

УДК 616-053.2(32)-07-022.6+612.648+616.94+614.454+579.61+577.18
DOI: 10.56871/RBR.2022.92.20.010

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРЕСЕПСИНА И ТРАДИЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

© Александр Николаевич Обедин^{1, 2}, Андрей Юрьевич Васильев², Евгений Владимирович Волков¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

²Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1. 355041, г. Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44

Контактная информация: Александр Николаевич Обедин — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи. E-mail: volander@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Поступила: 17.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Обследовано 159 новорожденных, находившихся на лечении в отделениях ГБУЗСК «СККПЦ № 1» г. Ставрополя, 117 пациентов с диагнозом ранний неонатальный сепсис (НС) и 42 здоровых ребенка. Всем пациентам проводили клинические и лабораторно-инструментальные исследования: определение прокальцитонина, С-реактивного белка, газового состава крови и кислотно-основного состояния, микробиологическое исследование отделяемого из зева/эндотрахеальной трубки, а также крови на стерильность с определением чувствительности флоры в первый час после рождения и в динамике через 24 и 72 часа. Преобладающей микробной популяцией в этиологической структуре НС являлись грамположительные бактерии (71,8%), грамотрицательная микрофлора встречалась в 23,9%, дрожжеподобные грибы — в 4,4%. Верифицированные агенты имели чувствительность к наиболее часто применяемым у новорожденных антибактериальным препаратам: грамположительная флора — к сульфасину, цефаперазону, грамотрицательные бактерии — к нетилмицину, цефотаксиму и цефаперазону. Установлено, что при повышении уровня пресеписина в первые часы заболевания НС превышало референсные значения более чем в 5,5 раза, что позволяет предложить его использование как раннего маркера НС, а его снижение на фоне проводимой терапии — как показатель благоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: неонатальный период; неонатальный сепсис; микробный пейзаж; пресептин; антибиотикотерапия.

DIAGNOSTIC INFORMATION VALUE OF PRESEPSIN AND TRADITIONAL MARKERS IN THE BLOOD SERUM OF PREMATURE NEWBORNS WITH EARLY NEONATAL SEPSIS

© Alexander N. Obedin^{1, 2}, Andrey Yu. Vasilyev², Yevgeniy V. Volkov¹

¹Stavropol State Medical University. 355017, Russia, Stavropol, st. Mira, 310

²Stavropol Regional Clinical Perinatal Center N 1. 355041, Russia, Stavropol, st. Lomonosov, 44

Contact information: Alexander N. Obedin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine. E-mail: volander@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Received: 17.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. We examined 159 children who were treated in the ICU departments — 117 newborns with early NS and 42 healthy children as a reference cohort. All newborns underwent clinical, laboratory and instrumental examination: procalcitonin, C-reactive protein, acid-base state, bacteriological blood culture, smear from the throat/endotracheal tube, determination of presepsin at birth and in dynamics after 24 and 72 hours. In the etiological structure of sepsis — gram-positive bacteria — 71.8%, the proportion of gram-negative bacteria was 23.9%, yeast-like fungi — 4.4%. The

identified microorganisms were sensitive to the antibiotics most often used in clinical practice in newborns: gram-positive flora — to sultasin, cefaperzone, gram-negative flora — to cefatoxim, cefaperazone, gentamicin, what should be considered when prescribing empirical antibiotic therapy. It was found that the concentration of presepsin increased by more than 5.5 times in the first hours of NS illness, which allows it to be used as an early marker of NS, and a decrease may serve as an indicator of a favorable outcome of the disease.

Key words: newborns; neonatal sepsis; microbial landscape; presepsin; antibiotic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных, особенно недоношенных, в частности неонатальный сепсис (НС), на сегодняшний день считаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности периода новорожденности, а своевременная диагностика и раннее адекватное лечение значительно улучшают прогноз больных с НС [5]. В большинстве случаев смертность от НС обусловлена этиологией возбудителя, вызвавшего данное заболевание [7]. Однако чувствительность «золотого стандарта» диагностики НС — микробиологического посева крови на стерильность — колеблется от 25 до 42%, при этом отсутствие положительных результатов не гарантирует отсутствие бактериемии, а само исследование биоматериала превышает 48 часов [3]. Постоянный поиск маркеров воспаления обусловлен необходимостью ранней диагностики неонатального сепсиса, в том числе у недоношенных детей, прогнозирования эффективности терапии, определения своевременности и достаточности проводимого лечения. Традиционные маркеры системной инфекции, такие как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), лактат, эндотоксин не в полной мере отвечают вышеуказанным требованиям. Кроме того, по данным авторов, применяемые для диагностики НС, повышение уровней СРБ и ПКТ в первые трое суток жизни имеет серьезные ограничения, связанные с их физиологическим повышением у новорожденных [2, 6, 11].

