

В. А. Прилуцкая¹, И. Ю. Пристром^{1,2}, М. П. Бойдак^{1,2}

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ (С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6) У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»²

Цель: оценить диагностическую значимость провоспалительных маркеров у крайне незрелых недоношенных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Материалы и методы исследования: ретроспективно изучены данные 49 новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), получавших лечение в отделении реанимации. Срок гестации составил 27 (26–28) недель, масса тела при рождении – 950 (795–1185) граммов. Оценка уровней провоспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)) осуществлялась в динамике неонатального периода. Статистический анализ проводили с использованием MedCalc, Statistica 10.

Результаты исследования: установлено значимое отличие уровней ИЛ-6 ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,014$), ПКТ ($p = 0,030$) в 1-е сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сравнению с пациентами с респираторным дистресс синдромом. На 3–10-е сутки значимо различались уровни СРБ ($p < 0,001$) и ПКТ ($p < 0,001$). В 1-е сутки наибольшей диагностической значимостью обладал уровень ИЛ-6 (AUC 0,949, чувствительность – 77,1 %, специфичность – 98,9 %), на 3–10-е сутки – уровни СРБ и ПКТ.

Заключение: Проведенное исследование провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) продемонстрировало значимость данных биомаркеров при прогнозировании и раннем выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых недоношенных пациентов.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, инфекционно-воспалительные заболевания.

V. A. Prylutskaya, I. U. Prystrom, M. P. Boidak

CLINICO-DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY MARKERS (C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN, INTERLEUKIN-6) IN PREMATURE NEWBORN INFANTS

Purpose: to evaluate the diagnostic value of pro-inflammatory markers in extremely immature premature newborns with infectious and inflammatory diseases.

Materials and methods of the study: data from 49 newborns with extremely low and very low body weight (ELBW and VLBW) treated in the intensive care unit were retrospectively studied. Gestational age was 27 (26–28) weeks, birth weight was 950 (795–1185) grams. The levels of pro-inflammatory markers (c-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6)) were assessed over the course of the neonatal period. Statistical analysis was performed using MedCalc, Statistica 10.0.

Study results: A significant difference was established in the levels of IL-6 ($p < 0.001$), CRP ($p = 0.014$), PCT ($p = 0.030$) on the 1st day of life in very premature newborns with infectious and inflammatory diseases compared to patients with respiratory

distress syndrome. On days 3–10, the levels of CRP ($p < 0.001$) and PCT ($p < 0.001$) differed significantly. On 1st day, the level of IL-6 had the greatest diagnostic significance (AUC 0.949, sensitivity – 77.1 %, specificity – 98.9 %), on days 3–10 – the content of CRP and PCT. Conclusion: The study of pro-inflammatory indicators (CRP, PCT, IL-6) demonstrated the significance of these biomarkers in predicting and early detection of infectious and inflammatory diseases in extremely immature premature patients.

Key words: premature newborn, procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, infectious-inflammatory diseases.

Недоношенность является одним из главных факторов риска развития инфекционно-воспалительных процессов у новорожденных. Крайняя незрелость (гестационный возраст менее 28 недель), экстремально низкая масса тела при рождении (ЭНМТ), констатируемая как масса тела менее 1000 граммов, и очень низкая масса тела (ОНМТ), определяемая как масса тела менее 1500 граммов, сопровождаются множеством проблем и вызывают серьезные осложнения, включая инфекционно-воспалительные заболевания, выраженные респираторные и сердечно-сосудистые нарушения, неблагоприятный неврологический прогноз. Крайняя незрелость иммунной системы делает данную категорию младенцев особенно уязвимыми перед инфекциями [6, 8]. В связи с этим, ранняя диагностика инфекционно-воспалительных процессов у недоношенных новорожденных является приоритетной задачей неонатологии.

В последние годы все больше внимания уделяется поиску биомаркеров, которые могут помочь в ранней и точной диагностике инфекционных заболеваний у недоношенных детей. С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) являются тремя биомаркерами, которые активно исследуются в контексте их значимости для прогнозирования и диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний и системного воспалительного ответа у пациентов периода новорожденности [3].

