



Прогнозирование синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей

© А.В. Голомидов^{1*}, Е.В. Григорьев², В.Г. Мозес³, К.Б. Мозес¹

¹ Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

³ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

* А.В. Голомидов, Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, 650066, Кемерово, Октябрьский пр., 22, golomidov.oritn@yandex.ru

Поступила в редакцию 22 декабря 2021 г. Исправлена 21 февраля 2022 г. Принята к печати 24 февраля 2022 г.

Резюме

Существуют несколько направлений прогнозирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), но почти все они плохо апробированы в неонатологии. Данный обзор литературы представлен для обозначения проблемы объективизации тяжести состояния новорожденных и возможности прогнозирования развития у них СПОН.

Шкалы оценки тяжести СПОН у детей, находящихся в критическом состоянии, разработаны и используются с конца прошлого века, однако их валидация в группе новорожденных сталкивается с определенными трудностями. Прогностические нозоспецифические шкалы: калькулятор NICHD (National Institute of Child Health and Human Development), CRIB II (индекс клинического риска для детей раннего возраста), SNAPPE-II (перинатальная шкала острого состояния новорожденного-II) применяются в неонатологии, однако сравнение их между собой у данной категории пациентов не проводилось.

Теоретические и практические вопросы ближайшей и отдаленной предикции наступления СПОН и его исходов у новорожденных являются перспективным направлением неонатологии, так как позволяют предупредить врача о надвигающейся катастрофе и открывают «окно возможности» для своевременной коррекции лечебной тактики и предупреждения осложнений. Получение различных фенотипов критического состояния и прогнозирование их исходов у детей может обладать хорошим прогностическим потенциалом, однако у новорожденных такие исследования не проводились. Перспективным направлением в предикции СПОН является определение биомаркеров воспаления, среди которых хороший потенциал имеют эндокан, кластер дифференцировки 64, кластер молекулы дифференцировки 11b, «белок панкреатических камней» (PSP), растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), програнулин, неоптерин, резистин (FIZZ3), пресепсин (ПСР), но их эффективность в неонатологии еще предстоит исследовать.

Таким образом, прогнозирование этой тяжелой стресс-реакции у детей и новорожденных остается пока не решенной проблемой. В то же время сегодня активно развиваются несколько перспективных научных направлений, которые возможно приведут к увеличению возможностей в прогнозировании СПОН.

Ключевые слова: новорожденные, прогнозирование, синдром полиорганной недостаточности

Цитировать: Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Прогнозирование синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(1):83–89. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-83-89>

Multiple organ dysfunction syndrome prediction in newborn children

© Alexander V. Golomidov^{1*}, Evgeny V. Grigoriev², Vadim G. Moses³, Kira B. Moses¹

¹ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russian Federation

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

* Alexander V. Golomidov, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Oktyabrsky ave., 22, Kemerovo, 650066, golomidov.oritn@yandex.ru

Received: December 22, 2021. Received in revised form: February 21, 2022. Accepted: February 24, 2022.

Abstract

There are several directions for predicting multiple organ dysfunction syndrome (MODS), but almost all of them are poorly tested in neonatology. This review is presented to indicate the problem of the condition severity objectification of newborns and the possibility of predicting the development of MODS. Scales for assessing the severity of MODS in critically ill children have been developed and used since the end of the last century, but their validation in the newborns faces certain difficulties. Prognostic nosospecific scales: NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) calculator, CRIB II (Clinical Risk Index for Babies), SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II) are used in neonatology, however their comparison in this category of patients has not been carried out.



Theoretical and practical issues of the short-term and long-term prediction of the MODS onset and its outcomes in newborns is a promising area of neonatology, since it allows a doctor to be warned about an impending catastrophe and opens a “window of opportunity” for timely correction of treatment tactics and complications prevention. Obtaining different phenotypes of critical illness and predicting their outcomes in children may have good predictive potential, but such studies have not been conducted in newborns. A promising direction in predicting MODS is the identification of biomarkers of inflammation, among which endocan, cluster of differentiation 64, cluster of differentiation molecules 11b, “pancreatic stone protein” (PSP), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), progranulin, neopterin, resistin (FIZZ3, presepsin (PSP)) carry a good potential, but their effectiveness in neonatology is still to be investigated.

