

YENİDOĞULAN UŞAQLARDA PERİNATAL İNFEKSİYALARIN ERKƏN DİAQNOSTİKA VƏ PROQNOZLAŞDIRMA ALQORİTMİ

Rəhimova N.C.

K.Y. Fərəcova adına Elmi-tədqiqat Pediatriya İnstitutu

İşin məqsədi klinik-anamnestik, nevroloji, immungenetik, klaster məlumatların kompleks analizi əsasında müxtəlif hestasiya yaşında olan yenidoğulanlarda perinatal infeksiyaların erkən diaqnostikası, proqnozlaşdırılmasının alqoritmı işlənib hazırlanmışdır. Kifayət qədər geniş spektrdə aparılan tədqiqatların nəticələri, bir sıra əlamətlərə görə korrelyativ asılılıqların təyini genetik və klaster analizinin yüksək informativlik və proqnostik xüsusiyyətlərini göstərir. Lakin həssaslıq (Se) və spesifikliyin (Sp), başqa sözlə desək, sitokinlərə görə əldə olunmuş müsbət və mənfi nəticələrin proqnostik dəyəri perinatal infeksiyalar zamanı onların marker kimi istifadəsinin daha yüksək əhəmiyyətliliyini təsdiqləyir.

Acar sözlər: perinatal infeksiyalar, yenidoğulan, diaqnostika və proqnoz alqoritmı.

Perinatal infeksiyalar ölüdoğulma, erkən doğuşlar, körpə ölümləri, yenidoğulanlarda xəstələnmə və erkən əlilliyinin səbəbləri arasında aparıcı mövqe tutmaqla, müasir neonatologiyanın aktual və mürəkkəb problemlərindən biri hesab olunur [1-6]. Molekulyar-genetik texnologiyaların tibbdə tətbiqi ilə bətdaxili infeksiyaların və neonatal sepsisin diaqnostika imkanları xeyli genişlənməmişdir [7-10].

Problemin öyrənilmə dərəcəsinin analizi göstərdi ki, BDİ-nin diaqnostika, müalicə, profilaktika və proqnozlaşdırılması hazırkı dövrə qədər tam tədqiq olunmadığından, hərtərəfli araşdırma tələb edir və neonatologiyanın aktual problemi olaraq qalır.

İmmun sistemi göstəricilərinin kompleks tədqiqi, infeksiyanın realizasiya faktorlarının, hestasiya yaşı nəzərə alınmaqla perinatal infeksiyaların klinik təzahür xüsusiyyətlərinin aşkarlanması yenidoğulanlarda bu təhlükəli patologiyanın proqnozlaşdırma meyarlarının işlənib hazırlanması və müalicəsinin optimalaşdırılması üçün yeni perspektivlərə imkan yaradır. Yuxarıda qeyd olunanlar təqdim olunan tədqiqat işinin aktuallığını və prioritetliliyini müəyyənləşdirmişdir.

İşin məqsədi: klinik-anamnestik, nevroloji, immungenetik, klaster məlumatların kompleks analizi əsasında müxtəlif hestasiya yaşında olan yenidoğulanlarda perinatal infeksiyaların erkən diaqnostikası, proqnozlaşdırılmasının alqoritmı işlənib hazırlanmışdır.

Tədqiqatın material və metodları: Tədqiqat işinin əsası perinatal infeksiyalara yo-

luxmuş yenidoğulanların kompleks müayinə-sindən ibarətdir. Tədqiqat işi K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun yenidoğulan və vaxtından əvvəl doğulan uşaqların patologiyası, anesteziologiya, reanimasiya və intensiv terapiya şöbələrində 2012-2017-ci illərdə yerinə yetirilmişdir.

Əsas qrupu (734) bətdaxili infeksiyalarla (sitomeqalovirus, adi herpes virusunun II tipinin yaratdığı infeksiya, bakterial infeksiyalar) dünyaya gəlmiş yenidoğulanlar təşkil etmişlər.

Nəzarət qrupu bətdaxili infeksiyalara yoluxmamış və anadangəlmə inkişaf qüsurları olmayan 83 şərti-sağlam yenidoğulandan ibarət olmuşdur.

