

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ СЕРОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО КОНТАКТУ З МАЛИМИ ДОЗАМИ СПОЛУК ВАЖКИХ МЕТАЛІВ*ВЛАСОВА О.В., БЕЗРУКОВ Л.О., КОЛОСКОВА О.К.*

«Буковинський державний медичний університет»

ВСТУП

Рання діагностика та своєчасна адекватна терапія новонародженого з підозрою на сепсис є надзвичайно актуальними для запобігання важким і небезпечним для життя ускладненням. Водночас, сучасна епоха антибактеріальної резистентності мікроорганізмів, зі свого боку, диктує необхідність раціоналізації етіотропної терапії задля уникнення непотрібного використання антибіотиків для лікування неінфікованих дітей. Таким чином, проблема впровадження у клінічну практику інформативних і водночас доступних діагностичних тестів, які дозволятимуть зважено обирати стартову терапію за підозри або при підтвердженій інфекційно-запальній патології, у неонатології є однією з найбільш актуальних, особливо у перші години позаутробного життя дитини.

Різні стратегії зниження захворюваності та смертності новонароджених з раннім початком сепсису (перші 72 години життя) передбачають використання поєднання клінічних ознак з гематологічними та серологічними маркерами, проте клінічні ознаки і гематологічні маркери у цей період життя є доволі неспецифічними [1] і почасти трапляються у новонароджених без інфекційно-запальних процесів. Позитивні результати бактеріологічних засів становлять від 8% до 73% [2], а час, потрібний для їх отримання, сягає 24–48 годин [3].

Серологічні маркери неонатального сепсису (НС), зокрема, білки гострої фази запалення, цитокіни, клітинні поверхневі антигени і бактеріальні геноми, які використовувалися окремо або в комбінаціях, дозволяють значно поліпшити діагностику НС, але більшість досліджень є ретроспективними, з відносно невеликим розміром вибірки. Інтерпретація результатів цих досліджень утруднена через непослідовність і нечіткість визначення сепсису новонароджених, гетерогенність зразків і різні порогові для діагностичних маркерів, які, окрім того, почасти важко доступні для рутинного використання через необхідність оснащення спеціалізованим аналітичним обладнанням і високу вартість [4].

Разом із тим, порівняльний аналіз особливостей функцій вродженого імунітету у неонатальному віці показав, що імунокомпетентні

клітини в новонароджених мають знижену здатність продукувати прозапальні цитокіни, особливо фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-6 [5]. Крім того, вони індукують продукцію інтерлейкіну-10, який, у свою чергу, здатен пригнічувати синтез прозапальних цитокінів [6]. Функції нейтрофілів і дендритних клітин також знижені; нейтрофіли демонструють знижену експресію молекул адгезії, а також зменшену реакцію на хемотаксичні фактори [7]. У свою чергу, в новонароджених дендритні клітини мають знижену здатність продукувати інтерлейкін-12 і гамма-інтерферон. Загальне зниження продукції цитокінів у новонароджених також призводить до зменшення активації природних клітин-кілерів [8]. Обмеження функціональних можливостей вродженої імунної системи новонароджених сприяє підвищеній сприйнятливості до бактеріальної та вірусної інфекції з одного боку, а з іншого, – утруднює інтерпретацію серологічних маркерів НС, представлених каскадом прозапальних білків і цитокінів.

У цьому відношенні, для диференціювання бактеріального від неінфекційного запалення, доволі привабливим маркером порівняно до С-реактивного протеїну вважається сироватковий вміст прокальцитоніну, який за даними [9] володіє чутливістю у 88% (95% CI 80%–93%) і специфічністю 81% (95% CI 67%–90%).

Організм плода і новонародженого, знаходячись в стані бурхливого росту з формуванням і дозріванням життєво важливих функцій, є надзвичайно чутливим до перинатальних впливів зовнішнього середовища [10], зокрема до негативного впливу токсикантів [11] через високі темпи мітозу, під час якого відбувається метилювання ДНК і формування хроматину, необхідних для нормального розвитку тканин [12]. Епідеміологічні та експериментальні дослідження свідчать про те, що несприятливий екологічний пресинг під час розвитку плода призводить до стійкого порушення функцій клітин, що, в свою чергу, означає наслідки для здоров'я впродовж усього життя. Вважають, що наведена висока сприйнятливість до екогенних впливів, мабуть, здійснюється через епігеном, який є дуже вразливим до факторів навколишнього середовища [13]. Цікавим, з наукової точки зору, представляється

у цьому світлі питання щодо особливостей формування, перебігу та прогнозу захворювань у періоді новонародженості в асоціації з наявністю/відсутністю впливу несприятливих чинників довкілля на систему «мати-плацента-плід» [14]. І тим більше актуальною у цьому відношенні видається проблема неонатального сепсису, оскільки вплив екоотоксикантів на, і без того недостатньо функціонально активну систему імунного захисту в новонароджених, мабуть, сумнівів не викликає. Разом із тим, у доступних джерелах літератури така постановка проблеми висвітлена неповно і лише в поодиноких роботах.