Thus, the prediction of MODS in children and newborns remains an unresolved problem. At the same time, several promising scientific directions are actively being developed today, which may lead to a significant breakthrough in predicting MODS in neonatology.

Keywords: newborns, prognosis, multiple organ failure syndrome

Cite this article as: Golomidov A.V., Grigoriev E.V., Moses V.G., Moses K.B. Multiple organ dysfunction syndrome prediction in newborn children. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(1):83–89. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-83-89>

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) у новорожденных является актуальной проблемой современной неонатологии. СПОН остается ведущей причиной смерти детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ассоциирован у выживших больных с высокой частотой заболеваемости, органической и функциональной недостаточностью [1].

В отличие от взрослых и детей СПОН у новорожденных недостаточно хорошо изучен, поэтому многие вопросы, касающиеся патофизиологии, предикции, оценки тяжести данного осложнения до последнего времени основывались на исследованиях пациентов из других возрастных групп. Этот феномен во многом обусловлен тем, что СПОН впервые был описан именно у взрослых пациентов, которым развитие технологии искусственной вентиляции легких, инфузионной и сорбционной терапии позволило пролонгировать жизнь в критическом состоянии. Первые упоминания об этом осложнении появились в работе J.J. Skillman (1969), который описал у пациента с острым кровотечением из стрессовой язвы желудка новый синдром, включающий в себя дыхательную недостаточность, гипотонию, сепсис и желтуху [2]. Затем в 1975 г. в своей работе А.Е. Вауес и соавт. дали подробное описание СПОН, выделив последовательность симптомов и показав универсальность развития дыхательной и почечно-печеночной недостаточности в первые 3 дня у ряда умерших пациентов, подвергшихся объемному и агрессивному хирургическому вмешательству. При вскрытии у всех умерших обнаруживались признаки системного воспаления при отсутствии первичного очага инфекции, которые, как посчитали авторы, могут являться триггером СПОН [3]. Термин «полиорганная недостаточность» впервые был предложен В. Eiseman и соавт. в 1977 г., а дефиниции и патогенез системного воспалительного ответа при данном состоянии были сформулированы в работах D.E. Fry [4, 5].

Теоретические и практические вопросы ближайшей и отдаленной предикции наступления СПОН и его исходов у новорожденных являются перспективным направлением неонатологии. Прогнозирование

является инструментом, позволяющим предупредить врача о надвигающейся катастрофе, и открывает «окно возможности» для своевременной коррекции лечебной тактики и предупреждения осложнений. Насколько стоит доверять прогнозу при СПОН? Считается, что точность прогнозирования СПОН в общепопуляционном плане является достаточно высокой, однако исследование E.F. Carlton показало подводные камни данного суждения [6]. Опрос врачей ОРИТ продемонстрировал, что клиницисты предсказывали развитие и прогрессирование СПОН с точностью 80%, однако он развился только у 8% пациентов, поэтому точность во многом была обусловлена истинно отрицательными прогнозами. Положительная прогностическая ценность для прогноза СПОН составила всего 22%, поэтому авторы справедливо подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данного научного и практического направления.

Системы прогнозирования СПОН

В настоящее время предложено несколько систем прогнозирования СПОН у детей в ОРИТ, однако вопрос, какая из них лучше подходит для новорожденных остается открытым.

В целом обзоры последних лет показывают высокий потенциал у системы PEWS (Pediatric Early Warning Score), особенно хорошие результаты были получены в странах с недостаточным финансированием здравоохранения [7]. В то же время данная система прогнозирования не апробирована в неонатологии, что делает весьма перспективным развитие этого направления в профилактике и лечении критических состояний у новорожденных детей.

