



та. Возможно, данное состояние было вызвано особенностями анатомии почек, собирательных систем в частности (продольный размер лоханок с обеих сторон составлял 50 мм, гидронефроз с одной стороны);

- инфекция мочевыводящих путей, потребовавшая назначения антибактериальной терапии, была отмечена у 3 пациентов. После проведения курса антибактериальной терапии у пациентов отмечалось стихание проявлений инфекции, удаления стентов в данных случаях не проводилось;
- таких осложнений, как миграция стента,

перфорация/разрыв мочеточника отмечено не было, однако про них не стоит забывать.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить; конфликта интересов не было.

Gubarev V.I.  0000-0001-6293-3699
Zorkin S.N.  0000-0002-4038-1472
Salnikov V.Yu.  0000-0002-2367-672X
Filinov I.V.  0000-0003-2948-9228
Petrov E.I.  0000-0002-5461-621X
Shakhnovsky D.S.  0000-0003-2883-2493

Литература

1. Kibar Y, Yalçın S, Kaya E, Köprü B, Ebiğözü T, Ergin G, Tomruk H. Our experiences with robot- assisted laparoscopic surgery in pediatric patients: the first case series from Turkey. Turkish journal of urology. 2017; 43 (3): 355–360.
2. Долецкий С.Я. Относительная незрелость и диспропорция роста ребенка как хирургическая проблема. М.: б/и, 1968.
3. Parente A, Angulo JM, Romero RM, Rivas S, Burgos L, Tardáguila A. Management of ureteropelvic junction obstruction with high-pressure balloon dilatation: long-term outcome in 50 children under 18 months of age. Urology. 2013; 82 (5): 1138–1143.
4. García-Aparicio L, Rodo J, Krauel L, Palazon P, Martin O, Ribó JM. High pressure balloon dilation of the ureterovesical junction-first line approach to treat primary obstructive megaureter? The Journal of urology. 2012; 187 (5): 1834–1838.
5. García-Aparicio L, Blázquez-Gómez E, de Haro I, García-Smith N, Bejarano M, Martin O, Rodo J. Postoperative vesicoureteral reflux after high-pressure balloon dilation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter. Incidence, management and predisposing factors. World Journal of Urology. 2015; 4: 22.
6. Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Комиссаров М.И., Сарычев С.А., Осипов А.И., Лифанова М.В., Шагина Е.С., Сафрошина Е.В. Лечение обструктивного уретерогидронефроза методом

баллонной дилатации. Материалы 4-го съезда детских урологов-андрологов. М., 2015: 15–16.

7. Romero RM, Angulo JM, Parente A, Rivas S, Tardáguila AR. Primary obstructive megaureter: the role of high pressure balloon dilatation. Journal of Endourology. 2014; 28 (5): 517–523.

8. Angerri O, Caffaratti J, Garat JM, Villavicencio H. Primary obstructive megaureter: initial experience with endoscopic dilatation. J. Endourol. 2007; 21 (9): 999–1004.

9. Torino G, Collura G, Mele E, Garganese MC, Capozza N. Severe primary obstructive megaureter in the first year of life: preliminary experience with endoscopic balloon dilation. J. Endourol. 2012; 26 (4): 325–329.

10. Kwak S, Leef JA, Rosenblum JD. Percutaneous balloon catheter dilatation of benign ureteral strictures: Effect of multiple dilatation procedures on long-term patency. Am. J. Roentgenol. 1995; 165: 97.

11. Kadir S, White RJ Jr, Engel R. Balloon dilatation of ureteropelvic junction obstruction. Radiology. 1982; 143: 263–264.

12. Punekar SV, Rao SR, Swami G, Soni AB, Kinne JS, Karhadkar SS. Balloon dilatation of ureteric strictures. Journal of Postgraduate Medicine. 2000; 46: 23–25.

13. Mc Clinton S, Steyn JH, Hussey JK. Retrograde Balloon Dilatation for Pelviureteric Junction Obstruction. British Journal of Urology. 1993; 71: 152–155.

© Рагимова Н.Д., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-163-169
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-163-169>

Н.Д. Рагимова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ



Научно-исследовательский институт педиатрии, г. Баку, Азербайджан

Целью данного исследования явилось определение критериев реализации перинатальных инфекций (ПИ) у новорожденных детей различного гестационного возраста на основе комплексного анализа клинико-anamnestических, неврологических и иммунологических данных.

Контактная информация:

Рагимова Наила Джалилкызы – к.м.н., доц., зам. директора по научной работе Научно-исследовательского института педиатрии
Адрес: Азербайджан, AZ 1035, г. Баку, ул. Басти Багирова, 15
Тел.: (99412) 494-79-06,
E-mail: rahimova_nailya@mail.ru
Статья поступила 23.10.17,
принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Rahimova Naila Jalilkyzy – Ph.D., associate prof., deputy director for scientific work of Scientific Research Institute of Pediatrics
Address: Azerbaijan, AZ 1035, Baku, Basti Bagirova str., 15
Tel.: (99412) 494-79-06,
E-mail: rahimova_nailya@mail.ru
Received on Oct. 23, 2017,
submitted for publication on Aug. 31, 2018.