Мета роботи: для індивідуалізації діагностичних підходів при неонатальному сепсисі дослідити особливості вмісту його серологічних маркерів у новонароджених від породіль, які знаходяться у хронічному контакті із малими дозами солей тяжких металів, що забруднюють ґрунт в місцях проживання.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети, з використанням методу простої випадкової вибірки комплексно обстежено 260 новонароджених, яким в умовах неонатальних відділень КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м.Чернівці та Хмельницького обласного перинатального центру згідно сучасних рекомендацій [15-16] діагностовано неонатальний сепсис, з приводу чого вони отримували лікування упродовж 2014-2018 рр. Несприятливий вплив екологічних чинників довкілля на організм вагітних та їх новонароджених, хворих на сепсис, вивчали з урахуванням геохімічної характеристики місць постійного проживання сімей, виходячи з офіційних звітів відповідних служб Чернівецької і Хмельницької областей.

Відповідно до геохімічної характеристики ґрунту в місцях постійного помешкання породіль, їх новонароджених малюків розподіляли на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу сформував 141 новонароджений, місце постійного проживання матерів якого мало несприятливу екологічну характеристику (у подальшому нами використовуватиметься умовний термін «забруднені території»). Сприятливішими, з екологічної точки зору, вважали території проживання сімей, де народилося 119 представників другої (II) клінічної групи (у тексті визначатиметься умовно як «незабруднені території»).

Група досліджуваних пацієнтів створювалася за умови інформованої згоди батьків та/або опікунів. За основними клінічними характеристиками пацієнти в Чернівецькій та Хмельницькій областях не відрізнялися. Так, частка хлопчиків серед хворих I групи становила 59,29%, а у II групі – 53,78%, а дівчаток – відповідно 40,71% та 46,12% спостережень ($P > 0,05$). Не дивля-

чись на те, що когорта створювалася методом випадкового набору, середній гестаційний вік новонароджених I групи становив $(32,8 \pm 0,32)$ тижня, а представників II групи – $(34,1 \pm 0,35)$ тижня ($P < 0,05$). За частотою порядкового номеру вагітності і пологів у матерів (від I до III вагітності і пологів) вірогідних розбіжностей у групах порівняння не встановлено. Серед новонароджених II групи порівняно до хворих на НС від породіль, які мешкали на «забруднених територіях», місцем проживання родин вірогідно частіше була сільська місцевість (68,91% проти 51,77%, $P < 0,05$), а представники I групи у 1,6 разів частіше народжувалися в умовах міста та міських поселень ($P < 0,05$), що пояснювалося групоформувальними критеріями.

Усі пацієнти отримували лікування з приводу НС, діагноз якого верифікували ретроспективно і комісійно за наявності в новонароджених чинників ризику НС та/або клінічних ознак інфекції. Фактори ризику інфікування включали материнську лихоманку, тривалий безводний проміжок ≥ 18 годин; материнську колонізацію стрептокок групи В (GBS); запальні процеси матки; неприємний запах та/або забрудненість навколоплідної рідини; передчасні пологи. Клінічні ознаки НС визначалися наявністю трьох або більше з наступних категорій достовірних клінічних маркерів сепсису новонароджених:

а) температурна нестабільність (гіпотермія, гіпертермія); б) дихальні розлади («рохання», міжреберні ретракції, апное, тахіпное, ціаноз); в) серцево-судинна нестабільність (брадикардія, тахікардія, погана перфузія, гіпотензія); г) неврологічні симптоми (гіпотонія, млявість, судоми); д) шлунково-кишкові (порушена толерантність до харчування, здуття живота).

У комплексі всебічного обстеження хворих, за поінформованої згоди батьків дитини, вивчали сироватковий вміст інтерлейкінів-6,-8,-10, прокальцитоніну, С-реактивного білку та пресепсину, які у наукових джерелах розглядаються як маркери неонатального сепсису [17]. Концентрацію в сироватці С-реактивного білку (у мг/л) та інтерлейкінів (у пг/мл) визначали імуноферментним методом з використанням реагентів «вектор-Бест» (РФ) (інтерлейкін-6 – А-8768; інтерлейкін-8 – А-8762; інтерлейкін-10 – А-8774, С-реактивний білок – А-9002). Рівень прокальцитоніну сироватки (у нг/мл) досліджували за допомогою методу імунофлуоресценції (реагенти «Exdia PCT» виробництва «Precision Biosensor Inc», Корея), а пресепсину (у нг/мл) – ELISA-методом (реагент «Human sCD14 HK320 Edition 02-12» виробництва «NucultBiotech», USA).