Краткосрочная предикция исходов при СПОН у новорожденных, наиболее актуальная для врачей в стационаре, является сложной и в настоящее время практически нереализованной задачей, так как на течение заболевания оказывает влияние множество независимых факторов. В качестве предиктора исхода СПОН у детей, который некоторыми исследователями предлагается использовать у новорожденных, является подсчет количества пораженных органов и систем.

В ретроспективном исследовании 466 детей с тяжелым сепсисом (RESOLVE – Researching Severe Sepsis and Organ Dysfunction in Children: a Global Perspective) было показано, что доля выживших пациентов прогрессивно уменьшается с 28,6 до 6,5% по мере того, как количество пораженных функциональных систем у них увеличивается с 2 до 5 [8].

Шкалы оценки тяжести СПОН у детей, находящихся в критическом состоянии, разработаны и используются с конца прошлого века, однако их валидация в группе новорожденных сталкивается с определенными трудностями. Резюмируя данные литературы, можно выделить 3 проблемы оценочных шкал. Во-первых, существующие различия физиологических параметров органов и систем у новорожденных, которые, в свою очередь, значительно отличаются у маловесных, недоношенных и зрелых младенцев [9]. Во-вторых, шкалы плохо апробированы на различных демографических и клинических группах новорожденных, не изучены оптимальные временные параметры для динамической оценки детей [10]. Например, оценка по оценочной шкале CRIB (Clinical Risk Index for Babies) основывается на 12-часовом периоде наблюдения после рождения, тогда как для оценки по шкале SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) рекомендован 24-часовой период, но при этом оговаривается большая ценность данных, полученных в первые 12 ч от момента поступления в ОРИТ [11]. Стоит отметить, многими признается, что при СПОН критические изменения могут произойти быстро и за меньший промежуток времени. В-третьих, все оценочные шкалы обладают общей проблемой – сложностью калибровки и дискриминации у разных групп пациентов, что, собственно, и объясняет такое большое количество существующих систем [12].

Среди оценочных шкал, позволяющих лучше описывать тяжесть заболевания на основании исходного состояния популяции тяжело больных детей, в неонатологии применяются SNAP и CRIB [13]. Данные шкалы позволяют относительно точно предсказывать риск смерти среди разных групп пациентов, находящихся в ОРИТ. Прогностические шкалы PRISM III (Pediatric risk of mortality), PIM (Pediatric Index of Mortality), CRIB, SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) и шкалы текущей оценки состояния PEMOD (Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score), PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score), NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction), pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment), nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) предназначены для оценки тяжести заболевания в течение всего времени нахождения в ОРИТ [14–17].

Выделить наиболее эффективную оценочную шкалу из перечисленных достаточно сложно, так как их сравнительная оценка демонстрирует довольно противоречивый результат.

Исследование Е.Н. Серебряковой (2016 г., 429 пациентов) показало, что максимальная оценка по шкале NEOMOD у детей в раннем неонатальном периоде, в сравнении с оценкой по шкале SNAPPE II и CRIB II в первые 12 ч с момента поступления новорожденного в ОРИТ, обладает более оптимальными показателями прогностической значимости и может быть использована у новорожденных вне зависимости от срока гестации и массы тела при рождении [18]. В другом исследовании изучалась репрезентативность pSOFA и NEOMOD у новорожденных со СПОН, обусловленной некротизирующим энтероколитом, – обе шкалы показали высокую валидность для динамической оценки состояния новорожденных [19].

Иранское исследование (2018 год, 10 091 пациент) показало, что SNAP II (AUC 0,992; 95% CI: 0,98–1,00) и SNAPPE II (AUC 0,994; 95% CI: 0,984–1,00) имели лучшие прогностические показатели, чем шкала АПГАР, однако при сравнении друг с другом их показатели не имели статистически значимого различия в прогнозировании смерти у новорожденных, находящихся в критическом состоянии в ОРИТ [20].