С-реактивный белок – это пентамерный гликопротеин, который синтезируется в печени в ответ на воспалительные процессы, вызванные инфекцией или травмой [2, 4]. Повышенные уровни СРБ могут свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в организме. У недоношенных новорожденных, особенно имеющих экстремально и очень низкую массу тела при рождении, уровень СРБ может быть повышен даже без явных признаков инфекции [7]. Однако СРБ все же, может служить важным индикатором риска развития инфекции у недоношенных, и его использование в сочетании с други-

ми биомаркерами может улучшить точность диагностики [1, 2].

Прокальцитонин является прекурсором гормона кальцитонина, который участвует в регуляции кальциевого обмена. Уровень ПКТ также повышается при воспалительных процессах, включая бактериальные инфекции [1, 7]. Недавние исследования показали, что измерение уровня ПКТ может быть полезным инструментом для диагностики инфекций у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела [1]. Однако, более подробные исследования необходимы для определения точных границ содержания ПКТ крови, которые могут свидетельствовать о наличии инфекции.

Интерлейкин-6 является одним из наиболее важных цитокинов, играющих роль в регуляции воспалительного и иммунного ответа. Уровень ИЛ-6 быстро повышается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, его уровень может служить хорошим индикатором наличия и тяжести инфекционного процесса у недоношенных новорожденных [9]. Некоторые исследования указывают на значимость измерения уровня ИЛ-6 в прогнозировании инфекций у недоношенных новорожденных [3, 5]. Несмотря на это, необходимо отметить, что повышенные уровни ИЛ-6 могут быть также обусловлены стрессовым состоянием, что осложняет их интерпретацию и обосновывает дальнейшие исследования для подтверждения результатов и определения точных нормативных значений уровня ИЛ-6 [5].

Действующий клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 34 от 18.04.2022, ввел данные лабораторные показатели в программу диагностических мероприятий на III–IV технологических уровнях оказания перинатальной помощи у новорожденных с врожденными инфекциями, однако не регламентирует сроки, регулярность, порядок их оцен-

ки и интерпретации, что обосновывает актуальность и научно-практическую значимость исследования.

Цель исследования: оценить клиническо-диагностическую значимость провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) при инфекционно-воспалительных заболеваниях у крайне незрелых недоношенных новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включавшее 49 крайне незрелых недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ. Исследование охватывало период с сентября 2022 года по апрель 2023 года. Все пациенты были рождены в роддоме и находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (директор к. м. н. Васильев С. А.). Срок гестации новорожденных составил 27 (26–28) недель. Среди обследованных 24 (49 %) мальчика, 25 (51 %) девочек. Масса тела при рождении колебалась от 560 до 1400 граммов и медиана была 950 (795–1185) граммов. Через естественные родовые пути родилось 2 (4,1 %) детей, путем абдоминального родоразрешения – 47 (95,9 %) новорожденных. Среди обследованных младенцев у 33 % верифицирован диагноз «Врожденный сепсис новорожденного» (шифр согласно международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра: P36), у 38 % – «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная» (МКБ: P39) / «Врожденная пневмония» (МКБ: P23), у 29 % – «Респираторный дистресс новорожденного» (МКБ: P22). Оценка тяжести состояния пациентов производилась с учетом данных акушерско-гинекологического анамнеза матери (срок родоразрешения, особенности родового периода, физического обследования пациентов (физическое развитие и оценка по шкале Апгар при рождении, необходимость респираторной и кардиотонической поддержки), результатов лабораторно-инструментального обследования. Все дети в родильном зале получили сурфактантзаместительную терапию. Для оценки влияния наличия преждевременного разрыва околоплодных оболочек (ПРПО) на реализацию инфекционно-воспалительных заболеваний пациенты были

разделены на 2 группы: с наличием ПРПО в материнском анамнезе (группа 1, $n = 21$) и без него (группа 2, $n = 28$). Группы были сопоставимы по полу и антропометрическим характеристикам. Продолжительность безводного периода у матерей новорожденных составила 72 (42–126) часа. Критерии исключения: наличие выявленных множественных врожденных пороков развития, генетических синдромов, водянки плода и новорожденного, наследственных метаболических нарушений обмена веществ.

Уровни ИЛ-6 и ПКТ определяли в сыворотке крови новорожденных в 1-е и на 3–10-е сутки жизни хемилюминесцентным методом (аппараты Malugmi 2000 / Architect 1000), содержание С-реактивного белка измеряли биохимическим (турбидиметрическим) методом анализа (аппарат Thermo Scientific Konelab 30i) согласно инструкции производителей реагентов в клиническо-диагностической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» (заведующий З. В. Блыга).

