



ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ

ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ

Прилуцкая В.А., Бойдак М.П., Свирская О.Я., Король-Захаревская Е.Л., Гончарик А.В., Пристром И.Ю.
УО «Белорусский государственный медицинский университет», ²ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», ОАиР (ПНД)



Цель исследования — оценка значимости провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) при диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных детей в условиях оказания медицинской помощи пациентам в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 49 детей раннего неонатального периода, родившихся в РНПЦ Мать и дитя и проходивших лечение в ОАиР в апреле–июне 2022 года. Гестационный возраст (ГВ) детей – 29 (27–33) нед., масса тела (МТ) 1190 (915–1700) грамм. Мальчиков - 28 (57%), девочек - 21 (43%). Пациенты разделены на 3 группы: Гр1 – с врожденной пневмонией/бактериальным сепсисом (n=15), Гр2 – врожденной инфекцией неуточненной (n=14), Гр3 (группа сравнения) – РДС (n=20). Оценка тяжести состояния производилась путем анализа данных (1-е и 3-е сут жизни) физикального обследования (шкала Апгар при рождении, особенности респираторной и кардиотонической поддержки), лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический и иммунохимический анализы крови, кислотно-основное состояние, уровень лактата и глюкозы в крови), а так же данные акушерско-гинекологического анамнеза матери (патоморфология плаценты, особенности родового периода) (табл.1). Чувствительность и специфичность провоспалительных маркеров определяли с использованием стандартных формул (формулы 1, 2). Анализ данных осуществлялся методами непараметрической статистики с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.0.

Результаты

При проведении исследования нами не установлено влияния ГВ и МТ на уровни интерлейкина (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (PCT) в крови (p>0,05). Содержание ИЛ-6 всей выборки детей в 1-е сутки было 131 (63–233) (Ме (25%–75%)) пг/мл, СРБ – 1,6 (0,6–2,8) мг/л, PCT – 0,45 (0,29; 0,61) нг/мл. Уровни ИЛ-6 в Гр1 – 247 (137–421), Гр2 – 139 (102–226) пг/мл против 66 (39–104) пг/мл в Гр3 (H=17,4, p<0,001, p₁₋₃ <0,001, p₂₋₃ =0,043). Содержание ИЛ-6 было выше при ПИОВ во всех группах и коррелировало с длительностью безводного промежутка при рождении у пациентов Гр1 и Гр2. В первые 24 часа жизни в группах выявлены различия уровней СРБ (H=14,6, p<0,001, p₁₋₃ <0,001) и PCT (H=10,7, p=0,005, p₁₋₃ =0,003). На 3–7-е сутки уровни ИЛ-6 не имели различий (Гр1 – 16 (12; 46), Гр2 – 52 (0,8–102), Гр3 – 9 (0,8–19) пг/мл, H=3,33, p=0,189). Отмечен повышенный уровень СРБ у пациентов Гр1 в сравнении с детьми Гр2, Гр3 (8,6 (5,3–9,0), 5,2 (3,6–6,5) и 2,8 (1,6–5,1) мг/л соответственно, H=15,9, p<0,001), статистически значимых различий среди Гр1 и Гр2 не было (p=0,180). Показатель PCT составил в Гр1 – 14,3 (9,4–17,3), Гр2 – 4,0 (2,4–6,3), Гр3 – 1,1 (0,8–3,1) нг/мл (H=33,0, p<0,001, p₁₋₃ <0,001, p₂₋₃ =0,048, p₁₋₂ <0,001), демонстрируя более выраженную диагностическую точность у пациентов в указанный промежуток времени.

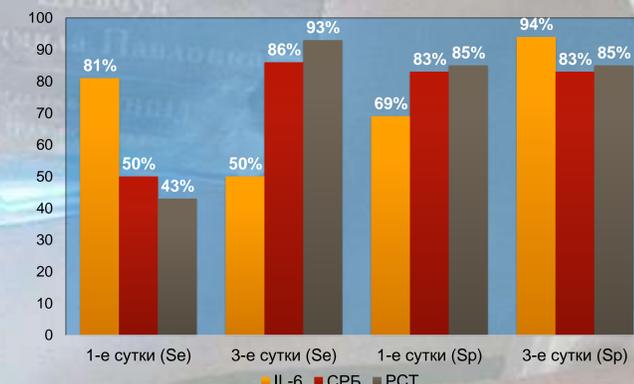


Рисунок 2 – Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) исследуемых провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, PCT) на 1-е и 3-е сутки жизни