Португальское исследование (2017 г., 237 пациентов), сравнивающее PRISM III и PELOD, подтвердило преимущество последней, тогда как в другом рандомизированном контролируемом исследовании (2016 г., 556 пациентов) PRISM оказалась точнее [21, 22].

В 2020 г. в ретроспективном исследовании (временной охват 18 лет, 398 пациентов) была попытка сравнить прогностическую значимость сразу нескольких шкал у детей со СПОН, обусловленным сепсисом: PRISM, PRISM III, PRISM IV, PIM, PIM2, PIM3, PELOD, PELOD 2. Исследование показало, что лучшими прогностическими данными обладал PIM (AUC 0,76; 95% CI: 0,68–0,76), PIM2 (AUC 0,78; CI: 0,72–0,78) и PIM3 (AUC 0,76; CI: 0,68–0,76), хотя между ними не было статистически значимого различия; PRISM показал самый плохой прогноз смертности из всех протестированных шкал и был значительно хуже, чем PRISM III ($p = 0,0122$), PIM ($p = 0,0059$), PIM2 ($p = 0,0125$) и PELOD2 ($p = 0,0359$). Кроме того, прогностическая способность оценок PRISM IV и PELOD была также плохой, как и у PRISM, хотя и с немного более высоким AUC [23]. Тем не менее, несмотря на интересные данные, их нельзя экстраполировать на новорожденных детей.

Прогнозирование исходов при СПОН у недоношенных новорожденных в силу крайней незрелости их органов и систем отличается от новорожденных, соответствующих своему гестационному сроку. На основании крупных исследований для данной категории пациентов разработано несколько прогностических нозоспецифических шкал: калькулятор NICHD (National Institute of Child Health and Human

Development), CRIB II (индекс клинического риска для детей раннего возраста), SNAPPE-II (перинатальная шкала острого состояния новорожденного-II), однако сравнение их между собой у такой категории пациентов не проводилось [24, 25]. Хорошим потенциалом для новорожденных в предсказании неблагоприятного исхода обладает шкала nSOFA, однако ее валидация при различных вариантах СПОН пока находится в стадии становления. В исследовании J.L. Wynn (2020 г., 679 новорожденных) nSOFA продемонстрировала высокую точность предикции у недоношенных новорожденных в диапазоне 0, 6 и 12 ч (ACU 0,77 95% CI 0,62–0,92, $p = 0,001$, ACU 0,78 95% CI 0,66–0,92, $p < 0,001$ и ACU 0,93 95% CI 0,86–0,997, $p < 0,001$) [26]. Авторы подчеркивают, что nSOFA нуждается в дальнейшем развитии и включении дополнительных параметров, позволяющих улучшить точность прогнозирования шкалы.

Технология нейросетей и машинного обучения

Новым и весьма перспективным направлением в прогнозировании СПОН при помощи оценочных шкал является использование технологий нейросетей и машинного обучения. Эксперименты с применением различных технологий машинного обучения – искусственной нейронной сети (ANN), различных регрессивных деревьев (Random Forest (RF), C5.0 и CHART tree), Support Vector Machine (SVM), Bayesian Network и Ensemble продемонстрировали значительное повышение чувствительности, специфичности и точности оценочных и прогностических шкал новорожденных [27]. Более того, использование технологии машинного обучения позволяет реализовывать возможность точного прогнозирования в динамически меняющихся и многофакторных условиях СПОН, что делает это направление чрезвычайно интересным для практикующих неонатологов [28].

Фенотип критического состояния

Еще одним активно развивающимся направлением в прогнозировании исходов СПОН, которое применимо к пациентам с септическим состоянием, является определение фенотипа гетерогенных синдромов у пациентов в критическом состоянии. Под этим термином понимают последовательность, сочетание и время возникновения органной дисфункции, связанной с риском смерти, причем эта зависимость является универсальной и определяется у взрослых, детей и новорожденных. Например, фенотип NPMODS (New or Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome) у детей, который при сепсисе развивается в 26% случаев, сопровождается большим риском смерти, независимо от наличия СПОН на момент обращения больных за медицинской помощью [29].