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программного обеспечения MedCalc, Statistica 10. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Для непараметрических переменных описаны медиана (Me) и интерквартильный размах (Interquartile range – IQR), соответствующий 25-му и 75-му процентиллям (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 – точный двусторонний критерий Фишера. Интегральную диагностическую значимость оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых (ROC, англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приёмника) с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC), 95 % доверительного интервала (ДИ), с учетом диагностического порога (cut off), оценкой точности (%), чувствительности (Se, %) и специфичности (Sp, %). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, ПКТ) у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ в группах детей от матерей с ПРПО и без ПРПО, что отражено в таблице 1. В 1-е сутки жизни уровни ИЛ-6 и СРБ были выше в группе детей от матерей с ПРПО и статистически значимо отличались по сравнению аналогичными показателями группы 2 ($p = 0,050$ и $p = 0,049$ соответственно). С 3-х суток жизни содержание ИЛ-6 и СРБ не имело достоверных различий, уровень ПКТ был статистически значимо выше в группе новорожденных пациентов от матерей с ПРПО ($p = 0,024$).

При анализе диагностической ценности исследуемых маркеров среди всей выборки пациентов с экстремально и очень низкой массой тела установлены значимые различия уровней ИЛ-6 ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,014$), ПКТ ($p = 0,030$) в 1-е сутки жизни у новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией (врожденный сепсис; инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная; врожденная пневмония, $n = 35$) от аналогичных показателей пациентов с респираторным

дистресс-синдромом ($n = 14$). На 3–10-е сутки уровень ИЛ-6 не имел статистической значимости среди пациентов сравниваемых групп. Содержание СРБ сыворотки крови составило 5,55 (4,05–9,20) мг/л против 1,68 (1,52–3,57) мг/л ($p < 0,001$), прокальцитонина – 4,45 (1,6–15,2) против и 0,69 (0,31–0,89) нг/мл ($p < 0,001$).

В первые сутки среди проанализированных провоспалительных маркеров наибольшей диагностической информативностью обладал ИЛ-6: AUC 0,949 ($\pm 95\%$ ДИ 0,846–0,991), чувствительность и специфичность при cut off равном 127,6 составили 77,1 % и 98,9 %. СРБ и ПКТ не имели выраженной диагностической значимости в 1-е сутки ввиду относительно низких показателей AUC, чувствительности и специфичности (рисунок 1).

Анализ маркёров на 3–10-е сутки жизни недоношенных пациентов с ЭНМТ и ОНМТ показал высокую диагностическую ценность СРБ и ПКТ, а для ИЛ-6 – умеренную диагностическую значимость и низкую специфичность (рисунок 2).

При суммарной оценке маркёров в диагностике инфекционно-воспалительных процессов

Таблица 1. Уровни провоспалительных маркёров у недоношенных пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации, рожденных матерями с ПРПО и без ПРПО, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Недоношенные новорожденные		Статистическая значимость различий, p
	Группа 1 ($n = 21$)	Группа 2 ($n = 28$)	
1-е сутки жизни			
ИЛ-6, пг/мл	157,3 (24,0–397,0)	135,5 (61,2–274,0)	0,050
ПКТ, нг/мл	0,56 (0,39–1,30)	0,56 (0,41–1,51)	0,952
СРБ, мг/л	2,90 (2,18–4,98)	1,65 (0,40–2,95)	0,049
3–10-е сутки жизни			
ИЛ-6, пг/мл	9,26 (5,27–49,12)	13,40 (5,67–66,70)	0,698
ПКТ, нг/мл	5,48 (1,18–9,34)	2,0 (0,67–6,90)	0,024
СРБ, мг/л	5,18 (2,55–8,10)	4,30 (2,30–8,78)	0,624

