

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Рагимова Н.Д.

Научно-Исследовательский Институт имени К.Я.Фараджевой

Целью исследования явилось изучение факторов риска реализации перинатальных инфекций и их клинико-иммунологических особенностей у недоношенных детей. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 433 недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями со сроком гестации 27-37 недель. Определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α выполнялось стандартным методом твердофазового («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа. Применены методы вариационного, корреляционного, дискриминантного, дисперсионного и ROC-анализов.

Установленными факторами риска реализации перинатальной инфекции у недоношенных детей являются: экстрагенитальная патология, отягощенный гинеко-логический анамнез (выкидыши), осложнения беременности (гестоз, анемия), угроза прерывания беременности, гестационный возраст.

Достоверными диагностическими критериями инфекции является повышенный уровень провоспалительных цитокинов и пониженный противовоспалительных цитокинов.

Между факторами риска реализации перинатальных инфекций, иммунологическими показателями, клиническими проявлениями, характеризующими тяжесть заболевания, выявлены корреляционные связи.

Ключевые слова: факторы риска, перинатальные инфекции, клинико-иммунологические особенности, недоношенные дети.

На сегодняшний день перинатальные инфекции являются наиболее актуальной и дискуссионной проблемой современной неонатологии. Частота встречаемости колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. Доля неонатальных потерь, обусловленной реализацией ВУИ, составляет на сегодняшний день до 45% [1-3]. Согласно современным представлениям об этиопатогенезе ВУИ, потенциальная угроза внутриутробной передачи инфекционных патогенов от матери к плоду возрастает существенно тогда, когда женщина имеет отягощенный акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез, а также соматические заболевания и состояния, которые способствуют нарушению гомеостаза в системе мать-плацента-плод [4,5].

Как правило, особенно у недоношенных детей внутриутробные инфекции протекают тяжело, нередко с вовлечением

в инфекционно-воспалительный процесс нескольких органов или систем, что определяет исход заболевания и таким образом уровень пери- и постнатальных потерь. Нередко ВУИ приобретают латентное течение, что сопровождается иммунологическими сдвигами, которые становятся основой присоединения вторичных инфекций, развития функциональных нарушений в органах и системах. Принимая во внимание пантропизм, малоспецифичность клинических проявлений внутриутробных инфекций во время беременности, а зачастую и у ребенка при- и после рождения, диагностика их в большом проценте случаев затруднена и основана на сочетании клинических и лабораторно-инструментальных методов диагностики [6-9]. Это обстоятельство делает актуальным изучить влияние рисков факторов на исход и течение инфекции, специфичной для перинатального периода.

Цель исследования: изучение факторов риска реализации перинатальных инфек-

ций и их клинико-иммунологические особенности у недоношенных детей.

Материал и методы исследования.

Проведено клинико-лабораторное обследование 433 недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями со сроком гестации 27-37 недель. В зависимости от результатов комплексного обследования и учета этиологии заболевания новорожденные с инфекциями были распределены на 3 группы: I группа-220 новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией; II группа-118 новорожденных со смешанной инфекцией; III группа-95 новорожденных с бактериальной инфекцией. Масса тела новорожденных варьировала от 800 г до 2500 г и составила в среднем $2035,9 \pm 27,8$ г. Среди детей, включенных в исследование, преобладали мальчики – 246(56,8%), девочки – 187(43,2%). Гестационный возраст колебался от 27 до 37 недель и в среднем составил $33,9 \pm 0,1$. Из них в возрасте 37-35 недель было 222-(51,3 \pm 2,4%) детей, 34-32 неделя 127-(29,3 \pm 2,2%), 31-29 недель 127(29,3 \pm 2,2%), 28-27 недель 17(3,9 \pm 0,9%). Возрастной диапазон обследованных беременных был от 17 до 53 лет и составил в среднем $22,6 \pm 2,0$ лет. Первородящие составили 277(64,0 \pm 2,3%), повторнородящие 156 (36,1 \pm 2,3%). В контрольную группу вошли 33 условно-здоровых недоношенных без внутриутробной инфекции. Срок гестации был от 30-37 недель в среднем $34,8 \pm 0,2$ неделя. Масса тела новорожденных колебался от 2000 до 3170 г в среднем $2259,1 \pm 38,7$ г. В группе здоровых детей было 5 (15,2%) мальчиков и 28(84,8%) девочек. 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 $30,0 \pm 0,3$ см.