Получение различных фенотипов критического состояния основывается на разных подходах с использованием данных об экспрессии генов, клинических показателей, различных биомаркеров и динамических паттернов СПОН [30]. Подобного рода исследования у новорожденных не проводились, однако указанная технология может обладать весьма неплохим прогностическим потенциалом у новорожденных. В качестве примера можно предоставить когортное исследование L.N. Sanchez-Pinto (2020), в котором проведена 6-летняя оценка критического состояния 20 827 детей, поступивших в ОРИТ [31]. На основании наиболее отличительных признаков СПОН: вид органной дисфункции, тяжесть состояния и клиническая траектория пребывания в ОРИТ к 3-м суткам, были выделены 4 основные фенотипа: фенотип 1, проявляющийся тяжелой, стойкая энцефалопатией (19,2%); фенотип 2, проявляющийся умеренной, разрешающейся гипоксемией (34,5%); фенотип 3, проявляющийся тяжелой, стойкой гипоксемией и шоком (19,1%); фенотип 4, проявляющийся умеренной стойкой тромбоцитопенией и шоком (22,6%). Самую низкую смертность имел фенотип 2, тогда как скорректированные к нему отношения риска смерти (aHR) к 28-му дню пребывания в ОРИТ у других фенотипов были следующими: фенотип 1 – 3,0 (IQR, 2,1–4,3); фенотип 3 – 2,8 (IQR, 2,0–4,1), фенотип 4 – 1,8 (IQR, 1,2–2,6). Полученные данные доказывают целесообразность дальнейшего развития данного направления предикции СПОН.

Биомаркеры системного воспаления

В последнее десятилетие в качестве средств прогнозирования широко исследуются биомаркеры системного воспаления. Сегодня в неонатологии хорошо изучены и используются в практике такие биомаркеры, как прокальцитонин, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А (SAA), хемокины и цитокины [32]. К перспективным биомаркерам критического состояния в неонатологии, которые активно изучаются сегодня, можно отнести:

1) эндокан (специфическая для эндотелиальных клеток молекула-1 или ESM-1), уровень которого коррелирует с тяжестью сепсиса, однако пока идет уточнение уровня порогового значения показателя, которое бы сочетало в себе высокие показатели чувствительности и специфичности [33];

2) кластер дифференцировки 64 (CD64) экспрессируется воспалительными клетками в ответ на бактериальную инфекцию, и на него не влияют преходящее тахипноэ новорожденных, РДС или другие неинфекционные факторы, обычно возникающие в течение первых 72 ч жизни [34, 35]. Недостаткам маркера являются его высокие показатели у недоношенных детей и при других инфекционных поражениях, которые нередко сопутствуют СПОН;

3) кластер молекулы дифференцировки 11b (CD11b), значение которого увеличивается в течение 5 мин после воздействия инфекционным агентом, что делает его более точным маркером в диагностике [36];

4) «белок панкреатических камней» (PSP), относящийся к классу лектинов С-типа и секретируемый поджелудочной железой в ответ на системный стресс и повреждение органов, связанное с критическим состоянием [37]. В клинических исследованиях у новорожденных данный биомаркер показал 100%-ую чувствительность и специфичность у доношенных и недоношенных детей [38];

5) растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) представляет собой белковый фактор, используемый в переносе нейтрофилов к месту воспаления *in vivo* [39]. При активации эндотелиальных клеток цитокинами наблюдается быстрое повышение (в течение 1–6 ч) уровня sICAM-1 в сыворотке крови, что делает его маркером системного воспаления. В настоящее время существуют разногласия относительно полезности этого маркера для диагностики EOS, поскольку некоторые авторы предложили sICAM-1 в качестве ценного маркера только в первые 4 дня жизни, а другие отметили аналогичные или даже более высокие уровни у здоровых новорожденных в первые 5 дней [40, 41];