Установлено статистически значимое изменение концентрации нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и возможности использования этого показателя в своевременной диагностике и определении тяжести поражения ЦНС у новорожденных детей с ПИ. Выявлена корреляционная зависимость между показателями цитокинов в сыворотке крови и клиническими проявлениями инфекции. Определены критерии диагностики и прогноза ПИ у новорожденных детей по уровню провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Ключевые слова: перинатальные инфекции, новорожденные, критерии диагностики, цитокины.

Цит.: Н.Д. Рагимова. Клинико-иммунологические критерии реализации перинатальных инфекций у новорожденных детей. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 163–169.

N.D. Ragimova

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR PERINATAL INFECTIONS REALIZATION IN NEWBORNS

Scientific Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

Objective of the research – to determine criteria for perinatal infections realization in newborns of different gestational age on the basis of a comprehensive analysis of clinical, anamnestic, and neurological and immunological data. The study revealed a statistically significant change in neuron-specific enolase concentration in the serum and the possibility of using this indicator for timely diagnosis and determination of central nervous system lesion severity in newborns with perinatal infections. Correlation dependence between cytokine indices in serum and clinical manifestations of infection was revealed. The criteria for diagnosis and prognosis of perinatal infections in newborns by the level of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum are determined.

Keywords: perinatal infections, newborns, diagnostic criteria, cytokines.

Quote: N.D. Ragimova. Clinical and immunological criteria for perinatal infections realization in newborns. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 163–169.

Перинатальная инфекционная патология – это одна из актуальных и сложных проблем современной неонатологии, так как занимает ведущее место в структуре причин мертворождаемости, преждевременных родов, смертности и заболеваемости новорожденных [1–6]. Несмотря на многолетнее углубленное изучение проблемы неонатальных инфекций и многочисленные исследования в этой области, медицинская и социальная значимость перинатальных инфекций (ПИ) остается достаточно высокой [7–9]. Этиологический и клинический полиморфизм внутриутробных инфекций (ВУИ) затрудняет разработку системы мониторинга, диагностики, лечения и профилактики инфекций у новорожденных детей [2, 10–13]. Высокая восприимчивость плода и новорожденного ребенка к бактериальным и вирусным инфекциям частично объясняется онтогенетически обусловленной незрелостью иммунной системы, врожденным иммунодефицитом, дисбалансом цитокиновой регуляции процесса воспаления [14]. Нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, необходимых для формирования адекватного адаптивного иммунитета и системных механизмов врожденного иммунитета, может привести к значительной локальной активации воспалительного процесса, а также способствовать развитию тяжелых генерализованных форм заболевания, хронизации процесса, наступлению летального исхода и инвалидизации детей [15–18].

Приоритетным направлением является разработка новых технологий ранней диагностики нарушений функциональной, метаболической, иммунной адаптации новорожденных детей [19, 20].

Целью настоящего исследования явилось определение критериев диагностики, прогнозирования ПИ у новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ) на основе анализа клинико-анамнестических, неврологических и иммунологических данных.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 817 новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а также патологии доношенных и недоношенных детей Научно-исследовательского института педиатрии им. К.Я. Фараджевой, в отделениях неонатологии Центральной клинической больницы и родильного дома № 7 (Баку, Азербайджан) в период с 2012 по 2017 гг.

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом Научно-исследовательского института педиатрии.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезней 734 новорожденных с верифицированной внутриутробной инфекцией различной этиологии. В ходе данного исследования были получены данные о соматическом, акушерско-гинекологическом анамнезе женщин,

особенностях течения данной беременности и родов. Проанализированы особенности течения заболевания, данные параклинических, инструментальных и иммунологических методов исследования у новорожденных детей по картам клинического, а на умерших детей — морфологического исследования, составленным на основе историй болезни новорожденных.

Второй этап включал изучение клинико-иммунологического состояния новорожденных с проявлениями инфекций, специфичных для перинатального периода. В зависимости от гестационного возраста формировались группы новорожденных: доношенные и недоношенные. Для определения структуры внутриутробных инфекций было проведено обследование новорожденных одновременно на цитомегаловирус, вирус герпеса 2-го типа, токсоплазму, бактерии с забором биологического материала из крови, мочи, кала. Подтверждением диагноза внутриутробной инфекции служил комплекс анамнестических, клинико-лабораторных данных и результаты специфических методов исследования (иммуноферментный анализ или/и полимеразная цепная реакция).