Результаты исследований последних лет показали значительную диагностическую ценность циркулирующего плазменного белка пресепсина (ПСП), являющегося N-концевым фрагментом рецептора макрофагов (сD14-ST), в качестве раннего прогностического маркера сепсиса. В то же время сведения о характере изменения пресепсина у новорожденных, в том числе недоношенных детей с неонатальным сепсисом, немногочисленны и разноречивы, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований данного показателя [4, 8–10].

Одним из наиболее значимых предикторов благоприятного исхода при НС является время начала антибактериальной терапии (АБТ). Начатая в течение первых часов заболевания эффективная АБТ позволяет сократить в 2 раза смертность новорожденных от сепсиса, в то время как промедление в первые 6 часов начала терапии снижает выживаемость на 7,6% [1, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать характеристику современного микробного пейзажа при бактериальных инфекциях и доказать значимость современного биомаркера пресепсина для ранней диагностики сепсиса у недоношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 122 недоношенных новорожденных (основная группа) с гестационным сроком 28–34 недели, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (ОРИТН) ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1» г. Ставрополя, родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией, и которым на основании клинико-лабораторных показателей был выставлен диагноз неонатального сепсиса. Во вторую группу (контрольную) вошли 39 недоношенных новорожденных, родившихся в срок 28–34 недели, имеющих оценку по шкале Апгар 7–8 баллов, и у которых в последующем не наблюдалось развитие воспалительных заболеваний.

Бактериологическое исследование проводилось двукратно: в первые сутки (до назначения АБТ) и на третьи сутки жизни, и включало в себя посев крови на стерильность, мазок из эндотрахеальной трубки/зева с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. Посев материала осуществлялся на нескольких питательных средах, что обеспечило возможность роста наибольшего числа возбудителей: двойная среда, состоящая из 1,7–2% питательного агара и полужидкой среды, приготовленная на питательном бульоне с добавлением глюкозы и агара, и среда для контроля «стерильности» — тиогликолевая.

Стандартное лабораторное и инструментальное обследование недоношенных новорожденных включало определение (в первые и на третьи сутки жизни) клинического, биохимического анализа крови и гемостазиограмму, подсчет нейтрофильного индекса по стандартной методике, определение прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ) (в первые часы, в первые и на третьи сутки жизни), кислотно-основного состояния. Выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, нейросонография, рентгенография органов грудной клетки (в первые сутки жизни, далее — по показаниям). Исследование

Рост флоры у 74 (60,7%) из 122 пациентов основной группы к концу 3-х суток

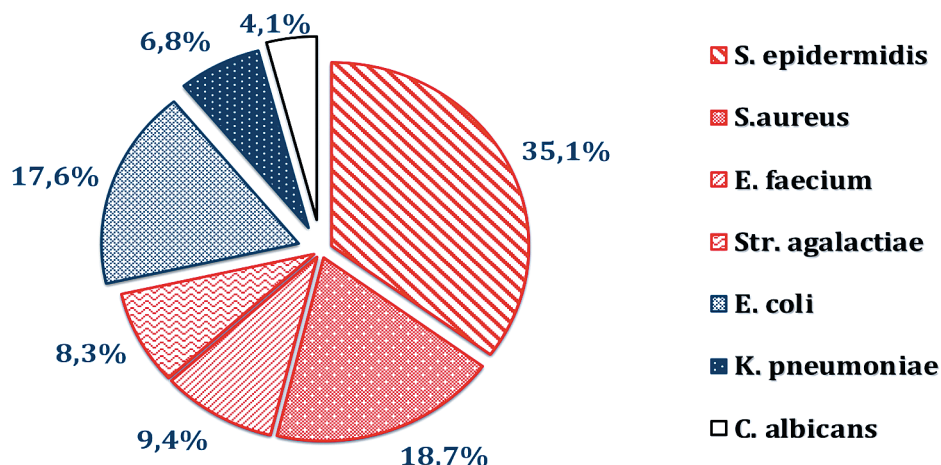


Рис. 1. Структура возбудителей неонатального сепсиса у новорожденных основной группы

уровня пресепсина при рождении, а также в динамике через 24 и 72 часа проводили с помощью иммунохемилюминесцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience, Inc., Япония).