Kompleks müayinələrin nəticələrindən və xəstəliyin etiologiyasından asılı olaraq, perinatal infeksiyalara yoluxmuş 734 yenidoğulan 3 qrupa ayrılmışdır: I qrup – bətdaxili sitomeqalovirus infeksiyasına yoluxmuş 397 yenidoğulan; II qrup – qarışıq infeksiyalı 215 yenidoğulan; III qrup – sepsisli 122 yenidoğulandan ibarət olmuşdur. Onlardan hestasiya yaşı 38-41 həftə olan 301-i (41,0±1,8%) vaxtında doğulan, hestasiya yaşı 27-37 həftə olan 433-ü (52,0 ±1,8%) isə vaxtından əvvəl doğulan körpələr olmuşlar.

Yenidoğulanların çəkisi orta hesabla 2565,9±30,9 q olmuşdur. Müayinə olunan xəstə və sağlam körpələr arasında 479-u (58,6±1,8%) oğlan və 338-i (41,4±1,8%) qız, infeksiyaya yoluxmuş yenidoğulanlar ara-

sında isə 456-sı (62,17±1,8%) oğlan, 278-i (37,9±1,8%) qız olmuşdur.

Poliyorqan çatışmazlığı (3 və ya daha çox orqanın zədələnməsi) daha yüksək tezliklə qarışıq və bakterial infeksiyalı yenidoğulanlarda qeydə alınmışdır.

Hipoksik, hemorraqik və infeksiyon xarakterli hemodinamik pozğunluqlar qan zərərində neyronspezifik enolazanın (NSE) artması ilə daha çox qarışıq və bakterial infeksiyalı uşaqlarda qeyd olunur. NSE testinin ümumi yüksək diaqnostik çəkisi vaxtında doğulan (95,9±2,8%) və vaxtından əvvəl doğulanlarda (86,4±5,2%) mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsinin ağırlıq dərəcəsini effektiv qiymətləndirməyə imkan vermişdir.

Müxtəlif etiologiyalı perinatal infeksiyaya malik yenidoğulanlarda immunoloji reaktivliyin dəyişiklikləri sitokin statusunun pozğunluğu fonunda təzahür etməsi müəyyənləşdirilmişdir. Belə ki, nəzarət qrupu ilə müqayisədə vaxtında və vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə, müvafiq olaraq, iltihabönu sitokinlərin miqdarının statistik etibarlı ($p<0,001$)

artması (İL-1 β 3,5 və 5,5 dəfə; İL-6 4,2 və 5,4 dəfə; İL-18 1,9 və 3 dəfə; ŞNF- α 2,3 və 3 dəfə), iltihabəleyhinə olan sitokin İL-10-nun isə 3,1 və 1,7 dəfə azalması qeyd olunur. Vaxtından əvvəl doğulanlarda sitokin sintezinin nisbətən aşağı səviyyəsi, görünür ki, onların ontogenetik immun cavabının yetişməzliyi ilə əlaqədardır.

Perinatal infeksiyalar zamanı müxtəlif hestasiya yaşlı vaxtında və vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda poliyorqan zədələnmələrinin strukturunda mərkəzi sinir sistemi zədələnmələri 100% izlənilməklə, üstünlük təşkil edir, tənəffüs sisteminin zədələnmələri 62,8±2,8% və 70,9±2,2%, ürək-damar sisteminin – 39,5±2,3% və 38,5±2,8%, həzm sisteminin – 37,5±2,8% və 38,6±2,3%, sidikçaxarıcı sistemin – 30,6±2,7% və 30,9±2,2% təşkil edir, disfunksiyaların rast gəlmə tezliyi isə uşaqların hestasiya yaşından asılıdır. Poliyorqan çatışmazlığı (3 və ya daha çox orqanın zədələnməsi) daha yüksək tezliklə qarışıq və bakterial infeksiyalı yenidoğulanlarda qeydə alınmışdır.

Cədvəl 2.