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персо-

нальному комп'ютері з використанням для великих вибірок параметричних, а для невеликих – непараметричних методів обчислення. Разом із тим, досліджували ризик реалізації події атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків, а також показника відношення шансів (ВШ), а діагностичну цінність клінічних і параклінічних тестів оцінювали з позицій їх специфічності та чутливості.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У роботі показано, що попри випадковість вибірки, матері новонароджених I групи були вірогідно старшими за віком, а їх діти вирізнялися гіршими антропометричними показниками, що узгоджується з результатами інших дослідників [10,18]. Порівняльна характеристика антропометричних даних і результатів оцінки адаптації новонароджених груп порівняння наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика обстежених новонароджених

Клінічна характеристика	I група	II група	P
	M±m	M±m	
Вік матері (роки)	28,7±0,52	27,4±0,58	<0,05
Маса тіла (г)	1667,8±78,43	2006,7±64,75	<0,05
Обвід грудної клітки (см)	27,2±0,46	28,4±0,31	<0,05
Обвід голови (см)	29,3±0,48	30,2±0,28	>0,05
Довжина тіла (см)	41,0±0,68	44,1±0,45	<0,05
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині (бали)	5,8±0,22	6,0±0,14	>0,05
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині (бали)	6,1±0,29	6,7±0,17	<0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента

Виявлена вірогідно гірша оцінка адаптації за системою Апгар новонароджених I групи порівняно з однолітками з «чистих регіонів», узгоджувалася з даними інших дослідників [17] і пояснювалася, на наш погляд, наслідками фето-плацентарної недостатності та дисфункції плаценти, однією з причин яких було накопичення у ній солей важких металів з розвитком оксидативного стресу [19]. Наведені відмінності, мабуть, не можна було пояснити певним виснаженням репродуктивної системи жінок, діти яких віднесені до I групи, оскільки при збігу в групах порівняння частоти I, II і III за порядковим номером пологів, все-таки у 2,5 рази рідше представники I групи народжувалися від четвертих і у 6 разів рідше – від п'ятих пологів (P<0,05). Таким чином, хронічну фето-плацентарну недостатність і плацентарну дисфункцію

можна було пояснити не лише відмінностями за віком вагітних жінок, але й накопиченням сполук важких металів у крові та плаценті та спровокованим ними оксидативним стресом з затримкою розвитку плода і порушенням адаптації дитини до позаутробного життя, описаними у науковій літературі [20].

Сироватковий вміст інтерлейкінів -6,-8,-10 у новонароджених груп порівняння практично збігався в середніх значеннях і відображав скоріше наявність інфекційно-запального процесу в організмі та не асоціював із контрастними за рівнем забруднення ґрунту територіями проживання породіль та їх новонароджених дітей.

У табл.2 наведені середні показники вмісту окремих серологічних маркерів НС у дітей, які народилися в контрастних за геохімічною характеристикою ґрунту регіонах.

Таблиця 2

Вміст окремих маркерів неонатального сепсису в сироватці новонароджених груп порівняння (M±m)

Маркер сепсису	I група	II група	P
С-реактивний білок (мг/л)	2,34±0,12	2,48±0,14	>0,05
Інтерлейкін-6 (пг/мл)	26,05±2,81	28,76±3,32	>0,05
Інтерлейкін-8 (пг/мл)	27,21±2,91	25,63±2,76	>0,05
Інтерлейкін-10 (пг/мл)	29,0±4,5	31,94±6,68	>0,05
Прокальцитонін (нг/мл)	1,12±0,51	0,14±0,04	=0,05
Пресепсин (нг/мл)	9102,16±548,28	8494,22±745,91	>0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента

Таким чином, за винятком сироваткової концентрації прокальцитоніну, жодний із використаних маркерів НС не дозволяв виокремити ті випадки захворювання, які б асоціювали із несприятливою екологічною характеристикою в зонах проживання. Разом із тим, показники клініко-епідеміологічного ризику народження хворої на сепсис дитини в умовах несприятливого екогенного пресинту солями важких металів, які у малих дозах забруднювали ґрунт в місцях проживання сімей, виявилися наступними:

- 1) для вмісту прокальцитоніну більше 0,2 нг/мл: відношення шансів (ВШ) – 6,0 (95%ДІ 2,8-12,9); відносний ризик (ВР) – 2,0 (95%ДІ 1,1-3,8), атрибутивний ризик (АР) – 0,40.
- 2) Для вмісту С-реактивного білку менше 1,0 мг/л: ВШ – 6,5 (95%ДІ 2,7-15,6); ВР – 2,0 (95%ДІ 1,0-4,3), АР – 0,41.
- 3) Для вмісту пресепсину більше 5000 нг/мл: ВШ – 272,2 (95%ДІ 32,7-226,8); ВР – 4,4 (95%ДІ 0,6-34,4), АР – 0,76.
- 4) Для вмісту пресепсину більше 8500 нг/мл: ВШ – 1,7 (95%ДІ 1,0-3,0); ВР – 1,3 (95%ДІ 1,0-1,9), АР – 0,12.

Таким чином, патологічний процес при НС у новонароджених в умовах екологічного неблагополуччя асоціює з певним ризиком зростання синтезу пресепсину і прокальцитоніну при зменшенні концентрації С-реактивного протеїну. Вищі показники ризику для пресепсину узгоджувалися з сучасними даними щодо кращої чутливості даного біомаркеру при НС порівняно до прокальцитоніну та С-реактивного протеїну [21], хоча існують альтернативні дані щодо діагностичної цінності даних серологічних маркерів НС [22].

Враховуючи особливості перебігу інфекційно-запальних процесів у передчасно народжених дітей, вважали за потрібне проаналізувати сироватковий вміст маркерів НС у новонароджених клінічних груп порівняння за різного терміну гестації із наступним вивченням діагностичної цінності даних маркерів.

Результати проведеного аналізу у підгрупах доношених і передчасно народжених дітей наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Порівняльний аналіз сироваткової концентрації маркерів неонатального сепсису залежно від терміну гестації новонароджених груп порівняння

Маркер сепсису	Доношені діти		P	Передчасно народжені		P
	I група	II група		I група	II група	
Інтерлейкін-6, пг/мл	40,21±7,78	26,46±6,39	>0,05	23,28±3,0	29,61±3,91	>0,05
Інтерлейкін-8, пг/мл	28,57±7,08	23,10±3,23	>0,05	27,10±3,23	26,55±3,58	>0,05
Інтерлейкін-10, пг/мл	25,69±5,91	34,53±16,13	>0,05	29,86±5,31	30,99±7,03	>0,05
Прокаль-цитонін, нг/мл	-	-	-	1,12±0,51	0,14±0,04	<0,05
Пресепсин, нг/мл	9795,65±1237,49	7500,0±1123,31	>0,05	8982,61±615,95	8856,82±932,36	>0,05
С-реактивний білок, мг/л	2,31±0,28	2,91±0,12	=0,05	2,35±0,14	2,37±0,17	>0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента

Як видно з наведених результатів аналізу, за винятком вмісту в сироватці С-реактивного білку в доношених та концентрації прокальцитоніну у передчасно народжених дітей, принципових розбіжностей за іншими маркерами НС у контрастних за геохімічною характеристикою регіонах проживання не виявлено. Разом із тим, цікавим, на наш погляд, виявилася статистично значуща розбіжність за вмістом у сироватці

крові інтерлейкіну-6 у доношених і передчасно народжених представників I групи (40,21±7,78 та 23,28±3,0 пг/мл відповідно, P<0,05) за відсутності аналогічних відмінностей у групі порівняння. З огляду на варіабельність показників вмісту даного цитокіну під впливом різноманітних чинників (у першу чергу, стресогенних) [23], дані відмінності пояснювали з позицій виразнішої тяжкості перебігу НС у представників I групи.

З огляду на особливості концентрації С-реактивного білку у доношених дітей в різних за екологічною характеристикою зонах проживання, можна припустити, що хронічний контакт матерів із малими дозами солей важких металів супроводжується зменшенням активності прозапальної відповіді у їх новонароджених дітей, хворих на сепсис, особливо при передчасних пологах. Разом із тим, виявлені дискордантні цим закономірностям відмінності за вмістом прокальцитоніну, який вірогідно переважав у хворих І групи, можуть бути пояснені підвищеною проникністю плаценти в умовах екологічного пресингу важких металів, що сприяє проникненню материнських прозапальних цитокінів до плода і створює передумови щодо передчасного переривання вагітності. Так, передчасний розрив плодових оболонок траплявся у І групі у кожній другій вагітній (48,9 %) та лише у третини матерів новонароджених з умовно чистих територій (31,9 %, $P < 0,05$).

