

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR
BABES" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

PANTEA MANUELA-MARINA



TEZA DE DOCTORAT

**BIOMARKERI UTILIZAȚI ÎN DIFERENȚIEREA
SEPSISULUI DE SINDROMUL DE RĂSPUNS
INFLAMATOR SISTEMIC LA NOU-NĂSCUȚI**

- ABSTRACT -

Coordonator științific
PROF. UNIV. DR. IACOB DANIELA

**Timișoara
2024**

Nou-născuții, o categorie critică de pacienți, se confruntă adesea cu provocarea adaptării la viața extrauterină după evenimente intrauterine. Aceste evenimente pot avea consecințe clinice pe termen scurt și lung, modelând deciziile ulterioare de management terapeutic. Inflamația, un factor semnificativ în nașterea prematură și la termen, poate duce la complicații și mortalitate. Sindromul de răspuns inflamator fetal (FIRS), o stare patologică cauzată de expunerea fătului la infecții sau leziuni, poate duce la afectarea mai multor organe și la mortalitate neonatală. FIRS este, de asemenea, asociat cu nașterea la termen, ceea ce îl face necaracteristic pentru prematuritate. FIRS poate fi descris în continuare ca fiind asociat cu infecția sau considerat steril, precum răspunsul inflamator sistemic (SIRS). Imaturitatea sistemului imunitar înăscut face dificilă distincția între sepsis și SIRS, la fel ca și managementul terapeutic.

Sepsisul neonatal reprezintă o povară semnificativă pentru asistența medicală globală, cu aproximativ 1,4 milioane de decese neonatale anual. Nou-născuții prematuri sunt deosebit de sensibili la infecții și prezintă un risc mai mare de complicații și mortalitate pe termen lung decât cei născuți la termen. Diagnosticul și prognosticul sepsisului neonatal rămân dificile din cauza lipsei de specificitate a semnelor și simptomelor clinice și a capacității predictive suboptimale a testelor de laborator de rutină.

Acest studiu este foarte promițător, deoarece vizează diferențierea patologiilor infecțioase de cele non-infecțioase prin determinarea markerilor serici în dinamică. Corelarea markerilor serici identificați cu cele două patologii este esențială pentru dezvoltarea în continuare a unui management terapeutic ținut și pentru reducerea utilizării antibioticelor

fără un diagnostic pozitiv, oferind o promisiune de viitor pentru îngrijirea neonatală.

Această teză de doctorat este împărțită în două secțiuni. Partea generală este centrată pe explorarea perioadei neonatale, inclusiv a complicațiilor pe termen scurt și lung, și pe sindromul de răspuns inflamator sistemic cu ghidurile sale. Partea generală se bazează pe o revizuire extinsă a literaturii de specialitate. Partea specială, cea mai extinsă și detaliată secțiune a tezei, este dedicată prezentării și analizei a trei studii, fiecare abordând subiectul dintr-o perspectivă specifică. Partea specială urmărește identificarea biomarkerilor potențiali pentru diagnosticarea SIRS la nou-născuți, subliniind valoarea lor predictivă.

Primul capitol al părții speciale reprezintă studiul efectuat asupra nou-născuților prematuri. Având în vedere că prematuritatea este principala cauză a morbidității și mortalității neonatale, este deosebit de important să se diagnosticheze precoce complicațiile și să se inițieze un tratament specific. Dezvoltarea SIRS la nou-născuții prematuri este un motiv de îngrijorare, deoarece poate escalada rapid la complicații critice precum sepsisul, sindromul de disfuncție multiorganică și chiar decesul. De asemenea, semnele și simptomatologia clinică, cât și rezultatele de laborator sunt de obicei nespecifice și tardive la nou-născuți, ceea ce duce la întârzieri în diagnostic și tratament. Diverși biomarkeri, inclusiv proteine de fază acută, citokine și scoruri hematologice, au fost studiați, pentru a susține un diagnostic mai precoce. Acest studiu a urmărit să evalueze capacitatea predictivă și diagnostică a markerilor de laborator precum NLR, NLR derivat, PLR și NLPR în diagnosticarea SIRS la nou-născuții prematuri. Metode: Nou-născuții prematuri cu și fără SIRS au fost evaluați într-un design prospectiv timp de un an pe baza criteriilor de

includere și excludere. Clasificarea nou-născuților în două grupuri - fără SIRS și cu SIRS - s-a bazat pe ghidurile actuale. Colectarea probelor de sânge a fost organizată în mod deliberat la două perioade specifice după naștere. Prima colectare a fost efectuată în intervalul de 24 de ore după naștere, iar cea de-a doua la 72 de ore după naștere. Studiul final a inclus 136 de nou-născuți prematuri, împărțiți în 53 de nou-născuți prematuri care au dezvoltat SIRS și 83 de nou-născuți prematuri care nu au dezvoltat SIRS. Rezultate: La 24 de ore, valorile NLR și dNLR au fost semnificativ mai mari în grupul SIRS, evidențiate prin valori $p=0,030$ și, respectiv, $p < 0,001$, în timp ce parametrii de laborator, precum LDH, CK, AST și ALT, nu au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri. Valoarea limită a NLR a fost de 8,69, oferind rate de sensibilitate și specificitate de 52,77%, respectiv 83,47% ($p=0,0429$). dNLR a prezentat o valoare limită de 5,61, cu rate corespunzătoare de 63,27% și 84,15% ($p=0,0011$), PLR a avut valoarea limită de 408,75, cu rate de 51,89% și 80,22% ($p=0,1026$), iar NLPR a prezentat o valoare limită de 0,24, cu rate de 75,85% și 86,70% ($p=0,0002$). La 72 de ore, numărul de leucocite și valorile neutrofilelor au fost mai mari în grupul SIRS decât în grupul fără SIRS, stabilind o valoare p semnificativă statistic de 0,001. S-au observat îmbunătățiri notabile ale sensibilității și specificității, în special în cazul NLR cu un prag de 4,4, care prezintă o specificitate de 91,57% ($p=0,004$), și NLPR cu un prag de 0,17, care prezintă o sensibilitate de 77,74% și o specificitate de 95,18% ($p < 0,0001$). Analiza de regresie a demonstrat că scorurile hematologice peste cea mai bună valoare limită au avut valori diferite de risc relativ. NLR peste valoarea limită a indicat o creștere cu 33% a riscului de SIRS (HR 1,33). dNLR a fost asociat cu o creștere de două ori a riscului (HR 2,04). NLPR a demonstrat o creștere semnificativă, de peste trei ori, a riscului pentru SIRS (HR 3,56), subliniind

valoarea sa predictivă și diagnostică substanțială pentru dezvoltarea SIRS. Primul studiu concluzionează că integrarea acestor rezultate în practica clinică ar putea îmbunătăți îngrijirea neonatală prin facilitarea identificării și gestionării precoce a SIRS, având potențialul de a îmbunătăți rezultatele pentru această populație vulnerabilă.

Al doilea capitol al părții speciale este dedicat cercetărilor efectuate asupra nou-născuților la termen. Perioada neonatală este critică pentru nou-născuți, punând bazele sănătății și dezvoltării pe termen lung. Sistemul imunitar al nou-născuților este o structură dinamică și în continuă evoluție, caracterizată printr-o sensibilitate sporită la un spectru larg de afecțiuni. Sindromul de răspuns inflamator sistemic la nou-născuți poate fi cauzat de diverși factori, inclusiv infecții bacteriene, virale sau fungice, precum și cauze non-infecțioase, cum ar fi traumatismele sau ischemia. SIRS și sepsisul consecutiv sunt mai puțin frecvente la nou-născuții la termen în comparație cu nou-născuții prematuri, dar reprezintă totuși un risc substanțial. Studiul de față emite ipoteza că nivelurile crescute ale raporturilor hematologice și modificările testelor funcției hepatice servesc drept indicatori semnificativi ai SIRS la nou-născuții la termen. Prin urmare, obiectivele sunt duble: în primul rând, confirmarea valorii predictive a raportului dintre neutrofile și limfocite (NLR), a raportului derivat dintre neutrofile și limfocite (dNLR), a raportului dintre trombocite și limfocite (PLR), a raportului dintre neutrofile, limfocite și trombocite (NLPR), a indicelui raportului dintre aspartataminotransferază (AST) și trombocite (APRI) și a indicelui inflamației sistemice (SII) în identificarea riscului de dezvoltare a SIRS la nou-născuții la termen. În al doilea rând, pentru a evalua legătura dintre parametrii funcției hepatice și severitatea SIRS în această populație specială. Acest studiu

observațional de cohortă a comparat nou-născuții la termen diagnosticați cu SIRS cu nou-născuții fără SIRS pe baza criteriilor de includere și excludere. În contextul studiului, diagnosticul de SIRS a fost considerat pe baza ghidurilor existente. Studiul s-a axat pe nou-născuții născuți la o vârstă gestațională de 37 de săptămâni sau mai mult care au fost admiși în unitatea de terapie intensivă neonatală. S-au recoltat probe de sânge la două perioade diferite după naștere, 24 de ore și 72 de ore, pentru a observa nivelurile inițiale ale markerilor inflamatori și ai funcției hepatice, precum și modificările lor în dinamică. Studiul a inclus 229 de nou-născuți, 81 cu SIRS și 148 fără SIRS. În primele 24 de ore au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic cu valori $p < 0,0001$ în ceea ce privește următorii parametri de laborator: nivelurile de lactat, numărul total de leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite, proteina C reactivă, LDH, AST, ALT, NLR, dNLR, PLR, NLPR, APRI, SII. La al doilea moment al recoltării, respectiv la 72 de ore după naștere, diferențele în valorile de laborator între nou-născuții cu și fără SIRS au persistat, prezentând semnificație statistică cu valori $p < 0,0001$. Scorurile de inflamație au fost comparate între grupurile de control și SIRS la 24 și 72 de ore de viață. În plus, comparația s-a extins pentru a include calcularea scorurilor distinct pentru infecția virală și bacteriană din grupul SIRS. Scorurile hematologice (NLR, dNLR, PLR, NLPR, APRI, SII) au prezentat o creștere progresivă de la grupul control la grupul cu infecție bacteriană, sugerând un răspuns inflamator sistemic mai robust legat de infecțiile bacteriene. În prima zi de viață, cea mai mare sensibilitate a arătat-o SII cu 72,13% ($p = 0,001$), în timp ce APRI a demonstrat cea mai mare specificitate la 82,45% ($p = 0,037$). NLPR a demonstrat o valoare diagnostică substanțială, cu o sensibilitate de 78,36% și o specificitate de 83,52% la 72 de ore ($p < 0,0001$). Analiza de regresie a evidențiat faptul

că NLPR și SII au fost puternic predictive ale SIRS, NLPR indicând un risc pentru SIRS de peste trei ori mai mare (HR 3,29, $p < 0,0001$), iar SII indicând un risc de aproape 3,5 ori mai mare (HR 3,47, $p < 0,0001$). În concluzie, markerii inflamatori precum NLR, PLR, NLPR și SII, alături de testele funcției hepatice, sunt predictorii semnificativi ai SIRS la nou-născuții la termen. Aceste constatări susțin integrarea acestor markeri în îngrijirea neonatală de rutină, permițând identificarea precoce și gestionarea potențial îmbunătățită a nou-născuților cu risc de SIRS, îmbunătățind astfel rezultatele clinice.

Al treilea capitol al tezei prezintă rezultatele obținute în urma evaluării rolului predictiv al valorilor analizelor de laborator materne prelevate în timpul sarcinii și al riscului ca nou-născuții lor să dezvolte SIRS în perioada neonatală. Rezultatele de laborator și scorurile materne pot fi predictorii valoroși atât ai sepsisului neonatal cât și ai sindromului de răspuns inflamator sistemic. Nivelurile crescute a proteinei C reactive maternă cresc semnificativ riscul de sepsis neonatal cu debut precoce, iar hemoleucograma maternă este un parametru esențial pentru predicția sepsisului neonatal cu debut precoce. Scorurile hematologice materne, cum ar fi raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) și raportul dintre trombocite și limfocite (PLR), au fost demonstrați ca parametri predictorii pentru nașterea prematură și rezultatul neonatal. Acest studiu a urmărit să identifice parametrii materni de laborator predictivi ai SIRS la nou-născuți, concentrându-se pe stabilirea unor valori limite pentru diagnostic și evaluarea puterii predictive a acestor biomarkeri. Acest studiu de cohortă prospectiv a fost efectuat timp de un an, din ianuarie 2023 până în ianuarie 2024. Acesta a inclus 207 perechi mamă-nou-născut, împărțite în grupuri pe baza dezvoltării neonatale a SIRS (66 cazuri) sau a absenței

acesteia (141 cazuri control). Studiul s-a axat pe femeile gravide care au avut sarcini investigate, astfel încât investigațiile materne să fie determinate. Includerea în acest studiu nu s-a bazat pe vârsta gestațională; prin urmare, a fost inclusă nașterea la orice vârstă gestațională. Probele de sânge matern au fost colectate în două momente specifice: în timpul celui de-al treilea trimestru și imediat după naștere. Aceste colectări duble au urmărit să observe variațiile dinamice ale mediului biochimic matern care ar putea afecta rezultatele neonatale, în special dezvoltarea SIRS. Parametrii materni cheie măsurați au inclus markerii inflamatori și enzimele hepatice și au fost analizați utilizând metode biochimice standard. La sfârșitul celui de-al treilea trimestru, în ceea ce privește scorurile inflamatorii, toate valorile au prezentat o creștere notabilă în grupul SIRS. Raportul neutrofile-limfocite (NLR), raportul derivat neutrofile-limfocite (dNLR), raportul trombocite-limfocite (PLR), raportul neutrofile-limfocite-trombocite (NLPR), indicele raportului AST-trombocite (APRI), indicele raportului alaninaminotransferază (ALT) – limfocite (ALRI) și indicele de inflamație sistemică (SII) au fost toate semnificativ crescute cu valori $p < 0,001$. Această tendință a persistat la 24 de ore după naștere, prezentând aceeași semnificație statistică. Analiza ROC (receiver operating characteristic) a fost aplicată pentru a stabili valorile limită optime, iar regresia logistică multivariată a fost utilizată pentru a determina raporturile de risc (HR) pentru predicția SIRS, cu ajustări pentru potențiali factori de influență. Studiul a identificat valori ROC/AUC semnificative pentru mai mulți biomarkeri. Raportul neutrofile-limfocite (NLR) a demonstrat un AUC de 0,926, cu o valoare limită de 3,64, obținând o sensibilitate de 81,8% și o specificitate de 90,9% ($p < 0,001$). Indicele de imunoinflamație sistemică (SII) a demonstrat un AUC de 0,819 și o valoare limită de 769,12, cu 75,8% sensibilitate și

81,8% specificitate ($p < 0,001$). Analiza de regresie multivariată a evidențiat faptul că nou-născuții cu valori SII materne peste acest prag au fost de trei ori mai susceptibili de a dezvolta SIRS (HR 3,09, 95% CI 2,21-4,17, $p < 0,0001$). Alți biomarkeri notabili au inclus dNLR și ALRI, cu riscuri relative de 1,88 ($p = 0,018$) și respectiv 1,75 ($p = 0,032$). Aceste constatări confirmă valoarea predictivă semnificativă a markerilor inflamatori materni specifici pentru SIRS neonatal. Aceste constatări susțin utilitatea acestor biomarkeri în screeningul prenatal pentru a identifica nou-născuții cu risc crescut de SIRS, orientând potențial intervențiile clinice preventive.

Sistemul imunitar al nou-născuților este o structură în continuă schimbare și dezvoltare, foarte receptivă la diverși factori. Susceptibilitatea crescută este atribuită în principal maturizării continue a sistemului imunitar pe măsură ce acesta trece de la mediul intrauterin la mediul exterior plin de microorganisme. Sistemul imunitar înăscut este esențial în stabilirea unei apărări fiabile la nou-născuți. Interesant este faptul că, în ciuda lipsei sale relative de specificitate, sistemul imunitar înăscut poate distinge în mod eficient sinele de non-sine și poate oferi apărare împotriva unei game largi de agenți patogeni. Nou-născuții, care au un răspuns imun adaptiv subdezvoltat în comparație cu adulții, se bazează în mare parte pe sistemul imun înăscut. Cu toate acestea, sistemul imunitar subdezvoltat caracterizează atât nou-născuții la termen, cât și pe cei prematuri. Prin urmare, scopul acestui studiu s-a aliniat interesului inițial de a facilita metodele de diagnostic pentru SIRS prin orientarea acestora către rapiditate, specificitate, sensibilitate și îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienți. Validarea scorurilor inflamatorii la pacienții adulți a determinat cercetarea în populațiile pediatrice și neonatale, demonstrând că acestea sunt promițătoare în predicția SIRS.

Aceste scoruri au mai multe avantaje, cum ar fi derivarea lor dintr-un test de laborator standard (număr complet de celule din sânge) și natura neinvazivă. Cercetările viitoare sunt de dorit în speranța de a găsi un protocol de diagnostic care să conțină caracteristici clinice și biomarkeri ideali. Un protocol optim cu sensibilitate, specificitate și valori predictive pozitive și negative crescute este imperios necesar. Astfel, rezultatele acestor studii, care includ scoruri inflamatorii hematologice, adaugă valoare la determinarea timpurie a SIRS la nou-născuți. Ca instrumente predictive pentru determinarea SIRS, scorurile hematologice câștigă semnificație, susținând implementarea lor în evaluarea standard de îngrijire neonatală.

Cercetarea efectuată în cadrul acestei teze de doctorat a oferit informații valoroase privind sindromul de răspuns inflamator sistemic neonatal și valoarea prognostică a diferitelor rezultate de laborator. Rezultatele susțin puternic încorporarea acestor biomarkeri în îngrijirea neonatală standard, care poate îmbunătăți rezultatele prin intervenții medicale precise și în timp util. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare care implică cohorte mai mari și explorarea aplicabilității clinice a acestor biomarkeri. Perspectivile viitoare ar trebui să se concentreze pe investigarea acestor raporturi hematologice într-un grup mai mare de nou-născuți prematuri, luând în considerare vârsta lor gestațională și greutatea la naștere. Deoarece nou-născuții la termen sunt, de asemenea, afectați de SIRS și sepsis, cercetările viitoare ar trebui să includă și această populație. Studiile viitoare trebuie să identifice și să dezvolte instrumente de diagnosticare care sunt sensibile și specifice pentru SIRS și sepsis în populația neonatală, cu scopul final de a îmbunătăți rezultatele neonatale.