Всем детям было проведено динамическое клиническое наблюдение, базисное лабораторное обследование, биохимическое, бактериологическое исследование крови, мочи, кала (по показаниям). Верификация этиологического диагноза выполнялась методом иммуноферментного анализа для обнаружения специфических антител класса Ig M, Ig G к ЦМВИ, ВПГ 1-

го и 2-го типов с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Nova-Lisa» (Германия) на анализаторе «Sirio» (Италия). Для уточнения этиологии врожденной инфекции также проведено обследование биологических сред ребёнка (кровь, слюна, моча) методом поли-меразной цепной реакции (ПЦР).

Определение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α выполняли стандартным методом твердофазового («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе ElisysUnoHuman (Германия).

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Применены методы вариационного (КУ-Крускал-Уоллис), корреляционного (ρ -Спирмен), дискриминантного (Cut of Point), дисперсионного (ANOVA) и ROC-анализов. Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2010 и статистическом пакете SPSS-20.

Результаты и их обсуждения:

В рамках исследования был проведен анализ анамнестических данных, антеннатальных, интранатальных факторов риска, структуры этиологически значимых возбудителей перинатальной инфекции у наблюдавшихся детей. Для изучения влияния различных факторов со стороны матери, плода и новорожденного ребенка на развитие перинатальных инфекций проводился односторонний вариационный анализ по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса по выявлению частоты встречаемости этих факторов в изучаемых группах. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В результате изучения состояния здоровья беременных и проведения анализа особенностей соматического анамнеза у матерей недоношенных детей с перинатальными инфекциями имел место высокий процент 253(58,4 \pm 2,4%) экстра-гениальной патологии в сравнении с матерями здоровых детей ($\chi^2=19,3$; $F=15,2$; $p < 0,001$).

Анализ гинекологического анамнеза матерей показал, что у большинства матерей недоношенных с перинатальными инфекциями в 205 (47,3±2,4%) случаев имелись гинекологические заболевания ($\chi^2=23,2$; $F=18,9$; $p<0,001$). У матерей основной группы с отягощенным акушерским анамнезом статистически достоверно регистрировались выкидыши в анамнезе ($\chi^2=19,2$; $p<0,001$; $F=1,46$; $p=0,225$) по сравнению с медицинскими абортами в анамнезе ($\chi^2=2,3$; $p=0,511$), с антенатальной гибелью плода ($\chi^2=4,6$; $p=0,198$).

У матерей инфицированных детей из факторов, осложнивших настоящую беременность, достоверно чаще встречался гестоз второй половины в 151(34,9±2,3%) случаев ($\chi^2=39,4$; $p<0,001$; $F=3,71$; $p=0,012$), угроза прерывания беременности в 104(24,0±2,1%) ($\chi^2=46,7$; $p<0,001$ $F=1,4$; $p=0,241$), анемия в 301 (69,5±2,2%) случаев ($\chi^2=50,9$; $p<0,001$ $F=1,01$; $p=0,36$).

Патологическое течения родов, оперативные роды, выявленные у матерей с инфекциями статистически недостоверны.