Показано в роботі, що окремі з вивчених імунологічних показників НС у доношених дітей можуть виступати специфічними маркерами екологічного неблагополуччя середовища, в якому знаходяться вагітні жінки. Так, сироватковий вміст інтерлейкіну-6 більше 39,0 пг/мл володів у даному відношенні специфічністю 80,65% (95%ДІ 71,48-87,92%), а при розділовій точці 40,0 пг/мл – 83,88% (95%ДІ 75,16-90,48). Концентрація у крові доношених новонароджених, хворих на НС, С-реактивного білку, яка не досягала рівня 1,7 мг/л, як біомаркер екологічного пресингу на організм малих доз солей важких металів володіла найвищою у даному відношенні специфічністю – 87,10% (95%ДІ 78,82-93,04%), а найменша специфічність була характерна для вмісту у крові хворих на НС доношених новонароджених пресепсину більше 9000 нг/мл специфічність – 74,2% (95%ДІ 64,45-82,47%).

Слід зауважити, що у когорті передчасно народжених дітей серед наведених серологічних показників генералізованого інфекційно-запального процесу тільки концентрація прокальцитоніну більше 0,1 нг/мл може розглядатися як маркер екогенного пресингу на організм породіль малих доз сполук важких металів зі специфічністю 74,2% (95%ДІ 64,45-82,47%). За даного вмісту прокальцитоніну у крові хворих на НС передчасно народжених дітей зростали шанси наявності несприятливого екогенного пресингу на систему «мати-плід»: ВШ – 1,9 (95%ДІ 1,1-3,5); ВР – 1,4 (95%ДІ 1,0-2,04), АР – 0,16.

З аналогічним ризиком несприятливого екологічного оточення матерів, які народили передчасно дітей, хворих на НС, асоціювали:

– Вміст у сироватці крові інтерлейкіну-6 менше 17,0 пг/мл: ВШ – 1,7 (95%ДІ 1,0-3,0); ВР – 1,3 (95%ДІ 1,1-1,62), АР – 0,13;

– Вміст у сироватці крові інтерлейкіну-6 менше 30,0 пг/мл: ВШ – 1,5 (95%ДІ 0,8-2,8); ВР – 1,2 (95%ДІ 0,8-1,9), АР – 0,11.

Разом із тим, у хворих на НС передчасно народжених дітей концентрація у периферичній крові прокальцитоніну, яка не перевищувала або дорівнювала 0,1 нг/мл володіла ознаками високочутливого тесту щодо екологічного благополуччя середовища проживання матерів цих хворих: чутливість даного тесту становила 90,9% (95%ДІ 83,45-95,75%), що можна використовувати як біомаркер впливу факторів довкілля на систему «мати-плід». При цьому показники клініко-епідеміологічного ризику сприятливої геохімічної характеристики місць проживання обстежених передчасно народжених дітей, які хворіли на НС, становили для вмісту прокальцитоніну $\leq 0,1$ нг/мл: ВШ – 6,7 (95%ДІ 3,0-14,7); ВР – 3,3 (95%ДІ 2,7-3,9), АР – 0,42.

ВИСНОВКИ

Новонароджені, які мають ознаки неонатального сепсису і народилися від матерів в умовах хронічного контакту з малими дозами солей важких металів, вирізняються достовірно гіршими антропометричними показниками та оцінкою за шкалою Апгар на 5 хвилини, а в їх матерів, які є вірогідно старшими за віком, у кожному другому випадку (48,9%) трапляється передчасний розрив плодових оболонок ($P < 0,05$).

Ризик несприятливої геохімічної характеристики місць проживання породіль збільшується за наступних порогів серологічних маркерів неонатального сепсису в їх новонароджених дітей: за вмісту прокальцитоніну більше 0,2 нг/мл – у 6 разів (95%ДІ 2,8-12,9); за вмісту С-реактивного білку менше 1,0 мг/л – у 6,5 разів (95%ДІ 2,7-15,6); за вмісту пресепсину більше 5000 нг/мл – у 272,2 рази (95%ДІ 32,7-226,8).

Специфічними маркерами екологічного неблагополуччя середовища, в якому знаходяться матері хворих на неонатальний сепсис дітей, виступає вміст інтерлейкіну-6 з такими розділовими точками: більше 39,0 пг/мл (специфічність – 80,65%), більше 40,0 пг/мл (специфічність – 83,88%).