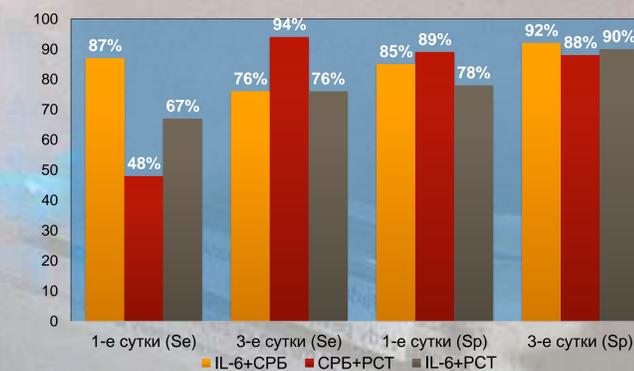


Рисунок 3 – Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) комбинированной оценки провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, PCT) на 1-е и 3-е сутки жизни

Формула 1 – Расчет чувствительности (Se) диагностического теста

$$Se (\%) = a / (a+c)$$

Формула 2 – Расчет специфичности (Sp) диагностического теста,

$$Sp (\%) = d / (b+d)$$

где «a» – истинноположительные, «b» - ложноположительные, «с» - ложноотрицательные, «d» - истинноотрицательные результаты

Введение

Одними из самых распространенных патологий неонатального периода являются инфекционно-воспалительные заболевания. В структуре смертности в отделениях реанимации для новорожденных причины, связанные с инфекционными осложнениями уверенно занимают 3-е место. Высокая частота инфицирования детей обусловлена незрелостью защитных систем организма, наличием стресс-факторов, ввиду необходимости перестройки и адаптации органов и систем к внеутробной жизни, частым присутствием патологических процессов со стороны материнского организма, необходимостью проведения инвазивных процедур с целью поддержания жизнеобеспечения при угрожающих состояниях. В связи с этим активно исследуются способы ранней и точной диагностики инфекционных процессов. Использование специфических провоспалительных маркеров широко распространено в неонатальной практике, однако обсуждение их диагностической ценности с целью верификации инфекции у новорожденных, ввиду анатомо-физиологических особенностей, до сих пор имеет статус активной дискуссии. Для диагностики и мониторинга инфекционных процессов широко используются лабораторные методы определения белковых и иммунологических маркеров воспаления, что обусловлено их непосредственным участием в каскаде реакций неспецифической защиты. Наиболее часто в клинической практике с данной целью используются С-реактивный белок и прокальцитонин. Однако стоит учитывать, что превышение пороговых показателей данных маркеров может быть также обусловлено рядом неинфекционных причин, в том числе активацией системы врожденного иммунитета в первые двое суток жизни вследствие родового стресса. В литературе встречаются данные об использовании провоспалительных цитокинов, однако разработка диагностических стандартов ведется до сих пор, а данные исследований имеют спорные моменты. Стандартизация и улучшение подходов к диагностике и лечению имеют приоритетный уровень в неонатальной практике. Таким образом, поиск наиболее оптимальных и доступных методов диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных имеет актуальность и подлежит дальнейшему изучению с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам неонатального профиля.

Таблица 1– Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп новорожденных

Данные клинического состояния	Гр1 n=15		Гр2 n=14		Гр3 n=20	
	1-е	3-е	1-е	3-е	1-е	3-е
Срок гестации (ср. знач.;min-max), нед.	27 (24-31)		30 (23-39)		31 (25-37)	
Маса тела при рождении (ср. знач.;min-max), гр.	980 (740-1470)		1639 (790-3980)		1726 (700-4400)	
Оценка по шкале Апгар (ср. знач.;min-max), балл	4 (1-8) /ИВЛ		6 (4-8) /ИВЛ		6 (3-8) / ИВЛ	
Патоморфология плаценты, абс. (%):						
- инфицирование	9 (60)		5 (35)		5 (25)	
- признаки мелкоочаговых изменений	3 (20)		6 (43)		7 (35)	
- без патологии	3 (20)		3 (22)		8 (40)	
Преждевременное излитие о/плодных вод в анамнезе, абс. (%)	7 (46,7)		3 (21,4)		6 (30)	
Потребность в ИВЛ, абс. (%)	14 (93)	10(67)	13(93)	5(35,7)	17(85)	3(15)
СРАР-терапии, абс.(%)	1 (6,7)	3 (20)	1 (7,1)	2 (14,3)	3 (15)	1 (5)
Потребность в кардиотонической терапии: дофамин 0,5% + ср.знач. мг/кг*мин	15(100)	8(53)	13(93)	3(21,4)	13(65)	2(10)
	(10,4)	(12,1)	(10,0)	(10,1)	(8,1)	(5,0)
Потребность в кардиотонической терапии: адреналин 0,18% + ср.знач. мг/кг*мин	6(40)	4(26,6)	2(14,3)	1(7,1)	1(5)	0
	(0,2)	(0,2)	(0,2)	(0,3)	(0,2)	
Лейкоцитоз (>20 тыс.), абс. (%)	1(6,7)	2(13,3)	0	2(14,3)	0	2(10)
Лейкопения (< 7 тыс.), абс. (%)	10(73)	7(46,6)	7(50)	1(7,1)	7(35)	2(10)
Нейтрофильный индекс (>0,2), абс.(%)	4(26,6)	5(33,3)	3(21,4)	2(14,3)	5(25)	1(5)
Лактат (ср. знач.;min-max), ммоль/л	3,5 (1-11,4)	1,6 (0,8-5)	3,1 (1-11)	2,0 (0,7-8)	2,7 (1,2-7)	2,1 (0,9-3,2)
Глюкоза (ср. знач.;min-max), ммоль/л	7,7 (3,6-17)	4,8 (2-10)	7,1 (4-13)	5,2 (3-10,8)	5,5 (2,9-8)	4,5 (3,5-5,6)
BE (ср. знач.;min-max), ммоль/л	-6,9 (-11,4;-1,1)	-7,7 (-12;-1,2)	-6,5 (-10,3;-1,6)	-7,1 (-9,3;-2,1)	-5,5 (-8,3;-3,1)	-4,2 (-10,4;1,2)
Летальный исход, абс. (%)	3 (20)		0 (0)		0 (0)	