Таблица 1

Факторы риска развития перинатальных инфекций у недоношенных детей

Факторы риска	Контрольная группа (n=33)	I группа (n=220)	II группа (n=118)	III группа (n=95)	χ^2 р _{кн}	F; p
Возраст матерей	28,0±1,1 (21-48)	26,0±0,4 (18-53)	25,3±0,4 (17-42)	27,5±0,6 (19-43)	$\chi^2=11,473$ $p=0,009$	$F=0,21$; $p=0,896$
Паритет беременности	23 69,7±8,0%	112 50,9±3,4%	50 42,4±4,5%	50 52,6±5,1%	$\chi^2=6,294$ $p=0,098$	$F=2,9$; $p=0,033$
Паритет родов	29 87,9±5,7%	151 68,6±3,1%	66 55,9±4,6%	60 63,2±4,9%	$\chi^2=12,662$ $p=0,005$	$F=3,13$; $p=0,025$
Экстрагенитальная патология	5 15,2±6,2%	136 61,8±3,3%	68 57,6±4,5%	49 51,6±5,1%	$\chi^2=19,319$ $p<0,001$	$F=15,9$; $p<0,001$
Гинекологический анамнез	2 6,1±4,2%	94 42,7±3,3%	59 50,0±4,6%	52 54,7±5,1%	$\chi^2=23,220$ $p<0,001$	$F=18,9$; $p<0,001$
Аборты	6 18,2±6,7%	44 20,0±2,7%	27 22,9±3,9%	14 29,6±8,8%	$\chi^2=2,309$ $p=0,511$	$F=4,84$; $p=0,004$
Выкидыши	5 15,2±6,2%	27 12,3±2,2%	37 31,4±4,3%	25 26,3±4,5%	$\chi^2=19,254$ $p=0,511$	$F=1,46$; $p=0,225$
Смерть ребенка	-	18 8,2±1,8%	6 5,1±2,0%	4 4,2±2,1%	$\chi^2=4,671$ $p=0,198$	$F=7,6$; $p<0,001$
Ранний токсикоз	10 30,3±8,0%	72 32,7±3,2%	90 76,3±3,9%	37 38,9±5,0%	$\chi^2=2,565$ $p=0,464$	$F=14,2$; $p<0,001$
Поздний токсикоз	4 12,1±5,7%	65 29,5±3,1%	30 25,4±4,0%	56 58,9±5,0%	$\chi^2=39,428$ $p<0,001$	$F=3,71$; $p=0,012$
Угроза прерывания беременности	-	54 24,5±2,9%	46 39,0±4,5%	4 4,2±2,1%	$\chi^2=46,708$ $p<0,001$	$F=1,4$; $p=0,241$
Анемия	7 21,2±7,1%	132 60,0±3,3%	90 76,3±3,9%	79 83,2±3,8%	$\chi^2=50,997$ $p<0,001$	$F=1,07$; $p=0,36$
Осложнения родов	5 15,2±6,2%	37 16,8±2,5%	26 22,1±4,3%	21 25,9±8,4%	$\chi^2=12,662$ $p=0,005$	$F=3,19$; $p=0,024$
Оперативные роды	10 30,3±8,0%	60 27,3±3,0%	33 28,0±4,1%	23 24,2±4,4%	$\chi^2=3,927$ $p=0,269$	$F=1,27$; $p=0,282$

Примечание: 1. В скобках указан 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя граница)

2. χ^2 ; р_{кн} – результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела-Уоллиса

3. F; p – результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера.

В ходе исследования были выявлены значимые различия между исследуемыми группами по антропометрическим данным: масса тела ($\chi^2=28,9$; $p<0,001$), длина тела ($\chi^2=21,3$; $p<0,001$), окружность головы ($\chi^2=25,6$; $p<0,001$), окружность груди: ($\chi^2=22,1$; $p<0,001$). Так различия массово-ростовых показателей у детей с инфекцией обусловлены меньшим гестационным возрастом ($\chi^2=28,6$; $p<0,001$) по сравнению со здоровыми детьми.

Результаты исследования, свидетельствуют, что при рождении у недоношен-

ных детей с перинатальными инфекциями отмечалось более тяжелое состояние на первой, так и на пятой минуте жизни. Так оценка по шкале Апгар на первой минуте была равна $4,04\pm 0,2$ баллов ($\chi^2=36,9$; $p<0,001$ $F=15,8$; $p<0,001$), на пятой минуте $5,96\pm 0,19$ баллов ($\chi^2=36,8$; $p<0,001$ $F=19,1$; $p<0,001$). Наиболее низкая оценка по шкале Апгар выявлена у недоношенных с сепсисом и составила на первой минуте $3,93\pm 0,29$ баллов, на пятой минуте $5,70\pm 0,21$ баллов.

Таблица 2.