Концентрація прокальцитоніну у сироватці крові передчасно народжених дітей, хворих на неонатальний сепсис, що не перевищувала або дорівнювала 0,1 нг/мл, є високочутливим (чутливість 90,9%) біомаркером екологічного благополуччя середовища проживання їх матерів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Mishra, U. K., Jacobs, S. E., Doyle, L. W., & Garland, S. M.* Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2006, 91(3): F208-F212.

2. *Camacho-Gonzalez, A., Spearman, P. W., & Stoll, B. J.* Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*, 2016, 60(2): 367.
3. *Shah BA1, Padbury JF.* Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014, Jan 1;5(1): 170-8. doi: 10.4161/viru.26906
4. *Arnon, S., & Litmanovitz, I.* Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Current opinion in infectious diseases*, 2008, 21(3): 223-227.
5. *Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, et al.* Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol*. 2009;183:7150-60
6. *Belderbos ME, Levy O, Stalpers F, Kimpen JL, Meyaard L, Bont L.* Neonatal plasma polarizes TLR4-mediated cytokine responses towards low IL-12p70 and high IL-10 production via distinct factors. *PLoS One*. 2012;7:e33419.
7. *Levy O.* Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:379-90
8. *Guilmot A, Hermann E, Braud VM, Carlier Y, Truyens C.* Natural killer cell responses to infections in early life. *J Innate Immun*. 2011;3:280-8
9. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis// L.Simon, F.Gauvin, D.K. Amre, P.Saint-Louis, J. Lacroix. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39:206-17.
10. *Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I.* Prenatal lead exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994, 26(1):13-32
11. *Rager J.E., Bailey K.A., Smeester L., Miller S.K., Parker, J.S., Laine, J.E., & Rubio-Andrade M.* Prenatal arsenic exposure and the epigenome: altered microRNAs associated with innate and adaptive immune signaling in newborn cord blood. *Environmental and molecular mutagenesis*, 2014, 55(3): 196-208.
12. *Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL.* Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect*. 2006, 114:567-57216581547.
13. Markers as mediators: A review and synthesis of epigenetics literature. C.Pinel, B.Prainsack, C.McKevitt. 2018, 13(1): 276-303.
14. Relation of Prenatal Air Pollutant and Nutritional Exposures with Biomarkers of Allergic Disease in Adolescence. JE. Sordillo, KM. Switkowski, BA. Coull, J. Schwartz, I. Kloog, H.Gibson,AA. Litonjua, J. Bobb, P. Koutrakis, SL. Rifas-Shiman, E.Oken, DR. Gold. *Sci Rep*. 2018; 8: 10578.doi: 10.1038/s41598-018-28216-0
15. *Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Hotchkiss, R. S.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*,2016, 315(8), 801-810.
16. *Shane, A.L., Snchez, P.J., & Stoll, B.J.* Neonatal sepsis. *The lancet*, 2017, 390(10104): 1770-1780.
17. *Gonzalez-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH, Fishbein E, Palazuelos E, Aro Aet al.* Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics*, 1997, 100(5): P. 856-862
18. Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. T. Punshon, Zh. Li, B. P. Jackson, W. T. Parks, M. Romano, D. Conway,E. R. Baker, M.R. Karagas. *Environ Int*. 2019, 126: 533-542.
19. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. I.Bellos, G. Fitrou, V. Pergialiotis, N. Thomakos, DN Perrea, G. Daskalakis. *Eur.J Pediatr* 2018,177(5):625-632.
20. *Ozdemir AA., Elgormus Y.* Diagnostic value of presepsin in detection of early-onset neonatal sepsis. *Am.J Perinatol* 2017, 34(6): 550-556.
21. Chiesa, C., Pellegrini, G., Panero, A., Osborn, J. F., Signore, F., Assumma, M., & Pacifico, L.. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clinical chemistry*,2003, 49(1): 60-68.
22. *Al-Saleh, I., Al-Rouqi, R., Obsum, C. A., Shinwari, N., Mashhour, A., Billedo, G., ... & Rabbah, A.* Interaction between cadmium (Cd), selenium (Se) and oxidative stress biomarkers in healthy mothers and its impact on birth anthropometric measures. *International journal of hygiene and environmental health*, 2015, 218(1): 66-90.
23. *Suárez-Santamaría, M., Santolaria, F., Pérez-Ramírez, A., Alemán-Valls, M. R., Martínez-Riera, A., González-Reimers, E., ... & Milena, A.* (2010). Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *European Cytokine Network*,2010, 21(1): 19-26.

РЕЗЮМЕ

**ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ СЕРОЛОГІЧНИХ
МАРКЕРІВ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ В УМОВАХ
ХРОНІЧНОГО КОНТАКТУ З МАЛИМИ ДОЗАМИ
СПЛУК ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

Власова О.В., Безруков Л.О., Колоскова О.К.