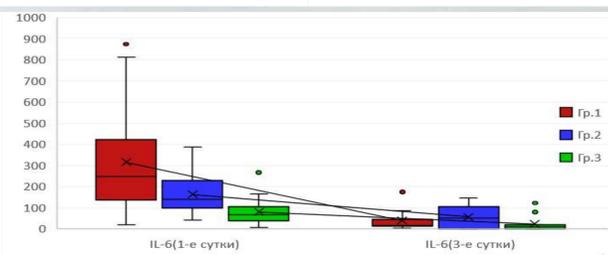
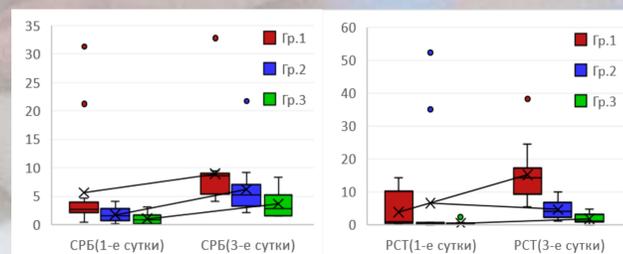


Рисунок 1 – Сравнительная динамика провоспалительных маркеров в исследуемых группах пациентов

С целью оценки диагностической значимости провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ и ПКТ), был проведен расчет их общих Se и Sp для анализов крови на 1-й и 3-й дни жизни. Порогом положительного результата было принято для ИЛ-6 - >53 пг/мл, СРБ - >2 мг/л и для PCT - >1 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о низкой чувствительности СРБ (50%), PCT (43%), однако высокой специфичности маркеров (83% и 85%) в 1-е сутки жизни. ИЛ-6 в указанный промежуток времени имел высокую чувствительность (81%) и умеренную специфичность (69%). (рис.2,3). При оценке повторного анализа на 3-е сутки: показатели ИЛ-6 имели низкую чувствительность (50%) и высокую специфичность (94%), СРБ и PCT показали высокую чувствительность (86% и 93%) и специфичность (83% и 85%) соответственно в данный промежуток времени.

Выводы

При использовании СРБ и PCT в первые сутки жизни в качестве диагностических тестов инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных отмечалась низкая чувствительность (50% и 43%), однако в динамике к третьим суткам показатели имели высокую диагностическую значимость (Se=86%, Se= 93%). ИЛ-6 является чувствительным провоспалительным маркером у новорожденных в первые сутки жизни, при этом уровень данного показателя коррелирует с длительностью безводного промежутка. В динамике раннего неонатального периода уровни СРБ и PCT у пациентов с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями имели статистически значимые различия. Наибольшую прогностическую значимость степени выраженности инфекционного процесса в 1-е сутки демонстрирует суммарная оценка показателей ИЛ-6 и СРБ (Se=87%; Sp=85%), на 3-е сутки жизни – комбинация содержания PCT+СРБ (Se=94%; Sp=88%). Полученные результаты обосновывают применение в клинической практике сочетаний динамических провоспалительных маркеров при оценке текущего инфекционного процесса.