Обследованные новорожденные с ПИ составили основную группу и в зависимости от результатов комплексного обследования и учета этиологии заболевания были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 397 новорожденных (177 доношенных, 220 недоношенных) с внутриутробной ЦМВ-инфекцией (ЦМВИ). 2-я группа — 215 новорожденных (97 доношенных, 118 недоношенных) со смешанной инфекцией. Среди них у 158 новорожденных была ЦМВИ и инфекция, вызванная ВПГ 2, у 12 — ЦМВИ и токсоплазмоз, у 45 — ЦМВИ и бактериальная инфекция. 3-ю группу составили 122 новорожденных (27 доношенных, 95 недоношенных) с сепсисом. В данной группе бактериологическое исследование крови выявило у 67 (54,9%) детей *Staphylococcus aureus*, у 24 (19,7%) — *Streptococcus spp.*, у 16 (13,1%) — *Klebsiella spp.*, у 15 (12,3%) — *Escherichia coli*. Контрольную группу составили 83 условно здоровых новорожденных ребенка (50 доношенных (1-я) и 33 недоношенных (2-я)) без ВУИ и врожденных пороков развития. В 1-й контрольной группе ГВ был от 38 до 41 недель, в среднем $38,6 \pm 0,1$ нед. Средний возраст матерей составил $26,6 \pm 0,8$ лет. Масса тела новорожденных колебалась от 2540 до 4530 г, в среднем $3328,8 \pm 52,7$ г. Рост варьировал от 46 см до 55 см, в среднем $51,8 \pm 0,2$ г, окружность головы от 32 до 38 см, в среднем $34,7 \pm 0,2$ см, окружность груди от 28 до 37 см, в среднем $33,4 \pm 0,2$ см. Во 2-й контрольной группе ГВ был от 30–37 недель, в среднем составил $34,8 \pm 0,2$ нед. В 25 (75,8%) случаях ГВ был 35–37 недель, в 7 (21%) — 31–34 неделя и у одного ребенка (3%) — 29–31 неделя. Средний возраст матерей составил $28 \pm 1,1$ лет. Масса тела новорожденных колебалась от 2000 до 3170 г, в среднем $2259,1 \pm 38,7$ г. Рост варьировал от 39 см до 52 см, в среднем $46,2 \pm 0,6$ г, окружность головы от 28 до 36 см, в среднем $31,6 \pm 0,3$ см, окружность груди от 26 до 34 см, в среднем $30 \pm 0,3$ см.

Средний ГВ доношенных детей с ПИ (301)

составил $38,5 \pm 0,2$ недель, масса тела в среднем, $3328,3 \pm 28,3$ г. Средний ГВ недоношенных с ПИ (433) был $33,9 \pm 0,1$ недель, масса тела недоношенных — $2035,9 \pm 27,8$ г. Среди недоношенных с ГВ 37–35 недель с массой тела 2000–2500 г было 222 (51,3%), с ГВ 34–32 недель с массой тела 1500–2000 г детей было 127 (29,3%), с ГВ 31–29 недель с массой тела 1500–1000 г детей было 67 (15,5%), с ГВ 28 недель с массой тела ниже 1000 г — 17 (2,9%) детей. В группе наблюдавшихся новорожденных основной группы было 456 ($62,17 \pm 1,8\%$) мальчиков и 278 ($37,9 \pm 1,8\%$) девочек. Возраст матерей новорожденных с ПИ колебался от 17 до 43 лет и составил в среднем $25,8 \pm 0,2$ лет. Первобеременных было 333 (45,4%), первородящих — 445 (60,6%), повторородящих — 289 (39,4%).

Всем детям было проведено динамическое клиническое наблюдение, базисное лабораторное обследование, биохимическое, бактериологическое исследование крови, мочи, кала. Для выявления структурных изменений со стороны ЦНС проводили нейросонографическое исследование на аппарате ALOKA SSD — 3500 SV, Medison X-6 с мультислотным линейным датчиком 7,5 Гц, конвексным датчиком 5 Гц, по показаниям — компьютерную томографию головного мозга и магнитно-резонансную томографию. Всем детям было проведено ультразвуковое обследование внутренних органов. По показаниям использовали современную методику трансабдоминального исследования кишечника. Всем новорожденным проводили рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости. Новорожденным детям с судорожным синдромом проводили ЭЭГ-исследование.

Верификацию этиологического диагноза выполняли методом иммуноферментного анализа для обнаружения специфических антител класса IgM и IgG к ЦМВ, ВПГ 2 с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Nova Lisa» (Германия) на анализаторе «Sirio» (Италия). Для уточнения этиологии ВУИ также проведено исследование биологических сред ребенка (кровь, моча) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагностика герпесвирусной инфекции основывалась на комплексной оценке клинической картины заболевания и результатах лабораторных исследований. Диагноз герпесвирусной инфекции ставили при выявлении ДНК вирусов (ВПГ 2, ЦМВ) в крови и нарастании титров специфических IgG антител в сыворотке крови в динамике, при наличии специфических IgM в сыворотке крови у ребенка.