Статистическая обработка проведена с помощью прикладной программы Statistica 16.0. Симметричность распределения проверялась вычислением коэффициента Колмогорова–Смирнова. При распределении, отличавшемся от нормального, данные представляли в виде медианы Me и значений квартилей (Q_1 ; Q_3), соответствующих значению 25-го и 75-го перцентилей. Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали с использованием непараметрических критериев: Манна–Уитни для независимых групп и Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз НС выставляли пациентам при наличии отягощенного анамнеза у матери (преждевременные роды, безводный период более 18 часов, лихорадка в родах), очага инфекции, двух или более признаков воспаления — повышение (38°C и выше) или понижение (ниже 36°C) температуры тела, увеличение числа сердечных сокращений более 150 в минуту или уменьшение до 100 в минуту, число дыхательных движений более 50 в минуту.

С первых суток заболевания назначение эмпирической АБТ осуществлялось согласно существующему протоколу антибактериальной терапии у новорожденных.

Признаки дыхательной недостаточности, в том числе потребовавшие проведения механической вентиляции легких (лечение начато в первые часы жизни), встречались у 35 детей (29,5%), неинвазивную вспомогательную вентиляцию путем создания положительного давления в конце выдоха

получали 24 ребенка (19,7%), без респираторной поддержки обходились 14 пациентов (11,5%).

Дальнейшее назначение АБТ осуществлялось в зависимости от клинических данных, изменений лабораторных показателей, а также результатов микробиологических исследований — чувствительности верифицированной флоры к антибактериальным препаратам (цефалоспорины 3-го поколения, карбапенемы, гликопептиды, оксазолидиноны). Эффективность проводимой антибактериальной терапии проводилась каждые 48 часов.

При микробиологическом исследовании крови на стерильность у 122 недоношенных пациентов с диагнозом НС определен рост микроорганизмов в 74 пробах (60,7%). В этиологической структуре НС доминирующую позицию занимала грамположительная флора — она встречалась в 71,8% (53), грамотрицательные бактерии встречались в 23,9% (17), дрожжеподобные грибы 4,4% (3) (рис. 1).

В структуре грамположительной флоры преобладали *S. epidermidis* — 35,1%, *S. aureus* — 18,8%, на *Enterococcus faecium* и *Streptococcus agalactiae* приходилось 9,4 и 8,2% соответственно. В структуре грамотрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* составила 17,6%, *K. pneumoniae* — 6,8%, дрожжеподобные грибы выявлены в 4,1% случаев, бактериально-грибковые ассоциации составили 12,6%. Выявленные микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым в неонатальной клинической практике антибиотикам (рис. 2).

Принимая во внимание, что данные микробиологических исследований могут быть получены не ранее 48 часов от момента забора биоматериала, а назначение эмпирической АБТ следует назначить незамедлительно после постановки диагноза, была предпринята попытка подтвердить диагноз НС с использованием современного биомаркера системной воспалительной реакции — пресепсина (sD14-ST).

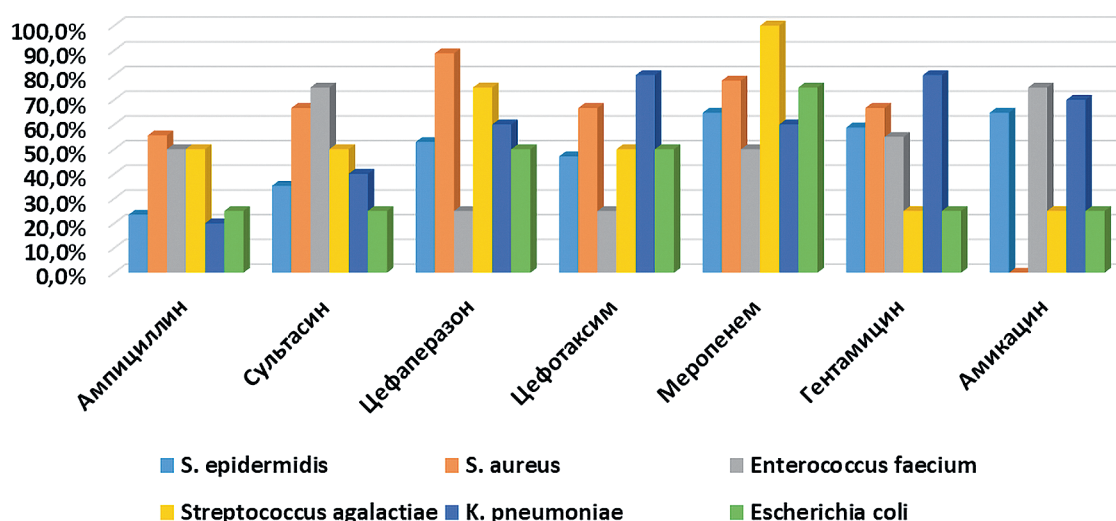


Рис. 2. Чувствительность основных возбудителей неонатального сепсиса у новорожденных (% чувствительных штаммов)