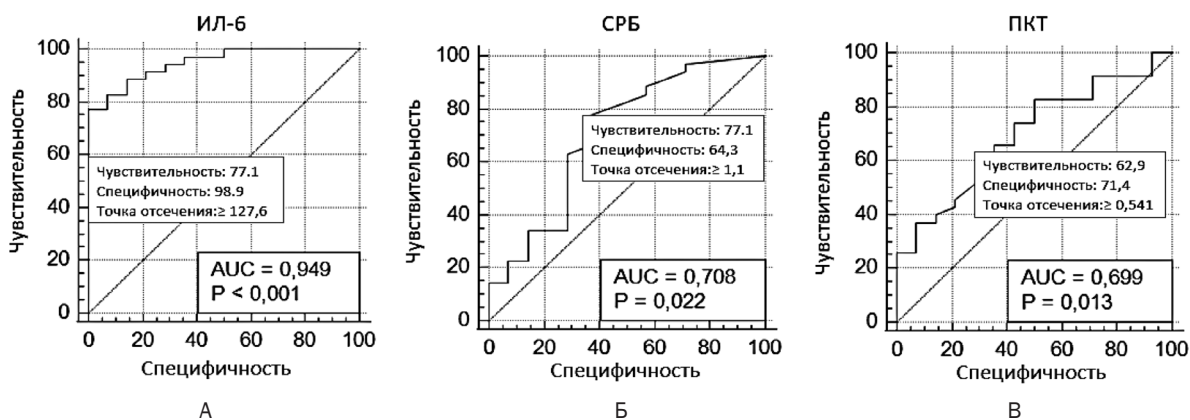


Рисунок 1. ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6 (А), СРБ (Б) и ПКТ (В) у крайне незрелых недоношенных пациентов в 1-е сутки жизни

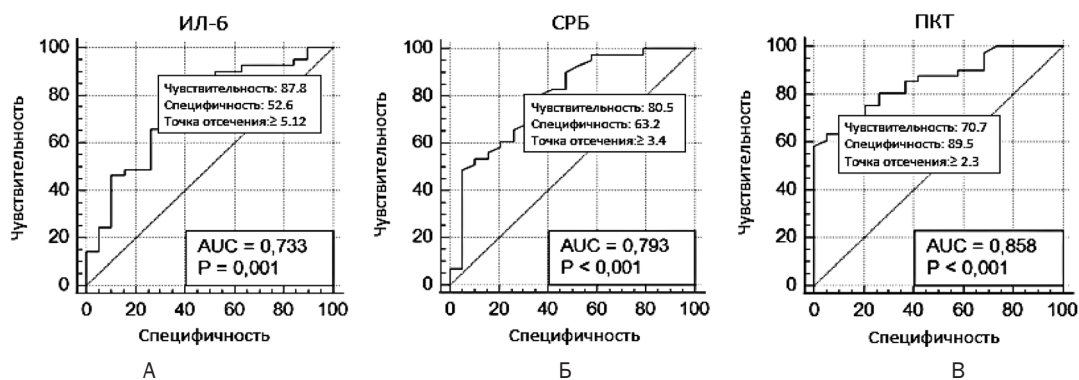


Рисунок 2. ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6 (А), СРБ (Б) и ПКТ (В) у крайне незрелых недоношенных пациентов на 3–10-е сутки жизни

Таблица 2. **Диагностическая ценность совокупной оценки ИЛ-6, СРБ и ПКТ при инфекционно-воспалительных заболеваниях у крайне незрелых недоношенных детей в 1-е и на 3–10-е сутки жизни**

Показатель	Сочетание провоспалительных биомаркеров		
	СРБ и ИЛ-6	ПКТ и ИЛ-6	ПКТ и СРБ
1-е сутки жизни			
AUC (±95 % ДИ)	0,947 (0,843–0,991)	0,957 (0,857–0,994)	0,722 (0,576–0,841)
Точность, %	87,8	85,7	71,4
Se, %	78,6	88,6	97,4
Sp, %	91,4	78,6	33,6
p	<0,001	<0,001	0,050
3–10-е сутки жизни			
AUC (±95 % ДИ)	0,804 (0,681–0,895)	0,790 (0,782–0,956)	0,879 (0,769–0,949)
Точность, %	80,0	81,7	80,0
Se, %	90,2	82,9	82,9
Sp, %	57,9	78,9	73,7
p	0,016	<0,001	<0,001

у крайне незрелых недоношенных новорожденных в 1-е сутки жизни наиболее статистически значимым являлось применение комбинации ПКТ и ИЛ-6, а на 3–10-е сутки – совокупная оценка СРБ и ПКТ (таблица 2).