Определение концентраций интерлейкинов (ИЛ) ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, фактора некроза опухоли α (ФНО α), нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови выполняли стандартным методом твердофазового («сэндвич»)-вариант иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе Elisis Uno Human (Германия).

Чувствительность набора реагентов «ИЛ-16бета-ИФА-Бест» составила 1 пг/мл, диапазон измерений: 0–250 пг/мл; «ИЛ-6-ИФА-Бест» 0,5 пг/мл, 0–300 пг/мл; «ИЛ-10-ИФА-Бест» 1 пг/мл, 0–500 пг/мл; «ИЛ-18-ИФА-Бест» 2 пг/мл, 0–1000 пг/мл; «ИЛ-ФНО- α -Бест» — 2 пг/мл, 0–250 пг/мл. Образцы сыво-

ротки крови (0,5–1 мл) у наблюдаемых новорожденных взяты на 3–5-е сутки.

Для оценки разницы между количественными показателями вариационных рядов использовали параметрический критерий *t*-Стьюдента, а между качественными показателями и для сравнения показателей 3 и более групп – непараметрический медианный критерий КУ-Краскеля–Уоллиса. Сравнительный анализ непараметрических признаков осуществляли при помощи χ^2 -теста. Проводили однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Фишера (*F*). Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости показателей использовали ROC-анализ, а также дискриминантный метод (cut-off points). С целью оценки связи количественных и качественных признаков использовали ранговый корреляционный анализ ρ -Спирмена, с двусторонней оценкой корреляционного коэффициента. Вычисления проводили в электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

Результаты и их обсуждение

Высокая частота инфекций перинатального периода напрямую связана с увеличением количества инфицированных женщин, и рождение инфицированного ребенка, как правило, является финалом неблагоприятного течения беременности. Проведенное исследование показало, что к прогностически значимым факторам риска реализации ПИ у новорожденных основной группы ($n=734$) относятся высокий процент экстрагенитальной патологии (57% $\chi^2=34,5$ $p < 0,001$; 58,4% $\chi^2=19,3$ $p < 0,001$), отягощенный гинекологический анамнез (41,5% $\chi^2=17,6$, $p < 0,001$; 47,3% $\chi^2=23,2$ $p < 0,001$), угроза прерывания беременности (18,3% $\chi^2=32,6$ $p < 0,001$; 24% $\chi^2=46,7$ $p < 0,001$), выкидыши (19,3% $\chi^2=9,7$ $p < 0,001$; 20,6% $\chi^2=19,2$ $p=0,5$), аборт (20,9% $\chi^2=9,7$ $p=0,021$; 19,6% $\chi^2=2,3$ $p=0,51$), смерть ребенка в анамнезе (8,6% $\chi^2=9,1$ $p=0,027$; 19,6% $\chi^2=4,6$), гестоз второй половины (16,9% $\chi^2=9,7$ $p < 0,001$; 34,9% $\chi^2=39,4$ $p < 0,001$), анемии (71,8% $\chi^2=57,6$ $p < 0,001$; 69,5% $\chi^2=50,9$ $p < 0,001$) у матерей доношенных и недоношенных детей соответственно. Такие факторы, как возраст матери, паритет беременности, родов, патологическое течение родов, оперативные роды, выявленные у матерей детей с ПИ, были статистически не значимы.

Анализ массо-ростовых показателей инфицированных новорожденных зависел от ГВ. Масса тела недоношенных со смешанной инфекцией и с сепсисом была ниже, чем у инфицированных доношенных детей в 1,6 раза и в 1,8 раза соответственно. Это связано с тем, что именно в этих группах отмечается наибольшее количество детей, рожденных ранее 34 недель гестации с массой тела 1500–1000 г. Длина тела недоношенных новорожденных с ПИ была в 1,2 раза меньше, чем у доношенных, но в зависимости от этиологии заболевания статистически значимого различия не наблюдалось.

При рождении у новорожденных с ПИ при оценке по шкале Апгар отмечалось более тяже-

лое состояние как на 1-й ($p < 0,001$), так и на 5-й минуте ($p < 0,001$) жизни по сравнению с новорожденными контрольных групп. Наиболее низкая оценка по шкале Апгар выявлена у недоношенных с сепсисом по сравнению с другими группами и составила на 1-й минуте $3,93 \pm 0,29$ баллов, на 5-й минуте – $5,7 \pm 0,21$ баллов.

У новорожденных с ПИ перинатальные поражения ЦНС диагностированы в 100% случаев. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в контрольной группе отмечалось у 16 (32%) доношенных и 20 (60,6%) недоношенных.