Таблица 1

Сравнительная характеристика концентрации СРБ, ПКТ и пресепсина

Показатели	Новорожденные контрольной группы (n=39)	Новорожденные с неонатальным сепсисом основной группы (n=122)			p	p ¹	p ²
		в родильном зале	через 24 часа	через 72 часа			
СРБ, мг/мл Ме (Q ₁ –Q ₃)	1,24 (0,9–1,4)	1,52 (1,2–2,09)	2,8 (2,3–3,1)	12,8 (10,4–13,9)	0,49	0,04	0,001
ПКТ, нг/мл Ме (Q ₁ –Q ₃)	1,5 (1,2–1,6)	2,0 (1,7–2,4)	4,6 (4,1–4,9)	8,6 (7,3–9,2)	0,47	0,05	0,001
Пресепсин, пг/мл Ме (Q ₁ –Q ₃)	147,7 (121,4–158,6)	810,3 (567,7–118,0)	890,6 (620,6–1209)	579,2 (504,1–655,5)	0,001	0,47	0,001

Примечание: p — статистическая значимость между новорожденными основной и контрольной групп в родильном зале (критерий Манна–Уитни); p¹ — статистическая значимость между новорожденными с неонатальным сепсисом в родильном зале и через 24 часа (критерий Вилкоксона); p² — статистическая значимость между новорожденными с неонатальным сепсисом в родильном зале и через 72 часа (критерий Вилкоксона).

Как показали результаты обследования, уровни ПСП у новорожденных с НС значимо отличались от аналогичных показателей недоношенных детей, у которых не отмечено проявлений воспаления (табл. 1).

Уровень ПСП у новорожденных основной группы в первые часы заболевания достоверно отличался от показателей у детей контрольной группы: при НС концентрация ПСП колебалась в пределах от 520 до 1152 пг/мл с Ме (Q₁–Q₃), равной 810,3 (567–1118) пг/мл; в группе контроля — от 78 до 219 с Ме (Q₁–Q₃), равной 147,7 (121,4–158,6) пг/мл (p < 0,001), что позволило назначить АБТ в первые сутки заболевания. Традиционные маркеры воспалительных реакций, такие как ПКТ и СРБ, не имели статистически значимых отличий у новорожденных первой и второй групп в первые часы после рождения (p > 0,05). Спустя 24 часа отмечено достоверное увеличение содержания концентрации ПКТ в сыворотке крови в сравнении с данными, полученными после рождения, в среднем до 4,6 нг/мл (с Ме (Q₁–Q₃), равной 4,1–4,9) у пациентов в группе НС, в то время как в группе контроля этот показатель был равен 1,5 нг/мл (Ме (Q₁–Q₃) равна 1,2–1,6).

Значимое увеличение содержания СРБ (p > 0,05) также отмечено в более поздние сроки, чем пресепсин, что свидетельствует о более позднем ответе данных показателей на течение инфекционного процесса.

Опираясь на полученные высокие показатели пресепсина (sD14-ST), пациентам основной группы была назначена эмпирическая антибактериальная терапия в первые часы после рождения. Через 72 часа уровень ПСП в основной группе на фоне получаемой эффективной антибактериальной терапии имел более низкие показатели в сравнении с показателями, полученными сразу после рождения, — при Ме (Q₁–Q₃), равной 579,2 (504,1–655,5), против Ме (Q₁–Q₃), равной 810,3 (567–1118) (p < 0,001), что позволяет использовать данный биомаркер в качестве прогностического показателя благоприятного течения заболевания, а также эффективности проводимой антибактериальной терапии.

При течении сепсиса, закончившемся у 7 новорожденных летальным исходом, наблюдалось повышение концентрации уровня ПСП в крови, достигая незадолго до летального исхода 2100–2500 пг/мл, с Ме (Q₁–Q₃), равной 2138,2 (1976–

2468) пг/мл, что позволяет предложить использование высоких уровней пресепсина (выше 2000 пг/мл) как предиктора неблагоприятного исхода течения НС у недоношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в этиологической структуре бактериальной инфекции у недоношенных преобладала грамположительная флора. Верифицированные микроорганизмы имели высокую чувствительность к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам, используемым в условиях ОРИТН: грамположительные микроорганизмы — к сульфасину, цефалеперазону; грамотрицательные — к нетилмицину, цефатоксиму, цефалеперазону, что необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии.

