

## Окремі імунологічні біомаркери тяжкості перебігу неонатального сепсису в немовлят при різній запальній відповіді організму

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(2):127-134 doi: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1573

**Резюме. Мета дослідження:** для поліпшення результатів лікування хворих на неонатальний сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка вивчити діагностичну цінність і показники клініко-епідеміологічного ризику окремих імунологічних біомаркерів як показників тяжкості клінічного перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 56 дітей, хворих на неонатальний сепсис. Тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, REMOD, SCRIB, NEOMOD. Усім новонародженим проведено комплексне імунологічне дослідження з визначенням вмісту імуноглобулінів А, G, М у сироватці крові, С-реактивного білка, пресепсину, прокальцитоніну, інтерлейкінів-6, -8, -10. Сформовано 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 25 немовлят, хворих на неонатальний сепсис, з рівнем у сироватці крові С-реактивного білка < 20 мг/л (частка хлопчиків — 52,0 %, мешканці міста — 80,0 %, середній вміст С-реактивного білка —  $8,80 \pm 0,41$  мг/л). II клінічну групу сформувала 31 дитина з неонатальним сепсисом і концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові > 20 мг/л (частка хлопчиків — 62,8 % ( $p > 0,05$ ), мешканці міста — 57,1 % ( $p > 0,05$ ), середній вміст С-реактивного білка —  $29,70 \pm 1,89$  мг/л ( $p < 0,05$ )). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівнянними. **Результати.** Проведені дослідження показали, що тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, REMOD, SCRIB, NEOMOD, у групах порівняння не мала вірогідних відмінностей. Встановлено, що в новонароджених з вмістом С-реактивного білка < 20 мг/л порівняно з представниками II клінічної групи концентрація ІЛ-6 була в 1,7 раза, ІЛ-8 — у 1,5 раза, ІЛ-10 — в 1,8 раза нижчою. Отже, у пацієнтів II групи встановлено ризик зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові > 31,4 пг/мл (відносний ризик (ВР) 1,7 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,3–2,2) при співвідношенні шансів (СШ) 2,8 (95% ДІ 1,6–5,1)), ІЛ-10 > 18 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,1–2,4) при СШ 2,9 (95% ДІ 1,6–5,3)), ІЛ-8 > 24,0 пг/мл (ВР 1,9 (95% ДІ 1,2–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,5–8,8)). Серед вивчених імунологічних біомаркерів концентрація пресепсину > 1000 нг/мл мала найкращі показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого сепсису за даними констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції (СШ 4,3–6,0; відносний ризик 2,3–2,5; атрибутивний ризик 32,0–42,0 %). **Висновки.** Підвищений вміст окремих маркерів неонатального сепсису (пресепсин, прокальцитонін) та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) може вважатися біомаркером тяжкого перебігу неонатального сепсису з імовірним розвитком поліорганної дисфункції.

**Ключові слова:** неонатальний сепсис; С-реактивний білок; пресепсин



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Тарнавська Світлана Іванівна, к.м.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», вул. Руська, 207а, м. Чернівці, 58023, Україна; e-mail: [tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua](mailto:tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua); tel.: +38(050) 5643441  
For correspondence: Svitlana Tarnavska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; Regional Children's Clinical Hospital, st. Russkaya, 207A, Chernivtsi, 58023, Ukraine; e-mail: [tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua](mailto:tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua); phone: +38(050) 5643441

Full list of authors information is available at the end of the article.

## Вступ

Неонатальний сепсис — це клінічний синдром із системними клінічними проявами, спричиненими присутністю патогенних мікроорганізмів (бактерій, вірусів або грибів) у звичайно стерильних біосередовищах новонародженого [16], що й на сьогодні залишається важливою причиною нейрокогнітивних ускладнень і неонатальної смертності [9]. Особливістю неонатального сепсису є неспецифічна клінічна картина, поєднана з відсутністю верифікуючих біомаркерів [13], через що маніфестація відбувається в «коридорі» від ледь помітних ознак до швидко прогресуючої летальної полісистемної недостатності [15].

Результати наукових пошуків у напрямку поліпшення діагностики неонатального сепсису свідчать про те, що культуральні методи не є адекватними, а традиційні лабораторні біомаркери, такі як С-реактивний білок і прокальцитонін, мають обмеження, оскільки необхідні їх серійні вимірювання [3]. Найбільш сучасні інструменти молекулярної діагностики, такі як полімеразна ланцюгова реакція, секвенування і мас-спектрометрія, обіцяють більш швидке й чутливе виявлення захворювань, але ще не входять у звичайну клінічну практику, особливо в умовах обмежених ресурсів. Унаслідок цього в багатьох випадках спеціалісти вдаються до емпіричного лікування підозрюваного сепсису, оскільки запізнити стартове лікування має набагато гірший прогноз [20], використовуючи ознаки порушення функції життєво важливих показників як діагностичні біомаркери сепсису [19]. Біомаркери дозволяють стратифікувати підгрупи ризику, зокрема тяжкого й несприятливого перебігу сепсису, а також виділити окремі ендотипи захворювання (наприклад, запальний, адаптивний і коагулопатичний) для персоналізованої терапевтичної тактики [21].

У нашій роботі з урахуванням показника запальної відповіді організму на інвазію патогенів — рівня С-реактивного білка, досліджували вміст окремих імунологічних маркерів (інтерлейкінів-6, -8, -10, загального IgG, прокальцитоніну, пресеписину) як біомаркерів тяжкого перебігу неонатального сепсису, встановленого за допомогою актуальних констеляційно-діагностичних шкал (SNAP, SNAPII, nSOFA, SNAPPEII, PELOD).

**Мета дослідження:** для поліпшення результатів лікування хворих на неонатальний сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка вивчити діагностичну цінність і показники клініко-епідеміологічного ризику окремих імунологічних біомаркерів як показників тяжкості клінічного перебігу захворювання.

## Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети в умовах неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр. проведено комплексне обстеження 56 новонароджених дітей, які хворіють на неонатальний сепсис.

Критеріями включення дітей до дослідження були: наявність у дитини діагностичних критеріїв сепсису;

неонатальний період життя; вміст пресеписину в сироватці крові > 300 нг/мл; інформована згода батьків на проведення дослідження.

Групоформувальною ознакою був середньогруповий показник вмісту С-реактивного білка.

Виходячи з вищенаведеного нами сформовано 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 25 немовлят, хворих на неонатальний сепсис, з рівнем у сироватці крові С-реактивного білка < 20 мг/л (частка хлопчиків — 52,0 %, мешканці міста — 80,0 %, середній вміст С-реактивного білка —  $8,80 \pm 0,41$  мг/л). II клінічну групу сформувала 31 дитина з неонатальним сепсисом і концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові > 20 мг/л (частка хлопчиків — 62,8 % ( $p > 0,05$ ), мешканці міста — 57,1 % ( $p > 0,05$ ), середній вміст С-реактивного білка —  $29,70 \pm 1,89$  мг/л ( $p < 0,05$ )).

Нами також було сформовано 2 підгрупи залежно від тяжкості перебігу хвороби, які оцінювались комплексно за вісьмома різними клініко-параклінічними шкалами перебігу захворювання.

У підгрупу Б увійшли пацієнти з вищими за середнє значення балами клінічних шкал оцінки тяжкості стану, тобто відносно тяжчим станом, а до підгрупи А увійшли діти з нижчими за середнє значення балами клінічних шкал оцінки тяжкості стану.

Загальний термін гестації обстежених пацієнтів дорівнював  $31,9 \pm 0,5$  тижня, частка немовлят з раннім і пізнім неонатальним сепсисом серед когорти пацієнтів становила 40,0 і 60,0 % випадків відповідно.

Оцінка антропометричних даних новонароджених не виявила відмінностей: з вагою до 1000 г народилося 20,0 % немовлят I клінічної групи проти 28,6 % ( $p > 0,05$ ) пацієнтів групи порівняння, а менше за 1500 г — 40,0 і 54,3 % пацієнтів I і II клінічних груп ( $p > 0,05$ ) відповідно. За рештою антропометричних даних принципових розбіжностей не було.

Діагностику й лікування неонатального сепсису здійснювали згідно з вітчизняними протоколами з урахуванням міжнародних рекомендацій [12, 18].

Для оцінки тяжкості перебігу неонатального сепсису застосовувались діагностично-прогностичні шкали: SNAPPII (Score for Neonatal Acute Physiology), SNAPEII (SNAP Perinatal Extenscon). Для оцінки органної дисфункції використовували шкали PELODII (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), PEMOD (Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score) [17]. Для оцінки ризику летального наслідку сепсису використовували прогностичну систему CRIBII (Clinical Risk Index for babies).

Комплексне обстеження дітей проводили в неонатальних відділеннях після встановлення діагнозу сепсису в 1-й, 3-й і 7-й день захворювання і проведення інтенсивної терапії.

Імунологічні дослідження проведені в лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом імуноферментного аналізу на апараті StatFax 303/Plus (США): вміст імуноглобулінів А, G, М у сироватці крові (г/л) — за допомогою тест-систем ТОВ МВЛ «Гранум» (м. Харків, Україна); концентрацію ін-

терлейкіну-6, -8, -10 (пг/мл) у сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів «Інтерлейкін-6 ІФА-БЕСТ», «Інтерлейкін-8 ІФА-БЕСТ», «Інтерлейкін-10 ІФА-БЕСТ»; уміст С-реактивного білка в сироватці крові (мг/л) — з використанням реагентів «СРБ ІФА-БЕСТ високочутливий»; уміст у сироватці крові пресепсину (HumansCD14, нг/мл) — за допомогою реагенту НycultBiotechNK 320, Netherlands.

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакета Statistica 10 StatSoft і Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості Pt (за Стьюдентом), Рф (метод кутового перетворення Фішера). Діагностична цінність тестів визначалася з урахуванням їх чутливості, специфічності, передбачуваної цінності позитивного (ПЦПР) та від'ємного (ПЦВР) результату з визначенням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), обчислювались показники клініко-епідеміологічного ризику з визначенням абсолютного (АР) і відносного ризиків (ВР), співвідношення шансів (СШ).

Обстеження проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

## Результати

У роботі показано, що тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD, у групах порівняння в цілому не відрізнялась (табл. 1).

Отже, як видно з наведених даних, у хворих з альтернативним вмістом С-реактивного білка не траплялося статистично вірогідних відмінностей у клінічних показниках тяжкості перебігу неонатального сепсису, визначеної за допомогою наведених констеляційно-діагностичних шкал.

На рис. 1 наведено середньогрупові показники сироваткової концентрації окремих інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) у новонароджених клінічних груп порівняння.

Отже, незважаючи на відсутність статистично вірогідних розбіжностей у середньогрупових показниках сироваткової концентрації наведених вище інтерлейкінів залежно від вмісту С-реактивного білка, все ж підвищений його вміст асоціювався зі зростанням вмісту даних прозапальних хемокінів у хворих II клінічної групи. Так, порівняно з новонародженими з вмістом С-реактивного білка < 20 мг/л у представників II клінічної групи концентрація ІЛ-6 була в 1,7 раза, ІЛ-8 — в 1,5 раза, ІЛ-10 — в 1,8 раза нижчою.

Виходячи з цього ми вважали, що рівень С-реактивного білка в сироватці крові дітей, хворих на неонатальний сепсис, який становить 20 мг/л і більше, може відображати клініко-епідеміологічний ризик зростання концентрації наведених вище потужних прозапальних цитокінів. Так, у представників II клінічної групи встановлено ризик зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові понад 31,4 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,3–2,2 при СШ 2,8 (95% ДІ 1,6–5,1)) та ІЛ-10 понад 18 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,1–2,4 при СШ 2,9 (95% ДІ 1,6–5,3)).

Навіть відсутність вірогідних відмінностей за середньогруповими значеннями концентрації інтерлей-

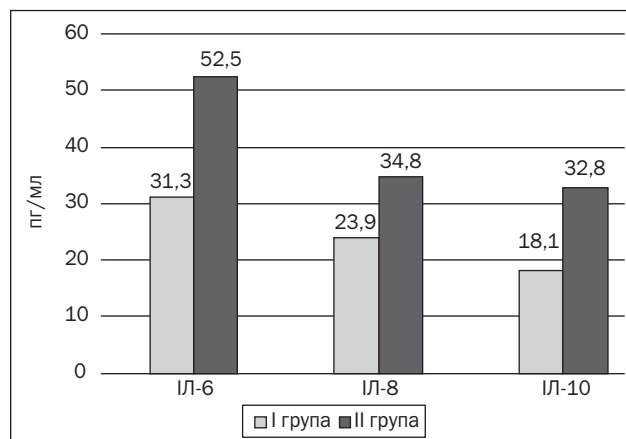


Рисунок 1. Вміст інтерлейкінів (пг/мл) у сироватці крові в новонароджених груп порівняння

Таблиця 1. Оцінка тяжкості клінічного перебігу неонатального сепсису (у балах) у пацієнтів клінічних груп, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал ( $M \pm m$ )

Шкали	I група	II група	p
CRIB	6,4 ± 0,7	6,4 ± 0,8	> 0,05
SNAP	14,5 ± 1,3	11,6 ± 1,1	> 0,05
SNAPII	19,4 ± 3,5	14,1 ± 2,1	> 0,05
SNAPPEII	23,4 ± 1,6	21,2 ± 1,6	> 0,05
PEMOD	7,3 ± 0,8	5,8 ± 0,6	> 0,05
PELOD	20,4 ± 3,9	14,5 ± 3,1	> 0,05
SOFA	6,9 ± 0,9	5,6 ± 0,5	> 0,05
nSOFA	3,6 ± 0,8	2,7 ± 0,6	> 0,05
NEOMOD	3,0 ± 0,5	2,1 ± 0,3	> 0,05

кіну-8 не дозволила спростувати дане припущення, оскільки новонароджені II клінічної групи мали статистично значущий ризик рівня ІЛ-8, що перевищував 24,0 пг/мл: ВР 1,9 (95% ДІ 1,2–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,5–8,8).

У табл. 2 наведені середньогрупові показники сучасних параклінічних маркерів наявності неонатального сепсису і загального ІgG у новонароджених з альтернативними показниками вмісту С-реактивного білка.

Отже, у новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, з альтернативними показниками С-реактивного білка вираженість запального процесу не асоціювалася з відмінностями в концентрації таких діагностичних маркерів сепсису, як пресепсин і прокальцитонін.

При цьому встановлено незначно вищі шанси зниження рівня загального ІgG < 5,0 г/л у сироватці крові дітей I клінічної групи, у яких сироватковий вміст С-реактивного білка не перевищував значень 20,0 мг/л: ВР 1,3 (95% ДІ 1,0–1,8) при СШ 1,9 (95% ДІ 1,1–3,3).

У новонароджених з тяжким перебігом сепсису, визначеним на підставі перевищення середньогрупового значення суми балів констеляційно-діагностичних шкал, які відображують поліорганну дисфункцію, мали місце статистично вірогідні розбіжності за вмістом ІЛ-6,

пресепсину й прокальцитоніну. Так, у хворих з тяжким перебігом сепсису, визначеним за шкалою SNAP, сироватковий вміст ІЛ-6 становив  $71,2 \pm 2,8$  пг/мл, а в дітей з менш тяжким перебігом —  $47,1 \pm 2,3$  пг/мл ( $p = 0,04$ ). Аналогічна тяжкість сепсису, визначена за шкалою SNAPII, також характеризувалась відмінностями в концентрації ІЛ-6 у сироватці крові —  $71,3 \pm 3,6$  проти  $45,1 \pm 2,4$  пг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Більш тяжкий перебіг неонатального сепсису, встановлений за шкалою SNAPII, також асоціювався зі статистично вірогідними відмінностями за вмістом в крові пресепсину, що становив  $1360,0 \pm 10,9$  нг/мл при тяжкому перебігу проти  $802,2 \pm 8,8$  нг/мл при дещо нижчій бальній оцінці за вказаною шкалою ( $p < 0,01$ ).

Цікавим виявився той факт, що концентрація С-реактивного білка в сироватці крові не відрізнялася у хворих при різній клінічній тяжкості інфекційно-запального процесу, визначеного за допомогою наведених вище констеляційно-діагностичних шкал.

У табл. 3 наведені показники діагностичної цінності окремих імунологічних біомаркерів у виявленні тяжкого перебігу неонатального сепсису.

Отже, підвищений вміст окремих маркерів неонатального сепсису (пресепсин, прокальцитонін) та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) при використанні наведених

**Таблиця 2. Вміст маркерів неонатального сепсису і загального ІgG у сироватці крові дітей груп порівняння**

Показники	I група	II група	P
Прокальцитонін (нг/мл)	$1,0 \pm 0,8$	$0,7 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Імуноглобулін G (г/л)	$4,36 \pm 0,20$	$5,72 \pm 0,40$	$p > 0,05$
Пресепсин (пг/мл)	$1340,4 \pm 213,8$	$1643,00 \pm 286,85$	$p > 0,05$

**Таблиця 3. Діагностична цінність окремих імунологічних маркерів у виявленні тяжкого перебігу сепсису, визначеного за шкалами SNAP, SNAPII, nSOFA, SNAPPEII, PELOD**

Показники	Діагностична цінність, % (95% ДІ)			
	Чутливість	Специфічність	ПЦВР	ПЦПР
<i>Концентрація інтерлейкіну 6 &gt; 60 пг/мл</i>				
SNAP	63 (35–85)	69 (48–86)	56 (31–78)	75 (53–90)
SNAPII	63 (35–85)	78 (56–93)	67 (38–88)	75 (53–90)
nSOFA	58 (28–84)	63 (42–81)	41 (18–67)	77 (55–92)
<i>Концентрація інтерлейкіну 8 &gt; 30 пг/мл</i>				
SNAPPEII	43 (18–71)	81 (62–94)	55 (24–83)	73 (54–88)
PELOD	38 (14–68)	73 (54–88)	38 (14–68)	73 (54–88)
<i>Концентрація пресепсину &gt; 1000 нг/мл</i>				
SNAP	60 (33–84)	73 (52–88)	56 (30–80)	76 (55–90)
SNAPII	60 (33–84)	80 (56–94)	69 (39–91)	72 (50–89)
<i>Концентрація прокальцитоніну &gt; 0,8 нг/мл</i>				
SNAP	33 (9–65)	85 (54–98)	58 (34–80)	67 (23–96)
SNAPII	33 (10–65)	82 (48–98)	53 (28–77)	67 (22–96)

вище точок розподілу може вважатися біомаркером тяжкого перебігу неонатального сепсису з помірними показниками специфічності й чутливості.

У табл. 4 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику даної події для наведених вище імунологічних показників.

Отже, шанси тяжкого перебігу сепсису в новонароджених вірогідно зростали в 1,8–2,7 раза за оцінкою поліорганної дисфункції відповідно до шкал SNAP, SNAPII або nSOFA при підвищенні в сироватці крові дітей вмісту інтерлейкіну-6 понад 60 пг/мл. Зростання сироваткового вмісту пресепсину понад 1000 нг/мл асоціювалось із важкими поліорганными порушеннями, спричиненими неонатальним сепсисом, у 2,3–2,5 раза вірогідно підвищуючи шанси тяжкого перебігу інфекційного процесу відповідно до оцінки за SNAP, SNAPII.

## Обговорення

Незважаючи на те, що позитивна бактеріальна культура крові (або іншої в нормі стерильної біологічної рідини) вважається до цього часу золотим стандартом діагностики неонатального сепсису, що дозволяє остаточно підтвердити цей серйозний і загрозовий діагноз, даний метод має свої обмеження, у першу чергу зумовлені тривалістю виконання, обсягом біоматеріалу для засіву і можливістю отримання хибнопозитивних результатів через забруднення [3]. Поряд з цим клінічні ознаки й симптоми неонатального сепсису можуть імітуватись іншими причинами або мінімально проявляються у хворих новонароджених, тому залишається актуальною потреба в пошуку й створенні низки ефективних та інформативних біомаркерів, здатних сприяти швидкому клінічному рішення [10].

На даний час С-реактивний білок залишається найбільш доступним і добре вивченим лабораторним біомаркером сепсису новонароджених, проте також існує низка обмежень щодо його діагностичних можливостей. Зокрема, на початку інфекції внаслідок затримки синтезу його рівень може бути низьким [5], що відбивається на низькій чутливості тесту впродовж перших годин захворювання. На концентрацію С-реактивного білка можуть впливати чинники, не пов'язані з інфекційним процесом. Так, на прикладі ретроспективного дослідження 440 новонароджених показано, що значення С-реактивного білка в сироватці крові після планових пологів шляхом кесаревого розтину були на 50 % нижчими, ніж після вагінальних пологів [7]. Отримано відмінності щодо діагностичної цінності С-реактивного білка сироватки при ранньому й пізньому неонатальному сепсисі або при їх комбінації [4]. При зміні порогового значення концентрації С-реактивного білка змінюються й показники діагностичної цінності. Так, за даними дослідників [1], для раннього неонатального сепсису порогове значення С-реактивного білка 2,6 мг/л має діагностичну цінність з чутливістю 80,6 % і специфічністю 83,0 %, а для пізнього сепсису пороговий рівень 3,6 мг/л має діагностичну цінність 78,3 і 87,4 % відповідно. Як верифікуючий рівень використовувалася концентрація 7,0 мг/л, що мала чутливість 76,5 % і специфічність 98,2 %.

З огляду на ці обмеження в нашій роботі як групово-формульний рівень С-реактивного білка була використана концентрація 20,0 мг/л для встановлення асоціації з іншими лабораторними біомаркерами, а також клінічними шкалами оцінки поліорганної недостатності у хворих на неонатальний сепсис.

**Таблиця 4. Показники клініко-епідеміологічного ризику окремих імунологічних маркерів у виявленні тяжкого перебігу сепсису, визначеного за шкалами SNAP, SNAPII, nSOFA, SNAPPEII, PELOD**

Шкала тяжкості сепсису	Показники ризику		
	Атрибутивний ризик, %	Відносний ризик (95% ДІ)	Відношення шансів (95% ДІ)
<i>Концентрація інтерлейкіну-6 &gt; 60 пг/мл</i>			
SNAP	31,0	2,2 (1,1–4,4)	3,8 (1–13,9)
SNAPII	42,0	2,7 (1,1–6,3)	6,0 (1,5–25)
nSOFA	18,0	1,8 (0,9–3,6)	2,4 (0,6–9,5)
<i>Концентрація інтерлейкіну-8 &gt; 30 пг/мл</i>			
SNAPPEII	28,0	2,0 (0,8–5,5)	3,3 (0,8–13,9)
PELOD	12,0	1,4 (0,6–3,6)	1,7 (0,4–6,8)
<i>Концентрація пресепсину &gt; 1000 нг/мл</i>			
SNAP	32,0	2,3 (1,1–5,0)	4,1 (1,1–15,7)
SNAPII	42,0	2,5 (1,0–6,7)	6,0 (1,3–27,0)
<i>Концентрація прокальцитоніну &gt; 0,8 нг/мл</i>			
SNAP	25,0	1,6 (0,4–7,1)	2,8 (0,4–18,9)
SNAPII	20,0	1,4 (0,3–6,3)	2,3 (0,3–15,8)

У нашій роботі показано, що тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD, у групах порівняння залежно від концентрації в сироватці С-реактивного білка в цілому не відрізнялась, що могло пояснюватися, зокрема, наявністю порівнянної частки випадків раннього (40,0 %) і пізнього (60,0 %) неонатального сепсису. Окрім того, спираючись на дані літератури щодо меншої діагностичної цінності С-реактивного білка у виявленні сепсису [14], на підставі наших даних можна припустити відсутність зв'язку його маргінально високих показників з тяжкістю поліорганної дисфункції у хворих на неонатальний сепсис.

Як свідчать дані літератури [6], дослідження профілю цитокінів (на противагу рівню С-реактивного білка) може надати більш цінну інформацію при виборі найбільш ефективного лікування неонатального сепсису, зокрема щодо визначення необхідності протизапальної або імуностимулюючої терапії. Нами проведено визначення сироваткової концентрації прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8, а також протизапального ІЛ-10 у представників клінічних груп порівняння. Показано, що попри відсутність статистично вірогідних розбіжностей у середньогрупових показниках сироваткової концентрації наведених вище інтерлейкінів залежно від вмісту С-реактивного білка підвищений його вміст все ж асоціювався зі зростанням вмісту даних хемокінів у хворих II клінічної групи на тлі маргінально високого вмісту С-реактивного протеїну. У цілому отримані нами дані узгоджуються з даними літератури [10], а дослідження медіаторів запалення відкриває нові можливості для діагностики й подальшого спостереження за неонатальним сепсисом. Так, рівень С-реактивного білка в сироватці крові, який становить 20 мг/л і більше, може відображати клініко-епідеміологічний ризик зростання концентрації наведених вище потужних прозапальних цитокінів: ІЛ-6 понад 31,4 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,3–2,2) при СШ 2,8 (95% ДІ 1,6–5,1)); ІЛ-8 понад 24,0 пг/мл (ВР 1,9 (95% ДІ 1,2–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,5–8,8)) і протизапального ІЛ-10 понад 18 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,1–2,4) при СШ 2,9 (95% ДІ 1,6–5,3)). З огляду на сприятливі економічні характеристики і доступність методу визначення С-реактивного білка в широкій мережі клінічних закладів його результати, які становлять 20 мг/л і вище, можуть виступати адекватною альтернативою доволі дорогому і менш доступному визначенню прозапальних інтерлейкінів.

У групах новонароджених з альтернативними показниками С-реактивного білка вираженість запального процесу не асоціювалась із відмінностями в концентрації таких діагностичних маркерів сепсису, як пресепсин і прокальцитонін, які скоріше відображають наявність сепсису, проте не є інфламаторичними маркерами. Водночас у сучасних наукових джерелах і досі обговорюється обмеженість значення окремих біомаркерів у діагностиці неонатального сепсису [11].

Разом з тим зниження рівня загального ІgG < 5,0 г/л у дітей I клінічної групи на тлі відносно нижчого вмісту С-реактивного білка характеризувалося такими показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВР 1,3 (95% ДІ 1,0–1,8) при СШ 1,9 (95% ДІ 1,1–3,3), що, мабуть, відображало жвавіші процеси антитілоутворення на тлі більш вираженої запальної відповіді на генералізовану інфекцію новонароджених. Такі результати можуть розглядатися з позиції тимчасової незрілості неонатальної імунної системи, яка, на думку дослідників [2], є вагомим чинником ризику неонатального сепсису, оскільки гіпогаммаглобулінемія в новонароджених спричинена відсутністю трансплацентарної передачі до плода ІgА та ІgМ, а материнські ІgG передаються через плаценту лише на пізніх термінах вагітності.

Робоча гіпотеза наступного етапу роботи відносно того, що вивчені імунологічні маркери відображають клінічну тяжкість перебігу неонатального сепсису, визначену за допомогою констеляційно-діагностичних шкал, отримала підтвердження, оскільки в дітей з альтернативною сумою балів за шкалами, які відображують поліорганну дисфункцію, мали місце статистично вірогідні розбіжності за вмістом ІЛ-6, пресепсину й прокальцитоніну.

При вищій бальній оцінці за шкалою nSOFA, що відображає тяжкість перебігу й прогноз неонатального сепсису [22], вміст прокальцитоніну у хворих становив  $1,7 \pm 0,4$  нг/мл, а в дітей з меншою бальною оцінкою —  $0,25 \pm 0,02$  нг/мл ( $p = 0,05$ ), а отже, даний біомаркер свідчить не лише про наявність, але й про тяжкість генералізованого інфекційно-запального процесу.

На наш погляд, встановлені результати мають практичне значення, оскільки демонструють зв'язок окремих біомаркерів сепсису зі шкалами, які мають прогностичне значення стосовно несприятливих наслідків перебігу неонатального сепсису [8].

## Висновки

1. У хворих на неонатальний сепсис новонароджених з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка тяжкість поліорганної дисфункції і вміст таких біомаркерів, як прокальцитонін і пресепсин, статистично вірогідно не відрізняються.

2. Сироваткова концентрація С-реактивного білка понад 20 мг/л асоціюється з клініко-епідеміологічним ризиком зростання вмісту ІЛ-6 (співвідношення шансів — 2,8, відносний ризик — 1,7), ІЛ-8 (співвідношення шансів — 4,7, відносний ризик — 1,9) та ІЛ-10 (співвідношення шансів — 2,9, відносний ризик — 1,7).

3. Встановлено показники діагностичної цінності важкого перебігу неонатального сепсису за сумою балів поліорганної дисфункції для концентрації пресепсину > 1000 нг/мл (чутливість — 60,0 %, специфічність — 73,0–80,0 %), ІЛ-6 > 60 пг/мл (чутливість — 63,0 %, специфічність — 63,0–78,0 %), при цьому рівень ІЛ-8 > 30 пг/л характеризувався недостатньою чутливістю (чутливість — 38–43 %, специфічність 73–81 %).

4. Серед вивчених імунологічних біомаркерів концентрація пресепсину > 1000 нг/мл мала найкращі показники клініко-епідеміологічного ризику важкого

сепсису за даними констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції (відношення шансів — 4,3–6,0, відносний ризик — 2,3–2,5, атрибутивний ризик — 32,0–42,0 %).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018 Aug 1;18(1):253. doi: 10.1186/s12887-018-1236-2.
2. Beudeker CR, Vijlbrief DC, van Montfrans JM, Rooijackers SHM, van der Flier M. Neonatal sepsis and transient immunodeficiency: Potential for novel immunoglobulin therapies? *Front Immunol*. 2022 Oct 18;13:1016877. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016877.
3. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(2):337-350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z.
4. Eschborn S, Weitekamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019 Jul;39(7):893-903. doi: 10.1038/s41372-019-0363-4.
5. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. doi: 10.1159/000336629.
6. Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, et al. Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. *J Immunol Res*. 2017;2017:8601063. doi: 10.1155/2017/8601063.
7. Kozlovski T, Yochpaz S, Shachar I, Friedman N, Marom R. Does the delivery mode affect post-birth neonatal serum C-reactive protein levels? A causal effect analysis. *J Paediatr Child Health*. 2022 Aug;58(8):1330-1336. doi: 10.1111/jpc.15975.
8. Lobo BBP, Marba STM, Machado HC, Caldas JPS. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment as a late-onset sepsis mortality predictor in very low birth weight newborns: a Brazilian cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022 Oct;181(10):3767-3774. doi: 10.1007/s00431-022-04583-9.
9. Liang LD, Kotadia N, English L, et al. Predictors of Mortality in Neonates and Infants Hospitalized With Sepsis or Serious Infections in Developing Countries: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2018 Oct 4;6:277. doi: 10.3389/fped.2018.00277.
10. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:269681. doi: 10.1155/2014/269681.
11. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sep-

sis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan;32(1):143-153. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. National Institute for Health and Care Excellence; 2021 Apr 20. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>. Accessed: 2023 Mar 24.

13. O'Reilly D, Murphy CA, Drew R, et al. Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(2):359-367. doi: 10.1038/s41390-021-01715-z.

14. Ruan L, Chen GY, Liu Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018 Nov 21;22(1):316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1.

15. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, Singh M, Sankar MJ, Lodha R. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting With Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):e122-e129. doi: 10.1097/PCC.0000000000001864.

16. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

17. Schlappbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018 Feb;44(2):179-188. doi: 10.1007/s00134-017-5021-8.

18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

19. Sullivan BA, Fairchild KD. Vital signs as physiologic markers of neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(2):273-282. doi: 10.1038/s41390-021-01709-x.

20. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Nov;42(11):2409-17. doi: 10.1097/CCM.0000000000000509.

21. Wong HR. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(2):283-288. doi: 10.1038/s41390-021-01620-5.

22. Zeigler AC, Ainsworth JE, Fairchild KD, Wynn JL, Sullivan BA. Sepsis and Mortality Prediction in Very Low Birth Weight Infants: Analysis of HeRO and nSOFA. *Am J Perinatol*. 2023 Mar;40(4):407-414. doi: 10.1055/s-0041-1728829.

Отримано/Received 09.02.2023

Рецензовано/Revised 14.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2023 ■

### Information about authors

Koloskova Olena, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koloskova.olenabsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>  
 Bogutska Natalia, PhD, Associate Professor Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nbogutska@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-6268-1452>  
 Vlasova Olena, MD, PhD, Associate professor Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vlasovaolena01@gmail.com, <https://orcid.org/000-0003-4253-0731>  
 Svitlana Tarnavska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua; phone: +38 (050) 5643441; <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>  
 Olga Shakhova, PhD Associate Professor Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: shakhova.olga@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.K. Koloskova, N.K. Bogutska, O.V. Vlasova, S.I. Tarnavska, O.O. Shakhova  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Some immunological biomarkers of the severity of neonatal sepsis in newborns depending on different inflammatory response

**Abstract. Background.** Objective: to study the diagnostic value and indicators of clinical and epidemiological risk of some immunological biomarkers as indicators of the severity of the clinical course of neonatal sepsis in order to improve treatment outcomes in newborns with neonatal sepsis with an alternative serum content of C-reactive protein. **Materials and methods.** A comprehensive clinical and paraclinical examination of 56 children with neonatal sepsis was conducted. The severity of neonatal sepsis was determined using the constellation-diagnostic scales of multiple organ dysfunction such as SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD. The comprehensive immunological examination with evaluation of immunoglobulin A, G, M, C-reactive protein, presepsin, procalcitonin, interleukins (IL) 6, 8, 10 content in blood serum was conducted in all newborns. Two clinical groups were formed. The clinical group I included 25 infants with neonatal sepsis with a serum level of C-reactive protein < 20 mg/l (boys — 52.0 %, city residents — 80.0 %, the average content of C-reactive protein —  $8.80 \pm 0.41$  mg/l). The clinical group II was formed by 31 children with neonatal sepsis and C-reactive protein blood concentration > 20 mg/l (with 62.8 % of boys,  $p > 0.05$ ; 57.1 % of city residents,  $p > 0.05$ ; the average content of C-reactive protein —  $29.70 \pm 1.89$  mg/l,  $p < 0.05$ ). According to the main clinical characteristics, the observation groups were comparable. **Results.** The conducted studies showed that the

severity of the clinical course of neonatal sepsis, determined using the constellation-diagnostic scales of multiple organ dysfunction (SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD), did not reveal any significant differences in the comparison groups. It was found that in newborns with a C-reactive protein content < 20 mg/l, compared to representatives of the clinical group II, the concentration of IL-6, IL-8 and IL-10 was lower by 1.7, 1.5 and 1.8 times, respectively. Thus, patients of the group II had the risk of increasing serum content of IL-6 > 31.4 pg/ml (relative risk (RR) 1.7 (95% confidence interval (CI): 1.3–2.2) with an odds ratio (OR) 2.8 (95% CI: 1.6–5.1)), IL-10 > 18 pg/ml (RR 1.7 (95% CI: 1.1–2.4) with an OR 2.9 (95% CI: 1.6–5.3)), and IL-8 > 24.0 pg/ml (RR 1.9 (95% CI: 1.2–3.1) with an OR 4.7 (95% CI: 2.5–8.8)). Among the studied immunological biomarkers, the concentration of presepsin > 1,000 ng/ml was accompanied by the best indicators of the clinical and epidemiological risk of severe sepsis according to the constellation-diagnostic scales of multiple organ dysfunction (odds ratio 4.3–6.0, relative risk 2.3–2.5, attributable risk 32.0–42.0 %). **Conclusions.** Elevated content of some markers of neonatal sepsis (presepsin, procalcitonin) and interleukins (IL-6, IL-8) can be considered a biomarker of a severe course of neonatal sepsis with probable development of multiple organ dysfunction.

**Keywords:** neonatal sepsis; C-reactive protein; presepsin