Согласно результатам НСГ у новорожденных детей ($n=301$) с ГВ 38–42 недели гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС чаще встречалось у детей со смешанной (54,6 и 17,5% соответственно) и бактериальной (59,3 и 18,5% соответственно) инфекциями по сравнению с новорожденными с ЦМВИ (52 и 9% соответственно). Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС чаще отмечалось в группе детей с ЦМВИ (27,7%) и смешанной инфекциями (39,2%) по сравнению с новорожденными с сепсисом (22,2%). У новорожденных с ГВ 27–37 недель (433) гипоксически-ишемическое поражение ЦНС чаще встречалось у детей со смешанной инфекцией (65,3%) и сепсисом (60%) по сравнению с недоношенными с ЦМВИ (52%). Гипоксически-геморрагическое и инфекционное поражение ЦНС выявлено у недоношенных с ЦМВИ в 27,7 и в 15,5% случаев соответственно, с микст-инфекцией – в 48,3 и в 32,6% соответственно, с сепсисом – в 16,9 и в 18,9% случаев соответственно.

Одним из наиболее специфичных и прогностически значимых маркеров поражения ЦНС является НСЕ. В нашем исследовании концентрация НСЕ в сыворотке крови определялась на 5–7-е сутки жизни в острый период заболевания при поступлении в стационар, а также в динамике на 21–28-е сутки жизни. Отмечено статистически значимое увеличение концентрации НСЕ у новорожденных 1-й группы в 2,6 и 3,4 раза, 2-й группы – в 3,1 и 4,5 раза, 3-й группы – в 2,7 и 3,4 раза ($p < 0,001$) у доношенных и недоношенных соответственно по сравнению с новорожденными контрольных групп. Высокий уровень НСЕ у инфицированных новорожденных связан с поражением ЦНС (в результате гипоксии, интоксикации, воспаления) и свидетельствует о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (табл. 1).

Для определения прогностической ценности НСЕ нами проводилась оценка полученных показателей с помощью ROC-анализа. Вычислены площадь (*S*) ROC-кривой, стандартная ошибка, определены 95%-ные верхние и нижние границы площади и асимптотические значения (достоверность результата): у доношенных $S=0,971 \pm 0,022$ ($p < 0,001$), у недоношенных $S=0,99 \pm 0,11$ ($p < 0,001$). Коэффициент площади кривой, находящийся в интервале 0,97–0,99, свидетельствует о хорошей информативности данного диагностического теста.

Концентрация НСЕ в крови у новорожденных детей с ПИ

НСЕ, пг/мл		Контроль- ная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	χ^2 ; рк ₁	F; р
5–7-й день	Доно- шенные	6,8±0,8 (4–11)	18±1,2*** (6,5–24)	21,3±3,8 ** (9–39,2)	18,2±1,9 *** (9–28)	28,1; р<0,001	27,5; р<0,001
	Недоно- шенные	6±0,8 (4–12)	20,3±1,3*** (7–29)	29,6±2,5***; ^ (14–41)	20,3±1,9***; # (7,9–31)	20,3; р0,001	9,1; р<0,001
21–28-й день	Доно- шенные	–	14,7±1*** (8–19,9)	16,3±0,8 (12,6–19,9)	15,7±1,4 (9,8–25,1)	7,6; р=0,023	5,1; р<0,001
	Недоно- шенные	–	14,5±1,1 (8–21,2)	20,7±1,8** (12,8–32)	18±1,5 (9,9–23,5)	0,89; р<0,001	0,53; р=0,59

Здесь и в табл. 2: результаты представлены в виде $M \pm m$: М – среднее значение, m – стандартная ошибка, (min–max) – размах вариации: минимальные и максимальные значения ряда; статистическая достоверность разницы: с показателями контрольной группы: *р<0,05; **р<0,01; ***р<0,001; с показателями 1-й группы: ^р₁<0,05; ^^р₁<0,01; ^^р₁<0,001; с показателями 2-й группы: #р₂<0,05; ##р₂<0,01; ###р₂<0,001; χ^2 ; рк₁ – результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскелла–Уоллиса; F; р – результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера.

Для НСЕ определены cut-off points (точки отсечения), при которых сумма значений чувствительности и специфичности достигает максимального уровня. У доношенных оптимальной «точкой отсечения» для НСЕ является величина 13 пг/мл, в этой точке чувствительность равна (Se) 94,9±3,5%, специфичность (Sp) 100±0%. У недоношенных детей «точка отсечения» для НСЕ составила 11 пг/мл, а Se=85,3%, Sp=90%.