Полученные результаты обосновывают целесообразность применения в клинической практике сочетаний провоспалительных маркеров при оценке текущего инфекционно-воспалительного процесса у крайне незрелых недоношенных новорожденных пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации. С учетом более высокой информативности совместного применения биомаркеров по сравнению с каждым критерием по отдельности, совокупная оценка данных показателей может существенно оптимизировать лечебную тактику и принятие решения о коррекции антибактериальной терапии. Полученные данные носят предварительный характер, должны быть расширены с помощью увеличения выборки пациентов, дальнейших на-

блюдений у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста с детализацией особенностей анамнеза матерей и родов, гистологического исследования плаценты, гемокультуры младенцев и характеристикой объемов проводимой терапии.

Согласно полученным результатам, при наличии в анамнезе преждевременного разрыва плодных оболочек у матери установлены значимо более высокие уровни ИЛ-6 и СРБ сыворотки крови новорожденных в 1-е сутки жизни, а через 72 часа постнатальной жизни – статистически значимо более высокое содержание ПКТ крови ($p = 0,024$), что свидетельствует о повышенной вероятности реализации инфекционно-воспалительных процессов у недоношенных от матерей с ПРПО. Среди исследованных лабораторных показателей в первые сутки жизни наиболее информативным является ИЛ-6 ($Se = 77,1\%$, $Sp = 98,9\%$), с 3-х суток – ПКТ ($Se = 70,7\%$, $Sp = 89,5\%$). Суммарная оценка показателей позволила повысить диагностиче-

скую точность провоспалительных маркеров – в первые 24 часа оптимальным является использование комбинации ПКТ и ИЛ-6 (Se = 88,6 %, Sp = 78,6 %, точность 85,7 %), после 72 часов жизни – СРБ и ПКТ (Se = 82,9 %, Sp = 73,7 %, точность 80,0 %). Таким образом, проведенное исследование провоспалительных биомаркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) продемонстрировало значимость данных параметров при прогнозировании и раннем точном выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых недоношенных пациентов.

Литература

1. *Диагностическая точность пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка у новорожденных с ранним неонатальным сепсисом: одноцентровое проспективное исследование* / Е. Н. Балашова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 10–21.
2. *An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks* / N. Hofer [et al.] // Neonatology. – 2012. – Vol. 102. – P. 25–36.
3. *C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection* / C. Chiesa [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 60–68.
4. *Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants* / V. Pisani [et al.] // The J. of Mater.-Fetal and Neonat. Med. – 2012. – Vol. 25, suppl. 3. – P. 21–25.
5. *Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis* / J. S. Cortés [et al.] // Am. J. of Perinatol. – 2021. – Vol. 38, suppl. 1. – P. 338–346.
6. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network* / B. J. Stoll [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 443–456.
7. *Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis* / C. Auriti [et al.] // Arch. of Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. F368–F370.

8. *Shane, A. L. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes* / A. L. Shane, B. J. Stoll // J Infect. – 2014. – Vol. 68, suppl. 1. – P. S24–S32.

9. *Zhao, F. X. Value of IL-6 and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis* / F. X. Zhao, G. H. Liu, J. Zhang // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. CJCP. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1311–1315.

References

1. *Diagnosticheskaya tochnost' presepsina, prokal'citonina i S-reaktivnogo belka u novorozhdennykh s rannim neonatal'nym sepsisom: odnocentrovoye prospektivnoye issledovaniye* / E. N. Balashova [et al.] // Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. – 2023. – Vol. 11, № 3. – S. 10–21.
2. *An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks* / N. Hofer [et al.] // Neonatology. – 2012. – Vol. 102. – P. 25–36.
3. *C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection* / C. Chiesa [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 60–68.
4. *Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants* / V. Pisani [et al.] // The J. of Mater.-Fetal and Neonat. Med. – 2012. – Vol. 25, suppl. 3. – P. 21–25.
5. *Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis* / J. S. Cortés [et al.] // Am. J. of Perinatol. – 2021. – Vol. 38, suppl. 1. – P. 338–346.
6. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network* / B. J. Stoll [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 443–456.
7. *Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis* / C. Auriti [et al.] // Arch. of Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. F368–F370.
8. *Shane, A. L. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes* / A. L. Shane, B. J. Stoll // J Infect. – 2014. – Vol. 68, suppl. 1. – P. S24–S32.
9. *Zhao, F. X. Value of IL-6 and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis* / F. X. Zhao, G. H. Liu, J. Zhang // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. CJCP. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1311–1315.

Поступила 23.01.2024 г.