5) програнулин – аутокринный фактор роста из 593 аминокислот, который регулирует сигнальную систему TNF/TNFR, может предсказывать сепсис и СПОН у новорожденных > 34 недель беременности [42];

6) неоптерин – биохимический маркер иммунной активности, повышение которого определяется при клеточно-опосредованном иммунном ответе;

7) резистин (FIZZ3) – белок, богатый цистеином, который играет спорную физиологическую роль в ожирении и инсулинорезистентности и повышается при системном воспалительном ответе у новорожденных, детей и взрослых, однако его диагностическую ценность еще предстоит узнать [43, 44];

8) пресепсин (ПСП) – это белок, являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14 [45]. Механизм образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением CD14 лизосомальными ферментами. ПСП показал сопоставимый с прокальцитонином потенциал в прогнозировании сепсиса у новорожденных: пороговое значение пресепсина 706,5 пг/мл обладает чувствительностью 85,7%, специфичностью 68,8%, положительной прогностической ценностью 85,7%, отрицательной прогностической ценностью 68,8%. Однако эффективность данного биомаркера в разных возрастных группах и при других причинах СПОН остается не изученной.

Заключение

Прогнозирование СПОН у детей и новорожденных остается пока не решенной проблемой. Имеются только единичные публикации по исследованиям в этом направлении у данной категории пациентов. Современные шкалы для прогнозирования СПОН способствуют объективной оценке тяжести состояния новорожденного на основе расчета вероятности летального исхода, могут быть полезны для анализа эффективности различных видов терапии и методов лечения. Однако результаты сравнительных исследований прогностической точности шкал, проведенных во многих странах на разных категориях пациентов, в том числе у новорожденных, носят противоречивый характер.

Прогностические шкалы СПОН имеют в своей основе различный набор клинических, инструментальных и лабораторных параметров, количество и степень доступности которых зачастую приводят к трудностям использования их в повседневной клинической практике. В то же время сегодня активно развиваются несколько перспективных научных направлений, которые, возможно, приведут к значительному прорыву в прогнозировании СПОН в неонатологии.

Литература/References

1. Meert KL, Banks R, Holubkov R, et al. Morbidity and Mortality in Critically Ill Children. II. A Qualitative Patient-Level Analysis of Pathophysiologies and Potential Therapeutic Solutions. *Crit Care Med.* 2020;48(6):799–807. PMID: 32301845. PMCID: PMC7242160. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004332>
2. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, et al. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg.* 1969;117(4):523–530. PMID: 5771525. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(69\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(69)90011-7)
3. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg.* 1975;110(7):779–781. PMID: 1079720. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1975.01360130011001>
4. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;144(3):323–326. PMID: 841449.
5. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg.* 2012;78(1):1–8. PMID: 22273282. <https://doi.org/10.1177/000313481207800102>
6. Carlton EF, Close J, Paice K, et al. Clinician Accuracy in Identifying and Predicting Organ Dysfunction in Critically Ill Children. *Crit Care Med.* 2020;48(11):e1012–e1019. PMID: 32804793. PMCID: PMC7959260. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004555>
7. Brown SR, Martinez Garcia D, et al. Scoping Review of Pediatric Early Warning Systems (PEWS) in Resource-Limited and Humanitarian Settings. *Front Pediatr.* 2019;6:410. PMID: 30671424. PMCID: PMC6331420. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00410>
8. Farris RW, Weiss NS, Zimmerman JJ. Functional outcomes in pediatric severe sepsis: further analysis of the researching severe sepsis and organ dysfunction in children: a global perspective trial. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2013;14(9):835–42. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182a551c8>