В структуре полиорганных поражений при ПИ отмечалось поражение дыхательной системы (в 1-й группе 55,4 и 60,9%; во 2-й группе 73,2 и 81,4%; в 3-й группе 74,1 и 81,4%), сердечно-сосудистой (1-я группа – 36,7 и 38,2%; 2-я – 42,3 и 42,4%; 3-я – 37 и 38,7%), желудочно-кишечного тракта (1-я группа – 35 и 39,5%; 2-я – 44,3 и 41,5%; 3-я – 24,6 и 32,6%), мочевыделительной системы (1-я группа – 31,6 и 28,2%; 2-я – 27,8 и 27,1%; 3-я – 33,3 и 42,1%) у доношенных и недоношенных соответственно. Полиорганная недостаточность (поражение 3 и более органов) чаще регистрировалась у новорожденных детей с бактериальной и смешанной инфекциями. Так, полиорганная недостаточность отмечалась у 46 (47,5%) доношенных и 58 (49,1%) недоношенных со смешанной инфекциями, у 9 (33,3%) доношенных и 35 (36,3%) недоношенных с бактериальной инфекциями, у 45 (25,4%) доношенных и 66 (30%) недоношенных с ЦМВИ. Таким образом, для ПИ характерна полисистемность, которая несколько преобладает у недоношенных детей. Это свидетельствует о том, что организм доношенного ребенка при генерализации инфекции все же более способен к ограничению инфекционного процесса по сравнению с незрелым организмом недоношенного ребенка.

Изменение показателей иммунного статуса у новорожденных детей с ПИ (n=73) проявляется в нарушении цитокинового статуса и статистически значимом повышении концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ1β в 3,5 и 5,5 раз; ИЛ6 в 4,2 и 5,4 раз; ИЛ18 в 1,9 и 3 раза; ФНОα в 2,3 и 3 раза) по отношению к контрольным группам доношенных (n=39) и недоношенных (n=34) детей соответственно. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ10 в сыво-

ротке крови у доношенных детей уменьшалась в 3,1 раза и у недоношенных детей – в 1,7 раза (р<0,001) по сравнению с показателями контрольной группы. Сравнительная характеристика уровня цитокинов в сыворотке крови в зависимости от этиологии ВУИ у доношенных детей свидетельствует о том, что самый высокий уровень ИЛ1β наблюдался у больных со смешанной и бактериальной инфекциями и у недоношенных с ЦМВИ и сепсисом по сравнению с другими группами. Уровень ИЛ6 при смешанной инфекции и сепсисе у доношенных был выше в 3,9 и 6,5 раза, у недоношенных детей – в 4,7 и 8,2 раза по сравнению с контрольными группами. Аналогичная тенденция отмечается и по показателям ФНОα и ИЛ18 (табл. 2).

Для доношенных детей с ПИ оптимальной «точкой отсечения» для ИЛ1β является величина 6,5 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Se) 89,7%, специфичность (Sp) 100%; для ИЛ6≥4 пг/мл – Se=94,6%, Sp=90%; для ИЛ10≤5 пг/мл – Se=94,6%, Sp=99%; для ИЛ18≥290 пг/мл – Se=82,1%, Sp=100%; для ФНОα≥3,2 пг/мл – Se=74,4%, Sp=90%.

Оптимальной «точкой отсечения» для концентрации ИЛ1β в сыворотке крови недоношенных детей является величина ≥3,5 пг/мл. В этой точке Se=97,1%, Sp=90%; для ИЛ6≥4 пг/мл – Se=100%, Sp=90%; для ИЛ10≤2,7 пг/мл – Se=82,4%, Sp=100%; для ИЛ18≥150 пг/мл – Se=87,2%, Sp=100%, для ФНОα≥2 пг/мл – Se=79,4%, Sp=60%. Диагностическая эффективность теста на определение концентрации ИЛ1β в сыворотке крови составляет 91,8% и 95,5% и ИЛ6 – 93,9 и 97,7% у доношенных и недоношенных детей соответственно, что позволяет использовать их как скрининговый маркер нарушений в иммунном статусе у новорожденных с ПИ.

При проведении корреляционного анализа выявлены множественные корреляционные связи исследованных цитокинов с другими показателями новорожденных.

У новорожденных с ПИ выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы между повышенным сывороточным содержанием ИЛ6 и