Характеристика недоношенных с перинатальными инфекциями

	Контроль-ная группа	I группа (n=220)	II группа (n=118)	III группа (n=95)	χ^2 r_{ku}	F; p
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, в баллах	$6,65\pm 0,09$ (3-8)	$4,80\pm 0,46$ (0-6)	$4,67\pm 1,02$ (0-7)	$3,93\pm 0,29$ (1-7)	$\chi^2=36,927$ $p<0,001$	$F=15,8$ $p<0,001$
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, в баллах	$7,86\pm 0,06$ (6-9)	$6,17\pm 0,39$ (3-8)	$6,67\pm 0,8$ (3-8)	$5,7\pm 0,21$ (4-7)	$\chi^2=36,801$ $p<0,001$	$F=19,1$ $p<0,001$
Масса тела, г	$2903,5\pm 67,6$ (2000-4530)	$2102,2\pm 38,9$ (800-3600)	$2090,6\pm 53,3$ (900-3500)	$1814,5\pm 55,3$ (900-3500)	$\chi^2=28,904$ $p<0,001$	$F=8,22$ $p<0,001$
Рост, см	$49,5\pm 0,4$ (39-55)	$43,5\pm 0,4$ (28-54)	$43,5\pm 0,5$ (30-52)	$41,1\pm 0,6$ (28-54)	$\chi^2=21,313$ $p<0,001$	$F=8,17$ $p<0,001$
Гестационный возраст, в неделях	$37,1\pm 0,2$ (30-41)	$34,3\pm 0,2$ (27-37)	$34,2\pm 0,2$ (27-37)	$32,7\pm 0,3$ (27-37)	$\chi^2=28,641$ $p<0,001$	$F=12,07$ 8 $p<0,001$

Примечание: 1. В скобках указан 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя граница)

2. χ^2 ; r_{ku} – результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела-Уоллиса

3.. F; p– результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера.

Как видно из таблицы 3., у детей с инфекционным процессом самым частым гематологическим изменением являлась анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ. Патологическая гипербилирубинемия ($260,3\pm 7,2$ мкмоль/л) в 1,7 раза чаще отмечалась у инфицированных ($\chi^2=39,2$; $p<0,001$), чем у неинфицированных детей

Установленное в наших исследованиях повышение уровня β_2 -МГ в 1,6 раз крови у новорожденных с перинатальными инфек-

циями, отражает снижение скорости клубочковой фильтрации, а также дис-функцию иммуногенеза.

Изучение особенностей цитокинового статуса у новорожденных с перинатальными инфекциями с применением критерия Краскела-Уоллиса, выявило общее статистически достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с показателями контрольной группы: ИЛ-6 в 5,4 раза ($\chi^2=33,9$; $p<0,001$),

ИЛ-1β в 5,5 раз ($\chi^2=27,0$; $p<0,001$), ИЛ-18 в 3 раза ($\chi^2=39,2$; $p<0,001$), ФНО-α в 3 раза ($\chi^2=22,1$; $p<0,001$). Противовоспалительный

цитокин ИЛ-10 достоверно уменьшается в 1,7 раза ($\chi^2=19,5$; $p<0,001$).

Таблица 3

Общеклинические, иммунологические, биохимические исследования у недоношенных детей с перинатальными инфекциями