«Буковинський державний медичний університет»

Мета роботи: для індивідуалізації діагностичних підходів при неонатальному сепсисі дослідити особливості вмісту його серологічних маркерів у новонароджених від породіль, які знаходяться у хронічному контакті із малими дозами солей тяжких металів, що забруднюють ґрунт в місцях проживання.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети з використанням методу простої випадкової вибірки комплексно обстежено 260 новонароджених, яким в умовах неонатальних відділень КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м.Чернівці та Хмельницького обласного перинатального центру згідно сучасних рекомендацій діагностовано неонатальний сепсис, з приводу чого вони отримували лікування упродовж 2014-2018 рр. Несприятливий вплив екологічних чинників довкілля на організм вагітних та їх новонароджених, хворих на сепсис, вивчали з урахуванням геохімічної характеристики місць постійного проживання сімей, виходячи з офіційних звітів відповідних служб Чернівецької і Хмельницької областей. У комплексі всебічного обстеження хворих, за поінформованої згоди батьків дитини, вивчали сироватковий вміст інтерлейкінів-6,-8,-10, прокальцитоніну, С-реактивного білку та пресепсину. Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP. Разом із тим, досліджували ризик реалізації події атрибутивного та відносного ризиків, а також показника відношення шансів, а діагностичну цінність клінічних і параклінічних тестів оцінювали з позицій їх специфічності та чутливості.

Результати. Новонароджені, які мають ознаки неонатального сепсису і народилися від матерів в умовах хронічного контакту з малими дозами солей важких металів, вирізняються достовірно гіршими антропометричними показниками та оцінкою за шкалою Апгар на 5 хвилині, а в їх матерів, які є вірогідно старшими за віком, у кожному другому випадку (48,9%) трапляється передчасний розрив плодових оболонок ($P < 0,05$). Специфічними маркерами екологічного неблагополуччя середовища, в якому знаходяться матері хворих на неонатальний сепсис дітей, виступає вміст інтерлейкіну-6 більше 40,0 пг/мл (специфічність – 83,88%). Концентрація прокальцитоніну у сироватці крові передчасно народжених дітей, хворих на неонатальний сепсис, що не перевищувала або дорівнювала 0,1 нг/мл, є високочутливим (чутливість 90,9%) біомаркером екологічного благополуччя середовища проживання їх матерів.

Висновки. Ризик несприятливої геохімічної характеристики місць проживання породіль збільшується за наступних порогів серологічних маркерів неонатального сепсису в їх новонароджених дітей: за вмісту прокальцитоніну більше 0,2 нг/мл у – 6 разів

(95%ДІ 2,8-12,9); за вмісту С-реактивного білку менше 1,0 мг/л – у 6,5 разів (95%ДІ 2,7-15,6); за вмісту пресепсину більше 5000 нг/мл – у 272,2 рази (95%ДІ 32,7-226,8).

Ключові слова: неонатальний сепсис, малі дози солей важких металів, пресепсин, прокальцитонін, С-реактивний білок.

РЕЗЮМЕ

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НЕОНАТАЛЬНОГО
СЕПСИСА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО
КОНТАКТА С МАЛЫМИ ДОЗАМИ СОЕДИНЕНИЙ
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ**

Власова Е.В., Безруков Л.А., Колоскова Е.К.

«Буковинский государственный медицинский университет»

Цель работы: для индивидуализации диагностических подходов при неонатальном сепсисе исследовать особенности содержания его серологических маркеров у новорожденных от рожениц, находящихся в хроническом контакте с малыми дозами солей тяжелых металлов, загрязняющих почву в местах проживания.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели с использованием метода простой случайной выборки комплексно обследовано 260 новорожденных, которым в условиях неонатальных отделений КМУ «Областная детская клиническая больница» г.Черновцы и Хмельницкого областного перинатального центра, согласно современным рекомендациям диагностировано неонатальный сепсис, по поводу чего они получали лечение в течение 2014-2018гг. Неблагоприятное влияние экологических факторов окружающей среды на организм беременных и их новорожденных, больных сепсисом, изучали с учетом геохимического характера места постоянного проживания семей, исходя из официальных отчетов соответствующих служб Черновицкой и Хмельницкой областей. В комплексе всестороннего обследования больных, при информированном согласии родителей ребенка, изучали сыроваточное содержание интерлейкина-6, -8, -10, прокальцитонина, С-реактивного белка и пресепсина. Полученные результаты анализировали с помощью компьютерных пакетов «STATISTICA» StatSoft Inc. и Excel XP. Вместе с тем, исследовали риск реализации события атрибутивного и относительного рисков, а также показателя отношения шансов, а диагностическую ценность клинических и параклинических тестов оценивали с позиций их специфичности и чувствительности.