Цитокиновый статус новорожденных детей с ПИ

Показатели, пг/мл	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	χ^2 ; рк	F; p	
ИЛ1 β	Доношенные	4,9 \pm 0,4 (4,1–5,7)	12,9 \pm 2*** (8,6–17,2)	22,1 \pm 3,1*** [^] (15,2–28,9)	17,9 \pm 1,6*** (14,2–21,5)	21,9; p<0,001	9,9; p<0,001
	Недоношенные	2,8 \pm 0,2 (2,4–3,2)	14,2 \pm 2,5*** (8,8–19,5)	9,5 \pm 1,9*** (5–13,9)	21,8 \pm 3,4*** (14,2–29,3)	27; p<0,001	10,1; p<0,001
ИЛ6	Доношенные	4,7 \pm 0,2 (4,1–5,3)	14,6 \pm 1,3*** (11,7–17,4)	18,3 \pm 2,3 *** (13,3–23,3)	30,8 \pm 3,5***; ^{^^} ;## (22,9–38,6)	31,9; p<0,001	22,7; p<0,001
	Недоношенные	3,4 \pm 0,1 (3,2–3,7)	12,7 \pm 1,6*** (9,3–16,1)	16,1 \pm 2*** (11,6–20,7)	28,2 \pm 2,2*** (23,4–33,1)	34; p<0,001	35,6; p<0,001
ИЛ10	Доношенные	6,7 \pm 0,3 (13,7–20,1)	2,1 \pm 0,2*** (5,9–7,4)	2,4 \pm 0,2*** (1,7–2,5)	2 \pm 0,2 *** (1,9–2,8)	24,6; p<0,001	83,1; p<0,001
	Недоношенные	3,7 \pm 0,3 (3,2–4,3)	2,5 \pm 0,2** (2,1–2,9)	2,1 \pm 0,2** (1,5–2,6)	2 \pm 0,1 ** (1,7–2,3)	19,5; p<0,001	13,2; p<0,001
ИЛ18	Доношенные	186 \pm 13,7 (155–216,9)	276,7 \pm 18,6** (237,1–316,3)	392,2 \pm 24,3*** ^{^^} (339,2–445,2)	435,4 \pm 36 (353,9–516,9)	28,4; p<0,001	19,9; p<0,001
	Недоношенные	115,3 \pm 4,5 (105,1–125,5)	254,5 \pm 20,5*** (210,1–298,8)	358,8 \pm 27*** (296,4–421,1)	449 \pm 31,1*** (379,7–518,2)	32,3; p<0,001	4,8; p=0,006
ФНО α	Доношенные	2,5 \pm 0,2 (2,5–3,6)	4,6 \pm 1,4* (2,1–2,9)	7,4 \pm 1,2** (1,7–7,5)	5,8 \pm 0,6*** (4,8–9,9)	20,5; p<0,001	3,1; p=0,037
	Недоношенные	1,5 \pm 0,2 (1,1–2,1)	3,3 \pm 1* (1,2–5,3)	6,1 \pm 1,3** (3,1–9,1)	5,8 \pm 0,6*** [^] (3,8–5,9)	22,1; p<0,001	36,1; p<0,001

лейкоцитозом, повышением СОЭ, С-реактивным белком. Отрицательная связь выявлена между концентрацией ИЛ6 в сыворотке крови и количеством эритроцитов, моноцитов. Гиперпродукция цитокинов ФНО α , ИЛ18 обратно коррелировала с анемией, а именно с пониженным уровнем гемоглобина и эритроцитов.

В результате корреляционного анализа установлено, что повышенный уровень НСЕ в сыворотке крови положительно коррелирует с гиперцитокинемией ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ18, ФНО α и отрицательно коррелирует с уровнем ИЛ10, что подтверждает взаимосвязь нервной и иммунной систем. Таким образом, у новорожденных детей с ПИ выявлены:

- прямая средняя связь между поражением ЦНС и повышенным уровнем ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ18, ФНО α и обратная связь средней силы с ИЛ10;
- прямая связь средней силы между поражением дыхательной системы и повышенным уровнем ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ18, ФНО α и обратная связь средней силы с концентрацией ИЛ10 в сыворотке крови;
- прямая слабая связь между поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и концентрацией ИЛ6 в сыворотке крови, отрицательная корреляционная связь между поражением ЖКТ и концентрацией ИЛ10 в сыворотке крови;
- прямая слабая связь между поражением сердечно-сосудистой системы (ССС) и повышенным уровнем ИЛ1 β , ИЛ6.

Таким образом, выявленная корреляционная зависимость свидетельствует о взаимосвязи между гиперпродукцией цитокинов и патологическими процессами во многих системах.

Проведенные исследования показали, что развитие патологического процесса при ПИ сопровождается значительным увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и

снижением противовоспалительного цитокина в сыворотке крови, что характеризует глубину нарушений в иммунном статусе и течение инфекционного процесса в периоде новорожденности.

Выявленная направленность иммунных сдвигов и их выраженность указывают на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии и прогрессировании изменений в состоянии новорожденных с ВУИ. Полученная в ходе исследования диагностическая информативность провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови указывает на необходимость использования их в качестве скринингового маркера в диагностике ПИ у новорожденных детей. Комплексный подход, включающий клинические, инструментальные, нейроиммунологические исследования у новорожденных детей с ПИ позволяет своевременно прогнозировать, оценивать состояния новорожденных в зависимости от этиологии заболевания и ГВ, что имеет большое практическое значение для ранней диагностики ПИ и проведения адекватной терапии.