Perinatal infeksiyalı yenidoğulanlarda hestasiya yaşından asılı olaraq klinik təzahürlərin strukturu

	Vaxtında doğulanlar	Vaxtından əvvəl doğulanlar
MSS-nin zədələnmələri	301 (100%)	433 (100%)
Tənəffüs sisteminin zədələnmələri (TSZ)	189 (62,8±2,8%)	307 (70,9±2,2%)
Ürək-damar sisteminin zədələnmələri (ÜDS)	116 (38,5±2,8%)	171 (39,5±2,3%)
Mədə-bağırsaq traktının zədələnmələri (MBT)	113 (37,5±2,8%)	167 (38,6±2,3%)
Sidik-çaxarıcı sistemin zədələnmələri (SÇS)	92 (30,6±2,7%)	134 (30,9±2,2%)
MSS+TSZ	189 (62,8±2,8%)	307 (70,9±2,2%)
MSS+MBT	113 (37,5±2,8%)	167 (38,6±2,3%)
MSS+MBT+TSZ	70 (23,3±2,4%)	115 (26,6±2,1%)
MSS+MBT+TSZ+ÜDS	30 (10,0±1,7%)	42 (9,7±2,4%)
Poliyorqan zədələnmələri	100 (33,3±2,4%)	157 (36,3±2,4%)

Hipoksik, hemorraqik və infeksiyon xarakterli hemodinamik pozğunluqlar qan zərərində neyronspezifik enolazanın (NSE) artması ilə daha çox qarışıq və bakterial infeksiyalı uşaqlarda qeyd olunur. NSE testinin ümumi yüksək diaqnostik çəkisi vaxtında do-

ğulan (95,9±2,8%) və vaxtından əvvəl doğulanlarda (86,4±5,2%) mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsinin ağırlıq dərəcəsini effektiv qiymətləndirməyə imkan vermişdir.

Müxtəlif etiologiyalı perinatal infeksiyaya malik yenidoğulanlarda immunoloji reaktivliyin dəyişikliklərinin sitokin statusunun pozğunluğu fonunda təzahür etməsi müəy-

yənləşdirilmişdir. Belə ki, nəzarət qrupu ilə müqayisədə vaxtında və vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə, müvafiq olaraq, iltihab-önü sitokinlərin miqdarının statistik etibarlı ($p < 0,001$) artması (İL-1 β 3,5 və 5,5 dəfə; İL-6 4,2 və 5,4 dəfə; İL-18 1,9 və 3 dəfə; ŞNF- α 2,3 və 3 dəfə), iltihabəleyhinə olan sitokin İL-10-nun isə 3,1 və 1,7 dəfə azalması qeyd olunur. Vaxtından əvvəl doğulanlarda sitokin sintezinin nisbətən aşağı səviyyəsi, görünür ki, onların ontogenetik immün cavabının yetişməzliyi ilə əlaqədardır.

Yenidoğulanlarda infeksiyaların assosiasiyası və neonatal sepsis zamanı İL-1 β , İL-6-nın daha yüksək dərəcədə təzahür edən artımı və ümumi diaqnostik testin çəkisinin, uyğun olaraq, 95,5% və 97,7%-ni təşkil etmələri onların diaqnostik effektivliyini sübut edərək, yenidoğulanlarda perinatal infeksiyaların proqnozunda və diaqnostikasında skrining marker kimi istifadəsinə imkan yaratmışdır.

Müəyyən olunmuşdur ki, İL-1 β , İL-6, İL-10, İL-18, ŞNF- α genlərinin promotor sahələrinin allel və genotiplərinin tezliklərinin təyini sağlam və infeksiyalı uşaqlar arasında tək nukleotid əvəzlənmələri ilə bağlı statistik etibarlı fərqlərin mövcudluğunu aşkar etməyə imkan verir. İL-1 β (-511) CC, İL-6 (-174) GG, İL-6 (-572) GG, İL-10 (-819) CC, İL-18(-656) GG, İL-18 (-137) CC genotipləri bətdaxili infeksiyaların inkişafının yüksək risk qrupunu formalaşdırır və neonatal infeksiyaların prediktoru kimi istifadə oluna bilər.

Haplotiplərin və haplogenotiplərin müqayisəli analizi sağlam və infeksiyalı yenidoğulanların populyasiyalarında “qənaətbəxş allellərin” daşığışları və risk qrupunu formalaşdıran haplotipləri müəyyən etməyə imkan yaratdı. Risk qrupuna GGG İL-6, ACC İL-10, AGG, CGC İL-1 haplotipləri daxil olmaqla, “əlverişli allellərin” daşıyıcıları isə GCC İL-6, ATA İL 10, ATG, CTG İL-18 haplotipləri olmuşdur.

Perinatal infeksiyalı yenidoğulanlarda immunopatoloji qarşılıqlı təsirlər kompleksi əsasında korrelyasiya analizinin proqnostik əhəmiyyəti aşkar edilmişdir.

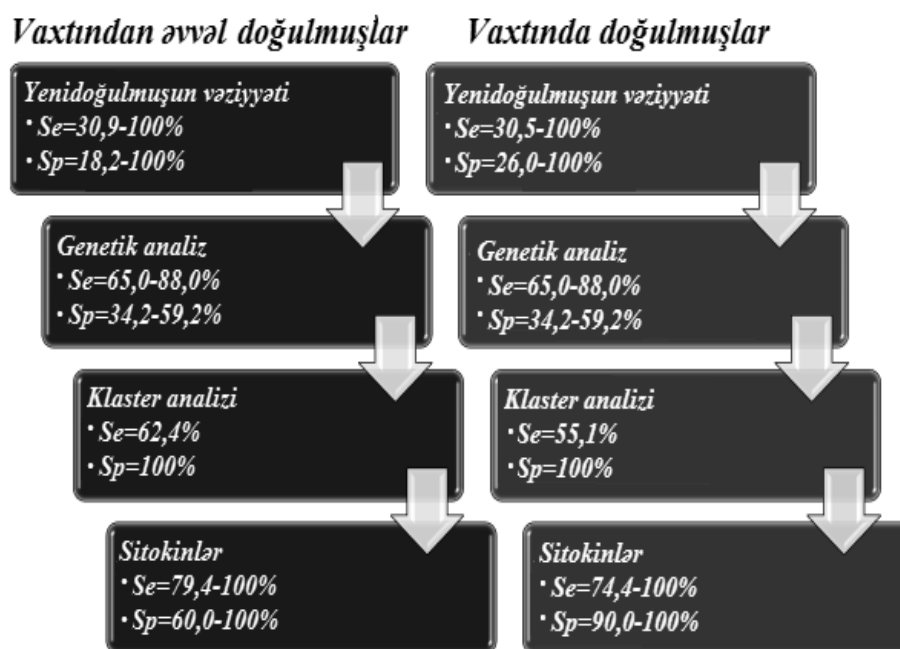
Çoxfaktorlu riyazi metodlar və klaster analizinin köməyi ilə yaradılmış anamnestik, klinik-laborator və instrumental meyarlar sistemi perinatal infeksiyaların inkişafına görə risk qruplarının proqnozlaşdırılması və formalaşdırılmasına imkan vermişdir.

Perinatal infeksiyalı yenidoğulanlarda immunopatoloji qarşılıqlı təsirlər kompleksi əsasında korrelyasiya analizinin proqnostik əhəmiyyəti aşkar edilmişdir.

Çoxfaktorlu riyazi metodlar və klaster analizinin köməyi ilə yaradılmış anamnestik, klinik-laborator və instrumental meyarlar sistemi perinatal infeksiyaların inkişafına görə risk qruplarının proqnozlaşdırılması və formalaşdırılmasına imkan vermişdir.

Aparılmış tədqiqat işlərinin nəticələri yenidoğulanlarda perinatal infeksiyaların mexanizmləri haqqında prinsip etibarilə yeni məlumatın əldə olunmasına imkan vermiş və “Erkən diaqnostika və proqnozlaşdırmanın alqoritmi”nin işlənilib hazırlanmasında bazis rolunu oynamışdır.