С целью верификации диагноза НС возможно использование пресепсина как раннего маркера сепсиса, уровень которого при последующем подтверждении бактериальной инфекции повышается в среднем на 24 часа раньше, чем традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), а снижение его уровня на фоне проводимой терапии может быть расценено как благоприятное течение заболевания (в совокупности с данными клинических и лабораторно-инструментальных исследований) и служить надежным маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Боронина И.В., Пшениснов К.В., Попова И.Н. Концентрация прокальцитонина как критерий прекращения антибактериальной терапии при подозрении на сепсис новорожденных у поздних недоношенных и доношенных детей. Неонатология: новости, мнения, образование. 2019; 7(1): 44–52. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11006>.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис или жизнь: время решает всё! Status Praesens. Педиатрия и неонатология. 2019; 1(56): 47–56.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Шоковая терапия. Status Praesens. Педиатрия и неонатология. 2019; 2(58): 15–21.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Учебное пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2018.
- Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры, проблемы и перспективы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (1): 123–34. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.0028510.24110/0031-403X-2017-96-1-123-134>.
- Клингенберг К., Корнелис Р., Буонокор Д. и др. Ранний неонатальный сепсис с отрицательным посевом: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегиями антибактериальной терапии. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8; 1 (27): 95–106. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>.
- Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Олефир Ю.В. и др. Пресепсин — новый биологический маркер в диагностике и мониторинге эффективности лечения сепсиса. Северо-Кавказский медицинский вестник. 2018; 13(4): 273–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13107>.
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021; 11(2): 241–92.
- Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. Руководство. 2-е издание М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Mussap M., Puxeddu E., Burrai P. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012; 25(Suppl 5): 51–3.
- Peters C., Murthy S., Brant R. et al. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. Pediatric Critical Care Medicine. 2018; 19(8): e394–e402. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001598>.
- Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. Lancet. 2017; 390: 1770–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).

REFERENCES

- Aleksandrovich Yu.S., Boronina I.V., Pshenishnov K.V., Popova I.N. Kонтсentratsiya prokal'tsitonina kak kriteriy prekrashcheniya antibakterial'noy terapii pri podozrenii na sepsis novorozhdennykh u pozdnykh nedonoshennykh i donoshennykh detey [Procalcitonin concentration as a criterion for discontinuation of antibiotic therapy in case of suspected neonatal sepsis in late preterm and term infants]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obrazovaniye. 2019; 7(1): 44–52. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11006>. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Sepsis ili zhizn': vremya reshayet vso! [Sepsis or life: timing is everything!] Status Praesens. Pediatriya i neonatologiya. 2019; 1(56): 47–56. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Shokovaya terapiya [Shock therapy]. Status Praesens. Pediatriya i neonatologiya. 2019; 2(58): 15–21. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Sepsis novorozhdennykh [Sepsis of the newborn]. Uchebnoye posobiye dlya vrachev. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2018. (in Russian).
- Vel'kov V.V. Neonatal'nyy sepsis: gemokul'tury i biomarkery, problemy i perspektivy [Neonatal sepsis: blood cultures and biomarkers, problems and prospects]. Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskiy.. 2017; 96 (1): 123–34. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.0028510.24110/0031-403X-2017-96-1-123-134>. (in Russian).
- Klingenber K., Kornelis R., Buonokor D. i dr. Ranniy neonatal'nyy sepsis s otritsatel'nym posevom: na perekrestke mezhdru effektivnym lecheniyem sepsisa i strategiyami antibakterial'noy terapii



- [Culture-negative early neonatal sepsis: at the crossroads between effective sepsis management and antibiotic therapy strategies]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020; 8; 1 (27): 95–106. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>. (in Russian).
7. Kukes V.G., Marinin V.F., Olefir Yu.V. i dr. Presepcin — novyy biologicheskiy marker v diagnostike i monitoringe effektivnosti lecheniya sepsisa [Presepsin — a new biological marker in the diagnosis and monitoring of the effectiveness of sepsis treatment]. *Severo-Kavkazskiy meditsinskiy vestnik*. 2018; 13(4): 273–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13107>. (in Russian).
 8. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Sepsis u detey: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii (proyekt) [Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft)]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 11(2): 241–92. (in Russian).
 9. Samsygina G.A. Neonatal'nyy sepsis [Neonatal sepsis]. *Rukovodstvo*. 2-ye izdaniye Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
 10. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25(Suppl 5): 51–3.
 11. Peters C., Murthy S., Brant R. et al. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19(8): e394–e402. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001598>.
 12. Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390: 1770–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).