Выводы

1. К прогностически значимым факторам реализации ПИ у новорожденных детей относятся высокий процент экстрагенитальной патологии, отягощенный гинекологический анамнез, гестоз второй половины и угроза прерывания беременности, выкидыши, аборт, смерть ребенка в анамнезе, анемии у матерей инфицированных детей, а также асфиксия при рождении.

2. Гемодинамические нарушения гипоксического, геморрагического и инфекционного характера и значительное повышение в сыворотке крови НСЕ чаще регистрируются у новорожденных со смешанной инфекцией по сравнению с ЦМВИ и сепсисом. Высокая диагностическая эффективность тестирования НСЕ у новорож-

**Корреляционные связи между концентрациями цитокинов в сыворотке крови
и недостаточностью систем у новорожденных с ПИ**

Показатели	Поражение ЦНС		Дыхательная система		ЖКТ		ССС		Полиорганное поражение		
	доно- шенные	недоно- шенные	доно- шенные	недоно- шенные	доно- шенные	недоно- шенные	доно- шенные	недоно- шенные	доно- шенные	недоно- шенные	
ИЛ1β	ρS	,515**	,579**	,396**	,231	,142	,419**	,237	,308*	,375**	,437**
	P	,000	,000	,005	,131	,331	,005	,100	,042	,008	,003
ИЛ6	ρS	,531**	,547**	,375**	,315**	,324*	,467**	,023	,383*	,408**	,585**
	P	,000	,000	,008	,0037	,023	,001	,874	,010	,004	,000
ИЛ10	ρS	-,467**	-,326*	-,463**	-,444**	-,333*	-,301*	-,148	-,174	-,446**	-,525**
	P	,001	,031	,001	,003	,019	,047	,311	,259	,001	,000
ИЛ18	ρS	,352*	,468**	,312*	,226	,107	,274	,121	,335*	,305*	,470**
	P	,013	,001	,029	,140	,466	,071	,409	,026	,033	,001
ФНОα	ρS	,425**	,527**	,336*	,425**	,282*	,384*	,024	,227	,414**	,524**
	P	,002	,000	,018	,004	,049	,010	,870	,138	,003	,000

денных с ПИ позволяет оценить степень тяжести поражения ЦНС.

3. Изменения иммунной реактивности у новорожденных детей с ПИ различной этиологии проявляются дисбалансом цитокинового профиля, подтверждающимся статистически значимым повышением концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, ФНОα в сыворотке крови и уменьшением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ10 по сравнению с нормативными показате-

лями. При этом наибольшую чувствительность и специфичность имеет определение цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, что дает возможность их использования в качестве скринингового маркера в прогнозе и диагностике ПИ у новорожденных детей.

Финансирование и конфликт интересов: автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Ragimova N.D.  0000-0002-1551-2979

Литература

1. Савичева А.М. Перинатальные инфекции в Российской Федерации. Стратегии скрининга: проблемы и перспективы. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62 (3): 70–76.
2. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М.: Союз педиатров России, 2014; 174.
3. Щеголев А.И., Мишинёв О.Д., Туманова У.Н., Шувалова М.П. Неонатальный сепсис как причина смертности в Российской Федерации. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 5: 589–594.
4. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S, Tracey K, van der Poll T, Pelfrene E. Sepsis: a roadmap for future research. Lancet. Infect. Dis. 2015; 15 (5): 581–614. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70112-X.
5. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2013; 10 (8): e1001502. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001502>
6. Swanson EC. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr. Clin. North. AM. 2013; 60 (2): 335–349.
7. Шабалов Н.Н. Общепатологическая проблема: закономерности и их последствия перинатального инфицирования человека. Педиатрия. 2012; 91 (3): 26–31.
8. Kumar G, Kumar N, Taneja A. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). Chest. 2011; 140 (5): 1223–1231.
9. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Crit. Care Med. 2012; 40 (3): 754–761.
10. Вельков В.В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016; 1 (64): 4–21.
11. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая

- интерпретация, принципы и методология диагностики. Клинико-лабораторный консилуим. 2014; 2 (49): 20–41.
12. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (1): 5–9.
 13. Цинзерлинг В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему. Инфектология. 2014; 6 (4): 13–18.
 14. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3: 12–21.
 15. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. Педиатрия. 2007; 86 (1): 116–118.
 16. Максимова А.К. Особенности системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных детей при врожденной инфекции ДНК-вирусной этиологии: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 2009: 44.
 17. Фрейдлин И.С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм). Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (3): 199–206.
 18. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Андреева А.А. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 5: 168–173.
 19. Царегородцев А.Д., Ветров В.П., Розинов В.М. Итоги и перспективы научно-исследовательских разработок в рамках отраслевой программы по педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 51 (2): 4–9.
 20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов В.И. Перспективы инновационных исследований в педиатрии. Российский педиатрический журнал. 2013; 1: 11–13.