn J., Polin R. Progress in the management of neonatal sepsis: The importance of a consensus definition. *Pediatr. Res.*, 2018, Vol. 83, no. 1-1, pp. 13-15.

52. Yang K., He Y., Xiao S., Ai Q., Yu J. Identification of progranulin as a novel diagnostic biomarker for early-onset sepsis in neonates. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, no. 12, pp. 2405-2414.

53. Ye Q., Du L., Shao W., Shang S. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr. Res.*, 2017, Vol. 81, no. 4, pp. 616-621.

Авторы:

Иванова Н.В. – врач – анестезиолог-реаниматолог СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца»; младший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Арсентьева Н.А. – к.б.н., старший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Шатилло И.М. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Романюк Ф.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Ivanova N.V., Anaesthesiologist-Reanimatologist, Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker; Junior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Shatillo I.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Romanyuk F.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics and Neonatology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation