Анестезиология и реаниматология
2024, №3, с. 35–42
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403135

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2024, No. 3, pp. 35–42
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403135

Динамика интерлейкина-6 как маркера генерализации инфекции при развитии неонатального сепсиса

© И.В. ОБРАЗЦОВ[1], Е.А. ЧЕРНИКОВА[1], А.А. ОБРАЗЦОВА[1], М.А. ЕПИФАНОВА[1], Ю.В. ЖИРКОВА[1, 2]

[1]ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить прогностическую ценность профиля цитокинов плазмы крови — интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-1, фактора некроза опухоли (ФНО) как биомаркеров сепсиса у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы. Исследовали кровь находящихся в ОРИТ 46 новорожденных из числа детей, включенных в группы: без признаков инфекционно-септического процесса (контроль, *n*=34); с очагом инфекции без генерализации (*n*=32) и с сепсисом (*n*=7). Образцы крови отбирали в 1-й день после поступления, а также на 8-й день у пациентов с инфекционными осложнениями. Оценивали уровень цитокинов методом иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты. При сепсисе темп прироста ИЛ-6 находится в диапазоне 15,3—89,8%, в то время как при наличии инфекционного очага без признаков генерализации показатель лежит в интервале (–24,4)—(–72,8)% (*p*=0,027). В качестве точки отсечения выбрали снижение уровня ИЛ-6 на 20% и сопоставили длительность госпитализации с помощью анализа Каплана—Мейера. Медиана длительности госпитализации составила 16 дней и 36 дней (*p*=0,007), пребывания в ОРИТ — 6 дней и 27 дней (*p*=0,010) для групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по ИЛ-6 соответственно.

Заключение. Снижение уровня ИЛ-6 более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем в течение недели статистически значимо является благоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о низкой вероятности прогрессии инфекционно-септических осложнений.

Ключевые слова: *неонатальный сепсис, цитокины, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО).*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Образцов И.В. — https://orcid.org/0000-0002-6649-853X
Черникова Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-9409-7832
Образцова А.А. — https://orcid.org/0009-0009-4768-8280
Епифанова М.А. — https://orcid.org/0009-0009-4768-8280
Жиркова Ю.В. — https://orcid.org/0000-0001-7861-6778
Автор, ответственный за переписку: Образцов И.В. — e-mail: igor_obraztsov@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Образцов И.В., Черникова Е.А., Образцова А.А., Епифанова М.А., Жиркова Ю.В. Динамика интерлейкина-6 как маркера генерализации инфекции при развитии неонатального сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:35–42.
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403135

Interleukin-6 as a marker of infection generalization in neonatal sepsis

© I.V. OBRAZTSOV[1], E.A. CHERNIKOVA[1], A.A. OBRAZTSOVA[1], M.A. EPIFANOVA[1], YU.V. ZHIRKOVA[1, 2]

[1]Speransky Moscow City Children Hospital, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess the prognostic value of serum cytokine profile (interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1, tumor necrosis factor — TNF) for diagnosis of neonatal sepsis.

Material and methods. We examined blood in 46 ICU newborns in the following groups: no signs of infectious-septic process (*n*=34), focus of infection without generalization (*n*=32) and sepsis (*n*=7). We took blood samples on the 1st day after admission and on the 8th day in patients with infectious complications. We analyzed serum cytokines using ELISA method (Vector-Best, Russia).

Results. Sepsis was accompanied by IL-6 increase within 15.3—89.8%, infectious focus without signs of generalization — (–24.4)—(–72.8)% (*p*=0.027). A 20% drop in IL-6 levels was chosen as the cut-off point and hospital-stay was compared using Kaplan-Meier analysis. The median of hospital-stay was 16 and 36 days (*p*=0.007), ICU-stay — was 6 and 27 days (*p*=0.010) in the groups with favorable and unfavorable prognosis, respectively.

Conclusion. IL-6 decrease by less than 20% within a week compared to baseline value is a favorable prognostic factor indicating low probability of progression of infectious and septic complications.

Keywords: *neonatal sepsis, cytokines, IL-1, IL-6, IL-8, TNF.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Obraztsov I.V. — https://orcid.org/0000-0002-6649-853X
Chernikova E.A. — https://orcid.org/0000-0001-9409-7832
Obraztsova A.A. — https://orcid.org/0009-0009-4768-8280
Epifanova M.A. — https://orcid.org/0009-0009-4768-8280
Zhirkova Yu.V. — https://orcid.org/0000-0001-7861-6778
Corresponding author: Obraztsov I.V. — e-mail: igor_obraztsov@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Obraztsov IV, Chernikova EA, Obraztsova AA, Epifanova MA, Zhirkova YuV. Interleukin-6 as a marker of infection generalization in neonatal sepsis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:35–42. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403135

Введение

Согласно современным представлениям, сепсис определяется как жизнеугрожающая органная недостаточность, вызванная дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию [1]. Сепсис, развивающийся в течение первых 30 дней жизни, называют неонатальным. Заболеваемость неонатальным сепсисом составляет 0,5—8,0‰; заболевание характеризуется высокой летальностью, которая при раннем развитии может достигать 40%, при позднем — 20%. К факторам риска развития сепсиса относятся низкая масса при рождении, низкая оценка в баллах по шкале Апгар, материнский хориоамнионит и колонизация стрептококками группы В [2]. Диагностика сепсиса у новорожденных сложна из-за неспецифичности клинических проявлений: помимо температурной нестабильности, гемодинамических нарушений и изменения сознания заболевание на ранних этапах может проявляться нарушением дыхания, периферической циркуляции или даже только изменением поведения ребенка [3]. В связи с этим любое подозрение на развитие сепсиса у новорожденного требует выполнения развернутого лабораторного обследования, включающего оценку формулы крови, уровня воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), а также бактериологическое исследование крови, мочи, спинномозговой жидкости и других сред по показаниям [4]. Диагностическая точность конвенциональных лабораторных маркеров неонатального сепсиса высока и составляет в среднем около 90% [5]. Тем не менее сложная последовательность появления биомаркеров в ответ на развитие инфекции, а также индивидуальные особенности иммунного реагирования организма новорожденного могут стать источником диагностических ошибок при раннем выявлении септического процесса [6]. Поэтому не теряют актуальность поиск и внедрение в практику новых биомаркеров неонатального сепсиса [7].

На сегодняшний день предложено большое количество потенциальных биомаркеров сепсиса новорожденных [8, 9]. К ним относятся, в частности, цитокины и хемокины (интерлейкины (ИЛ)-6 [10], ИЛ-10 [11], RANTES [12] и др.). К достоинствам клинической оценки цитокинового профиля следует отнести скорость и простоту исполнения (методом иммуноферментного анализа — ИФА), отсутствие субъективного фактора работы оператора и возможность автоматизации, а также относительно низкие экономические затраты. На примере 6 недоношенных новорожденных показано значительное увеличение концентрации ИЛ-6, предшествующее летальному исходу, в результате раннего сепсиса [13]. Метаанализ выявил высокую диагностическую точность (чувствительность 85%, специфичность 88%) определения уровня ИЛ-6 для диагностики неонатального сепсиса, ассоциированного с преждевременным разрывом плодных оболочек [14]. Продемонстрировано статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 в 5,5 раза, ИЛ-6 в 5,4 раза, ИЛ-18 в 3 раза, фактора некроза опухоли (ФНО) в 3 раза); постулируется возможность их использования в качестве скрининговых маркеров в прогнозе и диагностике перинатальных инфекций у недоношенных детей [15]. Неблагоприятный эффект ИЛ-1 заключается не только в формировании избыточного воспалительного ответа, но и в стимулировании долгосрочных когнитивных нарушений из-за воздействия этого цитокина на гиппокамп [16]. ИЛ-1 опосредует многие осложнения недоношенности, включая бронхолегочную дисплазию и ассоциированную с ней легочную гипертензию, поражение белого вещества головного мозга, ретинопатию, а также инфекционно-септические осложнения [17]. Подтверждена активация экспрессии генетических транскрипционных путей, ответственных за выработку интерферонов, ИЛ-1 и ИЛ-6 при сепсисе новорожденных с поздним началом [18]. ИЛ-6 и ИЛ-8 способны запускать процессы выработки активных форм кислорода, вызывающих тканевое повреждение при неонатальном сепсисе [19]. Так, показана зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и клиническими проявлениями инфекции у новорожденных разного гестационного возраста [20]. Отмечена значимость ИЛ-6 и ФНО для диагностики сепсиса новорожденных (вместе с ИЛ-27, ИЛ-10, СРБ, ПКТ и содержанием лейкоцитов) [21]. Авторы заключают, что для ранней диагностики нозокомиальной инфекции у новорожденных комбинация ИЛ-6 и СРБ превосходит по точности определение ПКТ, а также отмечают хорошие диагностические перспективы полуколичественного определения ИЛ-8 при его низкой чувствительности [22]. Кроме того, исследования цитокинового профиля хорошо зарекомендовали себя при оценке локального воспаления подсвязочного пространства трахеи [23], а также динамики септического шока и острого повреждения почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации [24]. Таким образом, получено большое количество свидетельств эффективности определения цитокинов для диагностики сепсиса новорожденных, однако до сих пор не предложен единый подход к решению этой задачи.

Цель исследования — оценить прогностическую ценность профиля цитокинов плазмы крови — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО как биомаркеров сепсиса у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы

Дизайн исследования соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г., одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» на заседании 31 мая 2022 г. Получено информированное добровольное согласие всех участников. Набор пациентов продолжался с июля по декабрь 2023 г. В настоящее проспективное когортное исследование включали новорожденных любого пола в возрасте до 21 дня с массой тела не менее 2 кг с любым сроком гестации. Исследовали кровь находящихся в ОРИТ 46 новорожденных из числа детей, включенных в группы: без признаков инфекционно-септического процесса (контроль) — соответствие критериям включения при отсутствии подтвержденных инфекционно-воспалительных осложнений: дети с синдромом дыхательных расстройств, судорожным синдромом, неонатальной желтухой); с клинически подтвержденным очагом инфекции без генерализации (Очаг инфекции); с сепсисом (соответствие критериям включения при наличии двух клинически подтвержденных очагов инфекции, а также одного из критериев: наличие температурной нестабильности/повышение содержания СРБ/повышение содержания ПКТ/лейкоцитоз/сдвиг лейкоцитарной формулы влево) (Сепсис). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Образцы крови отбирали в 1-й день после поступления, а также на 8-й день у пациентов с инфекционными осложнениями. Оценивали уровень цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО в плазме методом ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия), вычисляя относительное содержание исследуемых цитокинов (относительные единицы люминесценции, relative luminescent units — RLU). Оценивали содержание конвенциональных лабораторных биомаркеров воспалительного процесса — лактата, СРБ, ПКТ, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС) по стандартным методикам. Расчеты выполнены с применением пакета IBM SPSS 21 (IBM Corporation, США).

При выполнении статистической обработки данных сравнивали качественные и количественные показатели в интересующих совокупностях пациентов. Для оценки качественных характеристик вычисляли структурные показатели (доли). Для оценки количественных параметров вычисляли описательные статистики: медиану, 1-й и 3-й квартили. Вычисление квартилей выполнили по методу Джона Тьюки, который предполагает оценку первого квартиля как медианы нижней половины данных и третьего — как медианы верхней половины [25]. Сравнение распределений проводили на основании непараметрического критерия Манна—Уитни для двух независимых групп. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Коэффициент ρ может принимать значения от 0 до 1, и для его интерпретации использована агрегированная шкала Чеддока: степень связи между признаками оценивали как слабую при $\rho \leqslant 0{,}33$, как умеренную при $0{,}33 < \rho \leqslant 0{,}66$ и как сильную при $\rho > 0{,}66$.

Оценку прогностической силы построенных моделей выполняли методом ROC-анализа. ROC-анализ (receiver operating characteristics — операционные характеристики наблюдателя) представляет собой исследовательский инструмент, позволяющий анализировать взаимоотношения чувствительности и специфичности метода исследования в бинарной классификации. Основой данного анализа является построение ROC-кривой, которая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров [26].

Длительность госпитализации исследовали методом анализа Каплана—Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, приближающую реальные значения функции выживаемости для этой задачи. Значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана—Мейера учитывает, что пациенты (наблюдения) выбывают в ходе исследования. Построены средние и медианы длительности госпитализации, а также доверительные интервалы (ДИ) для указанных параметров. Значимость различий показателей длительности госпитализации (проверка равенства распределений) определяли на основании логрангового критерия.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценили влияние гендерного фактора, а также возраста и срока гестации на исследуемые воспалительные биомаркеры. При попарном сопоставлении показателей у мальчиков и девочек контрольной группы различия не выявлены по всем показателям, кроме ПКТ. Уровень ПКТ у девочек оказался выше и составил 0,76—3,11 нг/мл по сравнению с 0,05—0,35 нг/мл у мальчиков (p=0,010).

При корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь умеренной силы между возрастом пациентов и уровнем цитокинов ИЛ-6 (ρ=–0,356, p=0,039), ИЛ-8 (ρ= –0,353, p=0,041), ИЛ-1 (ρ=–0,398, p=0,026), а также между возрастом и НЛС (ρ= –0,364, p=0,034). Выявлено снижение уровня ИЛ-8 в плазме детей старше 3 дней (0,37—1,06 и 0,15—0,42 RLU; p=0,046, **рис. 1)**; для остальных исследуемых цитокинов у детей контрольной группы статистически значимые различия не выявлены. Кроме того, содержание ИЛ-6 оказалось связано с уровнем лактата (ρ=0,412, p=0,015), ИЛ-8 (ρ=0,406, p=0,017) и ИЛ-1 (ρ=0,529, p=0,002), а уровень ПКТ — с НЛС (ρ=0,597, p=0,001).

На втором этапе проанализировали уровень обследуемых цитокинов и его динамику у пациентов с очагом инфекции и с течением сепсиса. При прямом сопоставлении

Таблица 1. **Клиническая характеристика больных**
Table 1. **Clinical characteristics of the patients**

Параметр	Контроль (n=34)	Очаг инфекции (n=32)	Сепсис (n=7)
Количество мальчиков, n (%)	24 (70,6)	20 (62,5)	5 (71,4)
Возраст, дни	3—7	5—7	4—8
Срок гестации, нед	36—39	36—40	35—38

статистически значимые различия между группами (контроль, Очаг инфекции и Сепсис) не получены как в 1-е, так и на 8-е сутки наблюдения. При анализе динамики уровня цитокинов выявлено, что темп прироста уровня ИЛ-6 при сепсисе находится в диапазоне (–15,3)—(89,8)%, в то время как при наличии инфекционного очага без признаков генерализации показатель составляет (–24,4)—(–72,8)% (p=0,027) **(рис. 2)**. У детей этих групп статистически значимо различались уровни СРБ и ПКТ. Уровень СРБ у детей группы сепсиса составил 2,1—14,5 мг/л, у детей группы локализованного инфекционного очага — 1,0—4,7 мг/л (p=0,028); уровень ПКТ у детей группы сепсиса составил 4,3—32,5 мг/л, у детей группы локализованного инфекционного очага — 0,11—2,4 мг/л (p=0,001). Выявлена умеренная значимая корреляция между уровнями СРБ и ПКТ для всех пациентов (ρ=0,502, p<0,001), в то время как корреляция между СРБ и ПКТ с одной стороны и динамикой ИЛ-6 с другой стороны отсутствует.

С помощью ROC-анализа оценили пороговое значение изменения содержания ИЛ-6, а также вычислили чувствительность и специфичность его определения. Площадь под ROC-кривой составила 0,802 (ДИ 0,549—1,000) (p=0,027) **(рис. 3)**; чувствительность теста 83,3%, специфичность 85,7% при точке отсечения 20% **(рис. 4)**. Для СРБ и ПКТ площадь под ROC-кривой составила 0,745 (ДИ 0,589—0,900) (p=0,036) и 0,875 (ДИ 0,759—0,991) (p=0,001). Чувствительность определения СРБ 57,1%, специфичность 76,8%; чувствительность определения ПКТ 71,4%, специфичность 91,1%.

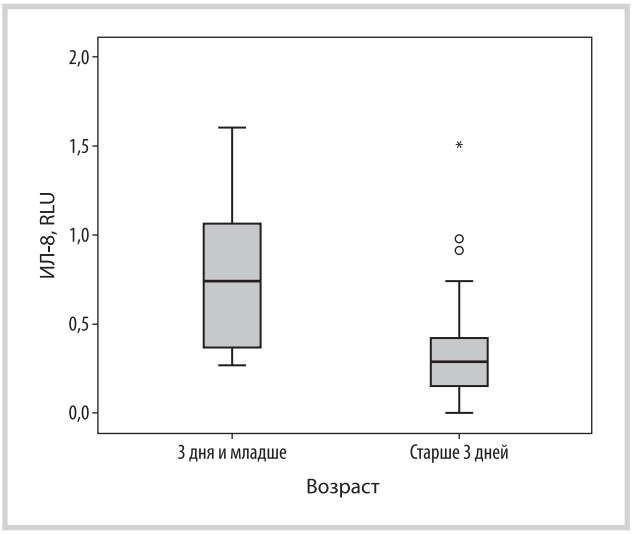

Рис. 1. **Уровень ИЛ-8 у новорожденных контрольной группы в зависимости от возраста.**

Fig. 1. **Serum IL-8 in newborns of the control group.**

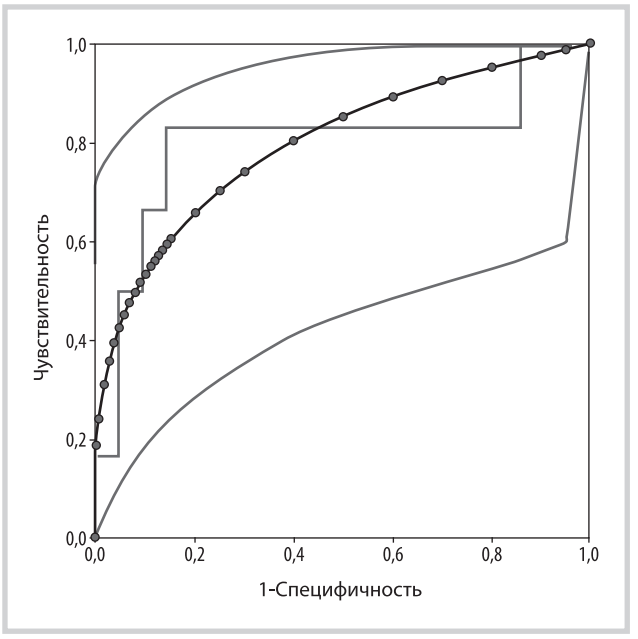

Рис. 3. **ROC-кривая для изменения содержания ИЛ-6 в плазме.**
Показаны эмпирические данные, аппроксимация кривой Лоренца и доверительный интервал [21].

Fig. 3. **ROC curve for serum IL-6 changes.**
Empirical data, Lorenz curve fitting and confidence interval are shown [21].

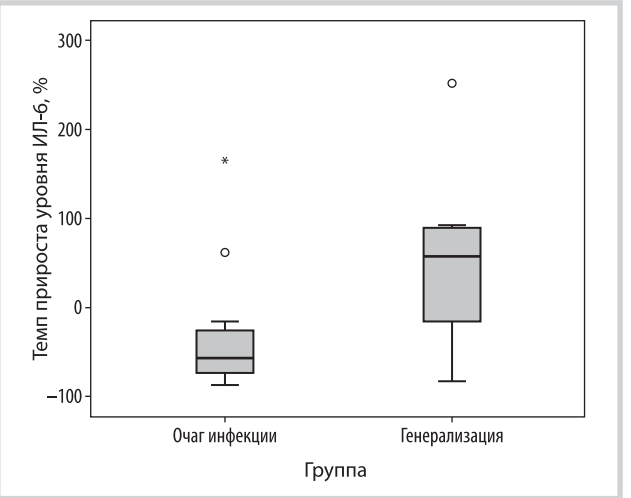

Рис. 2. **Темп прироста ИЛ-6 при локализованном очаге инфекции и его генерализации.**

Fig. 2. **IL-6 increase in patients with localized focus of infection and generalization of process.**

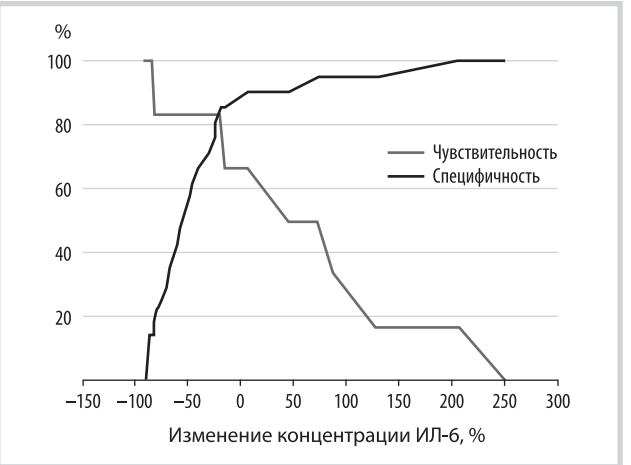

Рис. 4. **Чувствительность и специфичность изменения содержания ИЛ-6 в плазме.**

Fig. 4. **Sensitivity and specificity of serum IL-6 changes.**

С целью валидации полученной точки отсечения проанализировали длительность госпитализации пациентов обследуемых групп. Сопоставляли общее количество койко-дней (к/д) и количество к/д в ОРИТ. Длительность госпитализации пациентов обследуемых групп показана в **табл. 2** и на **рис. 5, 6**.

С помощью анализа Каплана—Мейера определили длительность госпитализации пациентов, характеризовавшихся снижением уровня ИЛ-6 ниже порогового значения 20% или недостаточным снижением уровня ИЛ-6. Медиана общей продолжительности госпитализации пациентов этих групп составила соответственно 16 к/д и 36 к/д (p=0,007); медиана длительности пребывания в ОРИТ — соответственно 6 к/д и 27 к/д (p=0,010) **(табл. 3, 4, рис. 7, 8)**.

Полученные результаты дают основание для клинического применения оценки уровня провоспалительных цитокинов с целью мониторинга инфекционно-септических осложнений у новорожденных. Отсутствие влияния гендерного фактора и срока гестации на уровень исследуемых цитокинов позволяет применять их определение на практике без формирования отдельных референсов для мальчиков и девочек разной степени доношенности. При этом цитокиновый профиль глубоко недоношенных детей необходимо изучить в дальнейшем. Выявленная обратная взаимосвязь между возрастом детей и уровнем ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 может свидетельствовать о повышении уровня этих цитокинов сразу после рождения. Полученные данные о снижении уровня ИЛ-8 в течение первых трех дней

Таблица 2. **Длительность госпитализации пациентов**

Table 2. **Hospital-stay in all groups**

Группа	Количество койко-дней					
	общее			в ОРИТ		
	Q_1	Q_2	Q_3	Q_1	Q_2	Q_3
Контроль	8	14	18	1	3	7
Инфекционный очаг	14	17	30	4	6	12
Сепсис	29	37	73	8	10	43

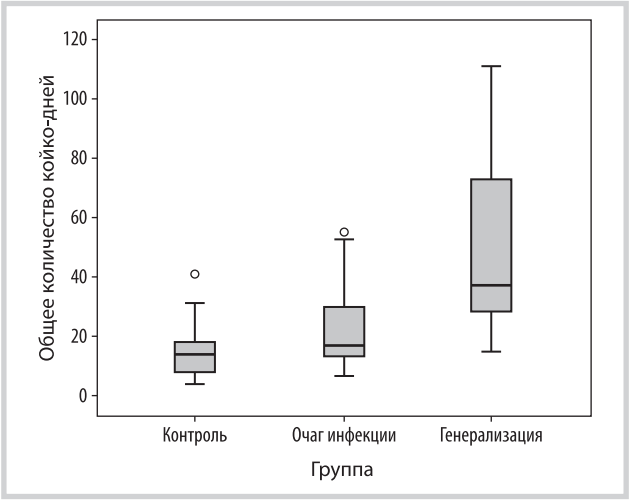

Рис. 5. **Общая длительность госпитализации пациентов обследуемых групп.**

Fig. 5. **Overall hospital-stay in all groups.**

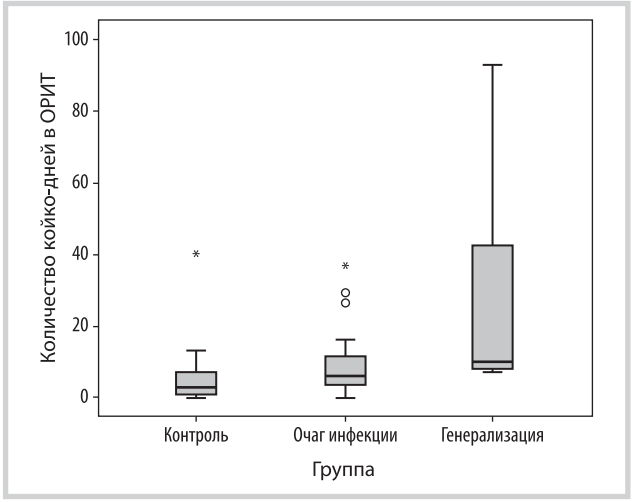

Рис. 6. **Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов обследуемых групп.**

Fig. 6. **ICU-stay in all groups.**

Таблица 3. **Показатели общей длительности госпитализации в зависимости от уровня ИЛ-6**

Table 3. **Means and medians of overall hospital-stay**

Снижение уровня ИЛ-6	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
На 20% и ниже	20,58	2,51	15,66	25,49	16,00	1,08	13,89	18,11
Недостаточное снижение	49,86	13,91	22,60	77,12	36,00	3,93	28,30	43,70
Всего	28,46	4,75	19,15	37,77	24,00	4,53	15,11	32,89

Таблица 4. **Показатели общей длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в зависимости от уровня ИЛ-6**
Table 4. **Means and medians of ICU-stay**

Снижение ИЛ-6	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
На 20% и ниже	7,47	1,50	4,54	10,41	6,00	1,31	3,44	8,56
Недостаточное снижение	32,14	11,91	8,80	55,48	27,00	24,88	0,00	75,76
Всего	14,12	3,89	6,49	21,74	8,00	0,99	6,06	9,94

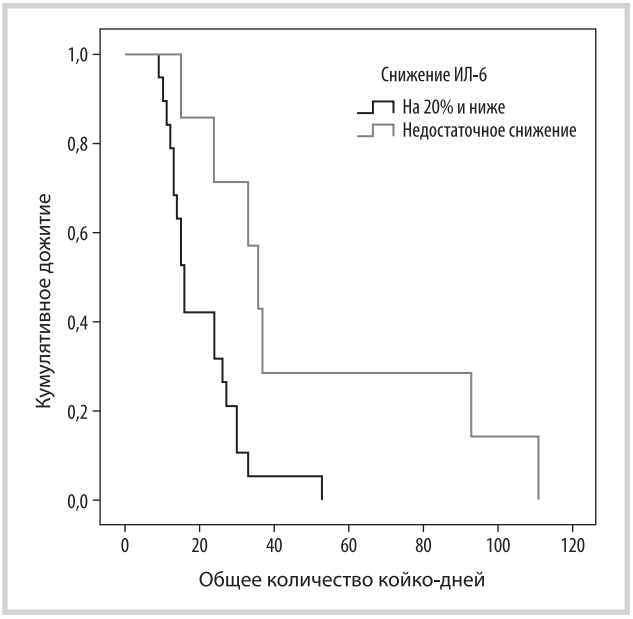

Рис. 7. **Кривые Каплана—Мейера для общей продолжительности госпитализации.**
Fig. 7. **Kaplan-Meier curves for overall hospital-stay.**

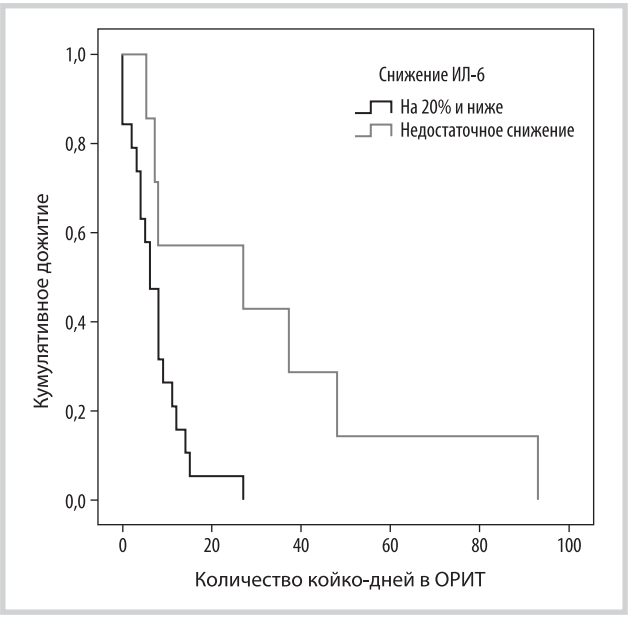

Рис. 8. **Кривые Каплана—Мейера для продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.**
Fig. 8. **Kaplan-Meier curves for ICU-stay.**

жизни указывают на необходимость проведения уточняющих исследований у детей в этом возрасте для дальнейшего клинического применения цитокинового профиля. Обнаруженные взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 с одной стороны и уровнем лактата, ИЛ-8 и ИЛ-1 с другой стороны подтверждают ключевую роль ИЛ-6 в развитии воспалительного ответа и обосновывают его применение в качестве биомаркера генерализации инфекции при развитии сепсиса новорожденных. В работе показано, что динамика уровня ИЛ-6 является опережающим индикатором течения инфекционно-септического процесса у новорожденных, причем благоприятным фактором следует считать снижение показателя на 20% и ниже в течение первой недели наблюдения. Неизменный или возрастающий уровень ИЛ-6 в плазме связан с генерализацией инфекции и значительным удлинением сроков пребывания пациента как в ОРИТ, так и в госпитальном отделении. В обследованной совокупности пациентов площадь под ROC-кривой для динамики уровня ИЛ-6 оказалась на промежуточном месте между таковыми для динамики уровней СРБ и ПКТ, причем уровень ПКТ характеризуется наивысшим значением площади под ROC-кривой. Однако диагностическая точность изменения уровня ИЛ-6 находится на первом месте среди обсуждаемых биомаркеров. Уровень ИЛ-6 рассматривается в качестве возможного биомаркера сепсиса новорожденных многими исследователями. В частности, показано, что сочетанное определение уровней ИЛ-6 и СРБ улучшает точность диагностики неонатального сепсиса с ранним началом, однако изолированный подъем уровня ИЛ-6 не является признаком генерализации инфекции сам по себе [27], что согласуется с нашими данными. К аналогичным выводам пришли авторы, которые предлагают комбинированную оценку уровней СРБ, ПКТ, ИЛ-6 и лейкоцитов для повышения точности диагностики неонатального сепсиса [28]. Полученные данные о прогностической значимости динамики уровня ИЛ-6 к 7-му дню заболевания у новорожденных согласуются с результатами, демонстрирующими диагностическую ценность показателя для работы с сепсисом у взрослых пациентов [29].

Заключение

Проанализированы особенности цитокинового профиля новорожденных без признаков течения воспалительного процесса, а также прогностические возможно-

сти исследования цитокинов для диагностики генерализации воспаления. Показано, что снижение уровня ИЛ-6 более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем в течение недели статистически значимо является благоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о низкой вероятности прогрессии инфекционно-септических осложнений.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Образцов И.В.
Сбор и обработка материала — Черникова Е.А., Образцова А.А., Епифанова М.А.
Статистический анализ данных — Образцов И.В.
Написание текста — Образцов И.В.
Редактирование — Жиркова Ю.В.

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины. Грантовое соглашение №1712-3/22 от 06 апреля 2022 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287
2. Дмитриев А.В., Заплатников А.Л. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):140-148.
Dmitriev AV, Zaplatnikov AL. Neonatal sepsis: modern diagnostic possibilities. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2022;101(1):140-148. (In Russ.).
https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-1-140-148
3. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development*. 2017;105:25-33.
https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002
4. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшеснов К.В., Земляной Д.А. Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;3:137-148.
Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaia EYu, Pshenisnov KV, Zemlyanoy DA. Clinical and laboratory signs of multiple organ dysfunction in newborns with intraamniotic infection: prospective observational study. *Annals of Critical Care.* 2023;3:137-148. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-137-148
5. Akhmaltdinova L, Kolesnichenko S, Lavrinenko A, Kadyrova I, Avdienko O, Panibratec L. Influence of Pathogen Type on Neonatal Sepsis Biomarkers. *International Journal of Inflammation*. 2021;2021:1009231.
https://doi.org/10.1155/2021/1009231
6. Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022;18(6):37-49.
Golomidov AV, Grigoriev EV, Moses VG, Moses KB. Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review). *General Reanimatology.* 2022;18(6):37-49. (In Russ.).
https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-37-49
7. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria*. 2020;96(Suppl 1):80-86.
https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.004
8. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:840288.
https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288
9. Обедин А.Н., Васильев А.Ю. Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(2):45-49.
Obedin AN, Vasiliev AYu. Significance of new markers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2022;(2):45-49.
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202102145
10. Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *International Wound Journal*. 2019;16(2):527-533.
https://doi.org/10.1111/iwj.13079
11. Omran A, Sobh H, Abdalla MO, El-Sharkawy S, Rezk AR, Khashana A. Salivary and Serum Interleukin-10, C-Reactive Protein, Mean Platelet Volume, and CRP/MPV Ratio in the Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis in Full-Term Neonates. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:4884537.
https://doi.org/10.1155/2021/4884537
12. Fahmy EM, Kamel NM, Abdelsadik A, Botrous OE, Sheemy MS, Soliman SR, Hodeib MM. Assessment of Interleukin-27 and Chemokine RANTES as Biomarkers for Early Onset Neonatal Sepsis. *The Egyptian Journal of Immunology*. 2020;27(1):9-18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180383/
13. Kobayashi T, Iwatani S, Hirata A, Yamamoto M, Yoshimoto S. Rapid changes in serum IL-6 levels in preterm newborns with Gram-negative early-onset sepsis. *Cytokine.* 2021;138:155371.
https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155371
14. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(47):e13146.
https://doi.org/10.1097/md.0000000000013146
15. Рагимова Н.Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;4:8-18.
Ragimova N.D. Complex assessment of premature newborn infants with perinatal infections. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019;4:8-18. (In Russ.).
16. Zhang D, Yang Y, Yang Y, Liu J, Zhu T, Huang H, Zhou C. Severe inflammation in new-borns induces long-term cognitive impairment by activation of IL-1β/KCC2 signaling during early development. *BMC Medicine.* 2022;20(1):235.
https://doi.org/10.1186/s12916-022-02434-w
17. Green EA, Garrick SP, Peterson B, Berger PJ, Galinsky R, Hunt RW, Cho SX, Bourke JE, Nold MF, Nold-Petry CA. The Role of the Interleukin-1 Family in Complications of Prematurity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2795.
https://doi.org/10.3390/ijms24032795
18. Ng S, Strunk T, Lee AH, Gill EE, Falsafi R, Woodman T, Hibbert J, Hancock REW, Currie A. Whole blood transcriptional responses of very preterm infants during late-onset sepsis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0233841.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233841
19. Poggi C, Dani C. Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:9390140.
https://doi.org/10.1155/2018/9390140
20. Керимова Н.Т. Биохимические особенности, современные лабораторные прогностические критерии неонатального сепсиса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021;7:22-26.
Kerimova NT. Biochemical features as modern laboratory prognostic criteria for neonatal sepsis. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij*. 2021;7:22-26. (In Russ.).
21. Wu L, Li J, Ping L, Zhang X, Zhai L, Li Y, Zhang R. Diagnostic Value of Inflammatory Markers and Cytokines in Neonatal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2022;2022:4143101.
https://doi.org/10.1155/2022/4143101
22. Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S, Lavaux T, Ratomponirina C, Labenne M, Astruc D, Severac F, Gouyon JB, Kuhn P. Early Inflammatory Markers for

the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Neonates: The Nosodiag Study. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:346.
https://doi.org/10.3389/fped.2018.00346

23. Дунц П.В., Ли О.Е., Шуматов В.Б. Оценка показателей клеточных медиаторов локального воспаления подсвязочного пространства трахеи при эндотрахеальной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:38-42.
Dunts PV, Li OE, Shumatov VB. Analysis of cellular medicators of local inflammation of subglottic space using endotracheal anesthesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2019;4:38-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904138

24. Ким Т.Г., Проценко Д.Н., Магомедов М.А., Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. Динамика уровня активности эндотоксина и концентрации цитокинов в крови у пациентов с септическим шоком и острым повреждением почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;5:36-45.
Kim TG, Protsenko DN, Magomedov MA, Zakharov MV, Marukhov AV, Chubchenko NV. Dynamics of endotoxin activity and cytokine concentration in patients with septic shock and acute kidney injury undergoing various methods of extracorporeal detoxification. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2022;5:36-45. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202205136

25. Тьюки Дж. *Анализ результатов наблюдений. Разведочный анализ.* М.: Мир; 1981.
Tukey JW. *Exploratory data analysis.* M.: Mir; 1981. (In Russ.).

26. *ROC analysis: web-based calculator for ROC curves.* Baltimore: Johns Hopkins University. Accessed February 26, 2023.
https://www.jrocfit.org

27. Schleier M, Lubig J, Kehl S, Hébert S, Woelfle J, van der Donk A, Bär A, Reutter H, Hepp T, Morhart P. Diagnostic Utility of Interleukin-6 in Early-Onset Sepsis among Term Newborns: Impact of Maternal Risk Factors and CRP Evaluation. *Children*. 2023;11(1):53.
https://doi.org/10.3390/children11010053

28. An X, Zhang X, ShangGuan Y. Application of PCT, IL-6, CRP, and WBC for Diagnosing Neonatal Sepsis. *Clinical Laboratory*. 2023;69(8):10.7754/Clin.Lab.2022.220737.
https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220737

29. Li X, Yin Z, Yan W, Wang M, Xue L, Zhou Q, Sun Y. Baseline red blood cell distribution width and perforin, dynamic levels of interleukin 6 and lactate are predictors of mortality in patients with sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023;37(3):e24838.
https://doi.org/10.1002/jcla.24838

Поступила 15.08.2023
Received 15.08.2023
Принята к печати 30.01.2024
Accepted 30.01.2024