	Контроль- ная группа	I группа (n=220)	II группа (n=118)	III группа (n=95)	χ^2 P _{ku}	F; p
Гемоглобин, г/л	161,1±3,6 (125-213)	117,2±1,8 (64-203,5)	121,1±2,6 (70-198)	119,1±2,9 (88-202)	$\chi^2=60,120$ $p<0,001$	F=34,6 $p<0,001$
Эритроциты, 10^9 /л	4,5±0,1 (3,33-6)	3,6±0,1 (1-20,2)	3,4±0,1 (2-6,1)	3,4±0,1 (1,8-5,3)	$\chi^2=60,120$ $p<0,001$	F=6,9 $p<0,001$
Лейкоциты, 10^9 /л	4,6±0,1 (3,76-5,8)	12,5±0,4 (3,2-45)	13,5±0,6 (3,7-40,2)	17,0±1,0 (4,7-47)	$\chi^2=14,153$ $p=0,003$	F=10,6 $p<0,001$
СОЭ, мм/ч	12,0±0,4 (3,0-20)	12,0±0,4 (3-20)	13,3±0,6 (4-28)	17,7±0,7 (8-28)	$\chi^2=39,176$ $p<0,001$	F=24,7 $p<0,001$
Общий билирубин, мкмоль/л	139,2±10,8 (17-204)	269,6±10,8 (25,5-520,5)	265,6±11,8 (35,5-580,6)	276±15,5 (40-491)	$\chi^2=39,176$ $p<0,001$	F=11,7 $p<0,001$
Аланинаминот рансфераза		48,0±1,6 (16-128)	49,2±0,9 (33-62)	52,6±2,1 (42-92)	$\chi^2=6,433$ $p=0,040$	F=1,38 $p=0,254$
Аспартатамин отрансфераза		44,6±1,3 (11-87)	45,4±1,2 (8-60)	50,0±2,1 (34-87)	$\chi^2=6,433$ $p=0,026$	F=2,450 $p=0,090$
C-реактивный белок, мг/л	3,0±0,1 (2,5 – 3,5)	21,5±1,3 (1-48)	32,8±3,1 (8-96)	41,4±3,2 (12-96)	$\chi^2=34,470$ $p<0,001$	F=15,870 $p<0,001$
Нейроспецифи ческаяенолаза, нг/мл	6,4±0,5 (4 – 12)	18,0±1,2 (6,5-2,4)	21,3±3,8 (9-39,2)	18,2±1,9 (9-28)	$\chi^2=20,296$ $p<0,001$	F=9,029 $p<0,001$
V ₂ микроглобу лин, мг/л	3,0±0,1 (2,5 – 3,5)	3,9±0,3 (2,1-5,8)	5,6±0,9 (3,1-12)	4,9±0,5 (3,3-9,1)	$\chi^2=19,271$ $p<0,001$	F=3,814 $p<0,016$
ИЛ-1β, нг/мл	3,8±0,3 (1,9– 6,2)	14,2±2,5 (3,1-28,3)	9,5±1,3 (5-20,1)	21,8±3,4 (6,9-34,8)	$\chi^2=27,002$ $p<0,001$	F=10,096

						p<0,001
ИЛ-6	4,1±0,2 (3– 6,1)	12,7±1,6 (4,7– 23)	16,1±0,8 (12,6– 19,9)	28,2±2,2 (13,9-42,8)	$\chi^2=33,960$ p<0,001	F=35,59 p<0,001
ИЛ-10	5,2±0,4 (2,8– 9,1)	2,5±0,2 (1,4– 3,8)	2,1±0,2 (1,1– 3,2)	2,0±0,1 (1,2– 2,7)	$\chi^2=19,502$ p<0,001	F=13,227 p<0,001
ИЛ-18	150,7±10,7 (102-270,2)	254,5±20,5 (152– 377)	358,8±27,0 (200-491,2)	449±31,1 (309,4596,7)	$\chi^2=32,340$ p<0,001	F=36,122 p<0,001
ФНО- α	2,0±0,2 (0,6–3,2)	3,3±1,0 (0,7–15)	6,1±1,3 (2,9–13,8)	4,9±0,5 (1,9–6,2)	$\chi^2=22,079$ p<0,001	F=4,795 p=0,006

Примечание: 1. В скобках указан 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя граница)

2. χ^2 ; p_{ku} – результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела-Уоллиса

3. F; p – результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера.

Анализ патологических состояний у недоношенных с перинатальными инфекциями выявил, что гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы отмечалось в 267(61,7±2,3%), гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы в 146(33,7±2,3%), инфекционное поражение 72(16,6±1,8%) случаях. Как маркер поражения ЦНС нами изучалась концентрация нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у обследованных детей. У недоношенных с перинатальными инфекциями отмечалось повышение уровня НСЕ в 2,8 раз по сравнению в новорожденными контрольной группы. В нашем исследовании у инфицированных новорожденных основной группы поражение дыхательной системы отмечалось у 307 (70,9±2,2%) детей. Среди поражений дыхательной системы наиболее распространенные нозологические формы и синдромы это ателектазы, синдром дыхательных расстройств (СДР), пневмонии. Патологические состояния со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось у 171(39,5±2,3%), желудочно-кишечного тракта у 167(38,6±2,3%), мо-

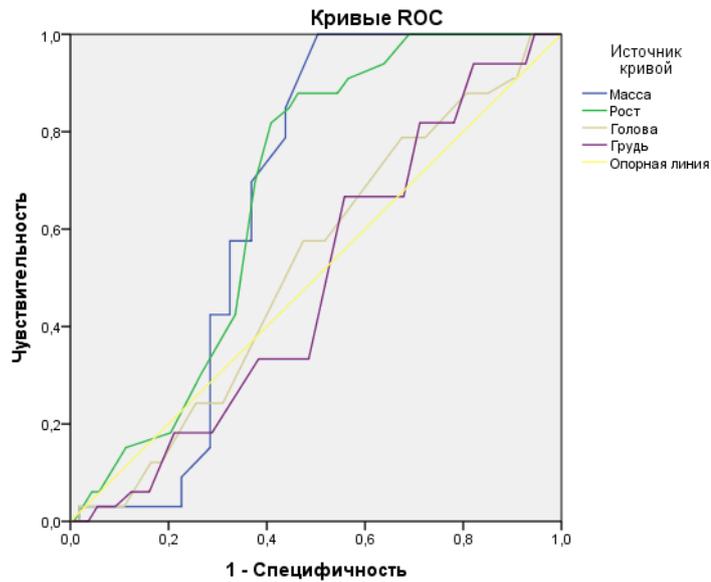
чевыделительной системы у 134(30,9±2,2%).

На основе значений чувствительности и специфичности построена характеристическая ROC-кривая (receiver operating characteristic), которая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев в бинарной классификации. Количественная оценка ROC-кривой определяется площадью под кривой. Идеальная кривая имеет Г-образную форму. Чем ближе проходит характеристическая кривая к идеальному графику, тем выше эффективность теста. Вычислены площадь ROC-кривой, стандартная ошибка, определены 95%-ные верхние и нижние границы площади: и асимптотические значения (достоверность результата).

По массе тела площадь кривой ROC составила $S=0,664\pm0,030$ (95% доверительный интервал (ДИ):0,605-0,723; $p=0,002$); рост тела $S=0,674\pm0,035$ (95%-ДИ:0,605-0,744; $p=0,001$); окружность головы $S=0,523\pm0,048$ (95% ДИ:0,605-0,744; $p=0,001$); окружность груди: $S=0,489\pm0,046$ (95% ДИ: 0,399-0,579; $p=0,833$).

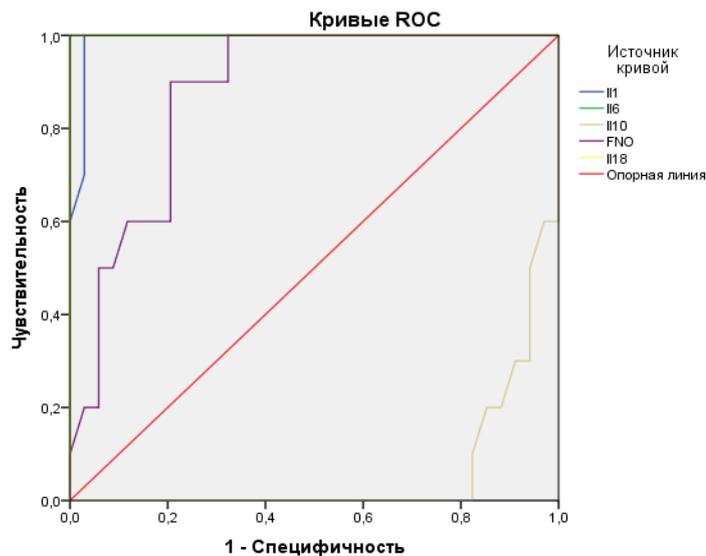
Высокая диагностическая значимость отмечена по показателям шкалы Апгар на 1 минуте $S=0,891\pm 0,040$ 95% доверительный интервал (ДИ): 0,812-0,969; $p=0,001$; Апгар на 5 минуте $S=0,868\pm 0,041$ (95% ДИ: 0,788-0,947; $p=0,001$). Гемоглобин $S=0,915\pm 0,018$ 95% доверительный интервал ДИ: 0,879-0,951; $p=0,001$; эритроциты $S=0,869\pm 0,023$ (95% ДИ: 0,823-0,915; $p=0,001$); лейкоциты $S=0,416\pm 0,045$ (95% ДИ: 0,328-0,504; $p=0,115$); СОЭ $S=0,970\pm 0,026$ (95% И 0,920-1,00; $p<0,001$). По уровню общего билирубина $S=0,839\pm 0,027$ (95% ДИ: 0,787-0,891; $p<0,001$).