Результаты. Новорожденные, имеющие признаки неонатального сепсиса и родились от матерей в условиях хронического контакта с малыми дозами солей тяжелых металлов, отличаются достоверно худшими антропометрическими показателями и оценкой по шкале Апгар на 5 минуте, а у их матерей, которые являются достоверно старше по возрасту, в каждом втором случае (48,9%) происходит преждевременный разрыв плодных оболочек ($P < 0,05$). Специфическими маркерами экологического неблагополучия среды, в которой находятся матери больных

неонатальним сепсисом дітей, виступає содержание інтерлейкіна-6 більше 40,0 пг/мл (специфічність – 83,88%). Концентрація прокальцитоніна в сировотці крові недоношених дітей, хворих неонатальним сепсисом, не перевищала або була рівна 0,1 нг/мл, являється високочувствительним (чутливість 90,9%) біомаркером екологічного благополуччя середі їх матерей.

Висновки. Риск неблагоприятної геохімічної характеристики місць проживання рожениць збільшується при наступних порогах серологічних маркерів неонатального сепсису у їх новонароджених дітей: при содержанию прокальцитоніна більше 0,2 нг/мл – в 6 раз (95% ДІ 2,8-12,9); при содержанию С-реактивного білка менше 1,0 мг/л – в 6,5 раз (95% ДІ 2,7-15,6); при содержанию пресепсина більше 5000 нг/мл – в 272,2 раз (95% ДІ 32,7-226,8).

Ключеві слова: неонатальний сепсис, малі дози солей важких металів, пресепсин, прокальцитонін, С-реактивний білок.

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF SEROLOGIC MARKERS OF NEONATAL SEPSIS IN CONDITIONS OF CHRONIC CONTACT WITH SMALL DOSES OF COMPOSITION OF HEAVY METALS

Vlasova O.V., Bezrukov L.O., Koloskova O.K.
"Bukovinsky State Medical University"

Purpose: to individualize diagnostic approaches in neonatal sepsis, to investigate the features of the content of its serologic markers in newborns from childbirth, who are in chronic contact with small doses of heavy metal salts that pollute the soil in the habitats.

Material and methods. To achieve the goal, using the simple random sample method, 260 neonates were thoroughly examined, which, in the conditions of the neonatal offices of the CMU "Regional Children's Clinical Hospital" of Chernivtsi and the Khmelnytsky regional perinatal center, according to the current recommendations, diagnosed neonatal sepsis, due to which they received treatment during 2014 -2018 years. The unfavorable influence of environmental factors on the body

of pregnant women and their newborns, patients with sepsis, were studied taking into account the geochemical nature joints include family residence, based on official reports relevant services Chernivtsi and Khmelnytsky regions. In the complex of a comprehensive examination of patients, informed consent of the parents of the child, studied the serum content of interleukins-6, -8, -10, procalcitonin, C-reactive protein and presepsin. The obtained results were analyzed using STATISTICA computer software packages StatSoft Inc. and Excel XP. At the same time, they investigated the risk of implementing the attributive and relative risk events, as well as the odds ratio, while the diagnostic value of clinical and paraclinical tests was assessed from the standpoint of their specificity and sensitivity.

Results. Newborns who have signs of neonatal sepsis and were born from mothers in chronic contact with low doses of heavy metal salts are significantly worse by anthropometric and Apgar assessment at 5 minutes, and in their mothers who are probably older than their age in each the second case (48,9%) occurs premature rupture of the membranes (P <0,05). Specific markers of environmental disadvantage of the environment in which mothers of patients with neonatal sepsis of children are, the content of interleukin-6 is greater than 40.0 pg / ml (specificity – 83,88%). The concentration of procalcitonin in the blood serum of premature babies with neonatal sepsis who did not exceed or equal to 0,1 ng / ml is highly susceptible (90,9% sensitivity) to the biomarker of the ecological well-being of their mothers' habitat.

Conclusions. The risk of unfavorable geochemical characteristics of the place of residence is increased during the next thresholds of serological markers of neonatal sepsis in their newborn babies: the content of procalcitonin is greater than 0,2 ng / ml in 6 times (95% CI 2,8-12,9); for the content of C-reactive protein less than 1,0 mg / l in 6,5 times (95% CI 2,7-15,6); Presepsin content over 5000 ng / ml in 272,2 times (95% CI 32,7-226,8).

Key words: neonatal sepsis, small doses of salts of heavy metals, presepsin, procalcitonin, C-reactive protein.