9. Deshmukh T, Varma A, Damke S, et al. Predictive Efficacy of Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score in Pediatric Intensive Care Unit of Rural Hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(8):701–704. PMID: 33024378. PMCID: PMC7519618. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23528>
10. Garg B, Sharma D, Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(10):1373–1380. PMID: 28372507. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315665>
11. Muktan D, Singh RR, Bhatta NK, et al. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE-II score in a neonatal intensive care unit. *BMC Pediatrics.* 2019;19(1):279. PMID: 31409303. PMCID: PMC6691535. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660-y>
12. Agor J, Özalpın OY, Ivy JS, et al. The value of missing information in severity of illness score development. *J Biomed Inform.* 2019;97:103255. PMID: 31349049. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103255>
13. Groenendaal F, de Vos MC, Derks JB, et al. Improved SNAPPE-II and CRIB II scores over a 15-year period. *J Perinatol.* 2017;37(5):547–551. PMID: 28125092. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.276>
14. Shen Y, Jiang J. Meta-Analysis for the Prediction of Mortality Rates in a Pediatric Intensive Care Unit Using Different Scores: PRISM-III/IV, PIM-3, and PELOD-2. *Front Pediatr.* 2021;9:712276. PMID: 34504815. PMCID: PMC8421854. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.712276>
15. Sauthier M, Landry-Hould F, Leteurtre S, et al. Comparison of the Automated Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Versus Manual Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score for Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(4):e160–e169. PMID: 32091503. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002235>
16. Kawasaki T, Shime N, Straney L, et al. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):995–997. PMID: 29704146. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5188-7>
17. 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. PMID: 28783810. PMCID: PMC6583375. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>
18. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К. Прогностическая значимость шкал SNAPPEII, CRIBII, NEOMOD в отношении риска летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности. *Трудный пациент.* 2016;8–9:19–22.
- Serebryakova EN, Volosnikov DK. The predictive value of the SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD scales in relation to the risk of death in newborns with multiple organ failure syndrome. *Difficult patient.* 2016;8–9:19–22. (In Russ.).
19. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорожденных с некротизирующим энтероколитом. *Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии.* 2017;7(3):82–86.
- Budarova KV, Shmakov AN, Sirota SI. Comparison of information value of the scale estimating multiple organ failure in newborns with necrotizing enterocolitis. *Russian Journal of Pediatric Surgery of Anesthesia and Intensive Care.* 2017;3:82–86. (In Russ.).
20. Radfar M, Hashemieh M, Fallahi M, et al. Utilization of SNAP II and SNAPPE II Scores for Predicting the Mortality Rate Among a Cohort of Iranian Newborns. *Arch Iran Med.* 2018;21(4):153–157. PMID: 29693405.
21. Hamshary AAEE, Sherbini SAE, Elgebaly HF, et al. Prevalence of multiple organ dysfunction in the pediatric intensive care unit: Pediatric Risk of Mortality III versus Pediatric Logistic Organ Dysfunction scores for mortality prediction. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(2):206–212. PMID: 28977260. PMCID: PMC5496755. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20170029>
22. Gonçalves JP, Severo M, Rocha C, et al. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1305–1310. PMID: 25875250. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2533-5>
23. Niederwanger C, Varga T, Hell T, et al. Comparison of pediatric scoring systems for mortality in septic patients and the impact of missing information on their predictive power: a retrospective analysis. *Peer J.* 2020;8:e9993. PMID: 33083117. PMCID: PMC7543722. <https://doi.org/10.7717/peerj.9993>
24. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med.* 2017;376:617–628. PMID: 28199816. PMCID: PMC5456289. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1605566>
25. Sun Y, Kaur R, Gupta S, et al. Development and validation of high definition phenotype-based mortality prediction in critical care units. *JAMIA Open.* 2021;4(1):o0ab004. PMID: 33796821. PMCID: PMC7991779. <https://doi.org/10.1093/jamiaopen/o0ab004>
26. 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. PMID: 31394566. PMCID: PMC7007331. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0517-2>
27. Sheikhtaheri A, Zarkesh MR, Moradi R, et al. Prediction of neonatal deaths in NICUs: development and validation of machine learning models. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):131. PMID: 33874944. PMCID: PMC8056638. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01497-8>
28. Shirwaikar RD. Estimation of Caffeine Regimens: A Machine Learning Approach for Enhanced Clinical Decision Making at a Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *Crit Rev Biomed Eng.* 2018;46(2):93–115. PMID: 30055527. <https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.2018025933>
29. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, et al. New or Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Pediatric Severe Sepsis: A Sepsis Phenotype With Higher Morbidity and Mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(1):8–16. PMID: 28060151. PMCID: PMC7261134. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000978>
30. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):327–335. PMID: 30789749. PMCID: PMC6680307. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1197OC>
31. 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. PMID: 32780121. PMCID: PMC7420303. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9271>
32. Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, et al. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children (Basel).* 2020;7(12):309. PMID: 33419284. PMCID: PMC7767026. <https://doi.org/10.3390/children7120309>
33. Pietrasanta C, Pagni L, Ronchi A, et al. Vascular Endothelium in Neonatal Sepsis: Basic Mechanisms and Translational Opportunities. *Front Pediatr.* 2019;7:340. PMID: 31456998. PMCID: PMC6700367. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00340>