Çox vaxt kifayət qədər düzgün diaqnozun qoyulması üçün paralel və ardıcıl olaraq bir sıra laborator testlərdən istifadə etmək lazım gəlir. Lakin yenidoğulanların vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün istifadə olunan laborator analiz metodları müxtəlif həssaslıq və spesifiklik təzahür etdirməklə geniş diapazonda dəyişə bilər ki, bu da testin infomativliyini azalda və tədqiqatın növbəti pilləsinə keçirilməsini tələb edə bilər. İstifadə olunan laborator testlərin etibarlılığında mütərəddilik başlıca məsələnin həllini- gözlənilən nəticələrin erkən diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasını daha da çətinləşdirir. Kifayət qədər geniş spektrdə aparılan tədqiqatların nəticələri, bir sıra əlamətlərə görə korrelyativ asılılıqların təyini genetik və klaster analizinin yüksək informativlik və proqnostik xüsusiyyətlərini göstərir. Lakin həssaslıq (Se) və spesifikliyin (Sp), başqa sözlə desək, sitokinlərə görə əldə olunmuş müsbət və mənfi nəticələrin proqnostik dəyəri perinatal infeksiyalar zamanı onların marker kimi istifadəsinin daha yüksək əhəmiyyətini təsdiqləyir.



Şək. 1. *Yenidoğulan körpələrdə perinatal infeksiyaların erkən diaqnostika və proqnozlaşdırma alqoritmi*

ƏDƏBİYYAT:

1. Quliyev N.C., Poluxova A.Ə., Rəhimova N.C. Bətdaxili infeksiyaların klinikası, diaqnostikası, profilaktikası və müalicəsi: Metodik tövsiyə. Bakı, 2012, 53s.
2. Рагимова Н. Д. Клинико-иммунологические критерии реализации перинатальных инфекций у новорожденных детей// Журнал, Педиатрия имени Г.Н.Сперанского 2018, том 97, №5, с.163-169. Scopus, WebofScience (Impact Factor: 0.828).
3. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017, т. 62, №1, с.5-9.
4. Cohen J. Sepsis: a roadmap for future research // Lancet Infect Dis. 2015, v. 15(5), p. 581-614. doi: 10.1016 / S1473-3099 (15)70112-X
5. Singer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA, 2016, v. 315(8), p. 801-810 doi: 10.1001 /jama.2016.0287.
6. Waters A., Hassan J., De Gascun C. et al. Human cytomegalovirus UL144 is associated with viremia and infant development sequelae in congenital infection // J Pediatr., 2015, v. 166 (3), p. 531-537
7. Ломова Н.А., Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А. и др. Молекулярно-генетические предикторы врожденной инфекции // Медицинский совет, 2016, № 17, с.156-159
8. Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Володин Н.Н. Неонатальный сепсис: проблемы лабораторной верификации диагноза //Педиатрия, 2018, т. 97 (1), с. 141-146
9. Pammi M., Flores A., Versalovic J., Leeflang M. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates / Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 25;2:CD011926. doi: 10.1002/14651858.CD011926.pub2.
10. Waters A., Hassan J., De Gascun C. et al. Human cytomegalovirus UL144 is associated with viremia and infant development sequelae in congenital infection // J Pediatr., 2015, v. 166 (3), p. 531-537

РЕЗЮМЕ

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.

Рагимова Н.Д.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой.

Ключевые слова: перинатальные инфекции, новорожденные, алгоритм диагностики и прогноза.

Цель исследования: На основе комплексного анализа клинико-anamnestических, неврологических, иммуногенетических и кластерных данных, разработать алгоритм ранней диагностики, прогнозирование перинатальных инфекций у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Результаты использования довольно широкого спектра исследований, установление корреляционной зависимости по ряду признаков указывают на хорошую информативную и прогностическую способность генетического и кластерного анализа. Однако, степень прогностической ценности чувствительности и специфичности, т.е. положительного и отрицательного результатов, полученных по цитокинам, указывает на большую значимость в использование их в качестве маркеров при перинатальных инфекциях.

SUMMARY

ALGORITHM FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PERINATAL INFECTIONS IN NEWBORN CHILDREN

Rahimova N.J.

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova

Key words: perinatal infections, newborns, algorithm for diagnosis and prognosis.

Objective: prediction of perinatal infections in newborns of various gestational ages based on a comprehensive analysis of clinical-anamnetic, neurological, immunogenetic and cluster data, develop an algorithm for early diagnosis.

The results of using a fairly wide range of studies, the establishment of correlation dependence on a number of signs indicate a good informative and prognostic ability of genetic and cluster analysis. However, the degree of predictive value of sensitivity and specificity, i.e. positive and negative results obtained for cytokines, indicates a greater importance in using them as markers for perinatal infections.

Rahimova Nailə Cəlil qızı

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

rahimova_nailya@mail.ru