34. Song Y, Chen Y, Dong X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(8):1571–1576. PMID: 31085013. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.001>
35. Sharma A, Thakur A, Bhardwaj C, et al. Potential biomarkers for diagnosing neonatal sepsis. *Curr Med Res Pract.* 2020;10:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2019.12.004>
36. Gandhi P, Kondekar S. A Review of the Different Haematological Parameters and Biomarkers Used for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *EMJ Hematol.* 2019;7:85–92. <https://doi.org/10.33590/emjhematol>
37. Eggimann P, Que YA, Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med.* 2019;13:135–145. PMID: 30672312. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0194>
38. Schlapbach LJ, Graf R, Woerner A, et al. Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):754–763. PMID: 23296629. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2798-3>
39. Zhang X, Sun C, Li J. Serum sICAM-1 and PCT levels and their prognostic value in neonates with sepsis. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12:5874–5880.
40. Achten NB, Van Meurs M, Jongman RM, et al. Markers of endothelial cell activation in suspected late onset neonatal sepsis in Surinamese newborns: A pilot study. *Transl Pediatrics.* 2019;8:412–418. PMID: 31993355. PMCID: PMC6970123. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.11.03>
41. Zonneveld R, Jongman RM, Juliana A, et al. Serum concentrations of endothelial cell adhesion molecules and their shedding enzymes and early onset sepsis in newborns in Suriname. *BMJ Paediatr Open.* 2018;2:e000312. PMID: 30397669. PMCID: PMC6203012. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000312>
42. Rao L, Song Z, Yu X, et al. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Cytokine.* 2020;128:155000. PMID: 31982701. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155000>
43. Ozdemir AA, Elgormus Y. Value of Resistin in Early Onset Neonatal Sepsis. *J Child Sci.* 2017;7(1):e146–e150. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608713>
44. Saboktakin L, Bilan N, Behbahan AG, et al. Relationship between resistin levels and sepsis among children under 12 years of age: A case control study. *Front Pediatrics.* 2019;7:355. PMID: 31555623. PMCID: PMC6724762. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00355>
45. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, et al. Comparison between presepsin and procalcitonin in early

diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(23):3903–3908. PMID: 29742943. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1475643>

Сведения об авторах

Голомидов Александр Владимирович, к. м. н., заместитель главного врача по педиатрии, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева (Кемерово, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7522-9094>

Григорьев Евгений Валерьевич, профессор РАН, д. м. н., заместитель директора по научной и лечебной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

Мозес Вадим Гельевич, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3269-9018>

Мозес Кира Борисовна, областной специалист, Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева (Кемерово, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2906-6217>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alexander V. Golomidov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pediatrics, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Resuscitation no. 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev (Kemerovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7522-9094>

Evgeny V. Grigoriev, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

Vadim G. Moses, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3269-9018>

Kira B. Moses, Regional specialist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev (Kemerovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2906-6217>

Conflict of interest: none declared.