В развитии инфекций, специфичных для перинатального периода из значений ИЛ-1 β у новорожденных $S=0,990\pm 0,012$ (95% ДИ: 0,966-1,00; $p<0,001$), ИЛ-6 $S=1,000\pm 0,000$ (95% ДИ: 1,000-1,000; $p<0,001$), ФНО- α $S=0,876\pm 0,052$ (95% ДИ: 0,774-0,978; $p<0,001$); ИЛ-18 $S=1,000\pm 0,000$ (95% ДИ: 1,000-1,000; $p<0,001$). Кривая ROC ИЛ-6, ИЛ-18 имеет Г образную форму. Согласно значениям ИЛ-10 $S=0,060\pm 0,034$ (95% ДИ: 0,000-0,127; $p<0,001$), отличается от других цитокинов снижением уровня по сравнению со здоровыми новорожденными.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 1. ROC-кривые



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 2. ROC-кривые

На основании координат ROC-кривой определены Cutof Point (точки отсечения), когда сумма значений чувствительности и специфичности достигает максимального уровня. Такой подход позволяет оценить прогностическую ценность получаемых положительных и отрицательных результатов при использовании данного диагностического метода. В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали предикты реализации инфекции, специфичной для перинатального периода.

При значении ИЛ-1 β $\geq 3,5$ – чувствительность (Sn) 97,1 \pm 2,9%, специфичность (Sp) 90,0 \pm 9,5%; при ИЛ-6 ≥ 4 – Sn = 100,0%, Sp = 90,0 \pm 9,5%, ИЛ-10 $\leq 2,7$ Sn = 82,4 \pm 6,5%, Sp = 100,0%; при ИЛ-18 ≥ 150 Sn = 87,2 \pm 5,4%, Sp = 100,0%, TNF $\geq 2,0$ – S = 79,4 \pm 6,4%, Sp = 60,0 \pm 15,5%.

Далее мы применили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of variance) и оценили вес фактора (ВФ) при β_2 -МГ $> 3,5$ на диагностику перинатальных инфекций ВФ=93,3% (95% ДИ: 92,7-93,6; $p < 0,001$). У больных детей НСЕ > 11 нг/л ВФ=84,8% (95% ДИ: 83,3-86,3; $p < 0,001$), ИЛ-1 β $> 3,5$ нг/л

ВФ=313,1 (95% ДИ: 333,8-292,4; $p < 0,05$), ИЛ-6 > 4 нг/л, ВФ=695,5% (95% ДИ: 753,2-637,7; $p < 0,001$), ИЛ-10 $< 2,7$ нг/л ВФ=106,6% (95% ДИ: 106,6,2-105,5; $p < 0,001$), ФНО- α > 2 нг/л ВФ=15,1% (95% ДИ: 6,8-23,3; $p < 0,01$), ИЛ-18 > 150 нг/л.

С помощью корреляционного анализа р-Спирмена выявлен ряд связей между факторами риска реализации инфекции, иммунологическими показателями, клиническими проявлениями, характеризующими тяжесть заболевания. Прямая средняя связь выявлена между гинекологическими заболеваниями и угрозой выкидыша ($\rho_s = 0,128$, $p = 0,006$), слабая достоверная связь между поражением ЦНС у недоношенных ($\rho_s = 0,101$, $p = 0,030$), поражением дыхательной системы ($\rho_s = 0,110$, $p = 0,017$), отрицательная средняя связь с асфиксией при рождении по шкале Апгар на 1 минуте ($\rho_s = -0,356$, $p < 0,001$), на 5 минуте ($\rho_s = -0,441$, $p < 0,001$), слабая отрицательная связь массой тела ($\rho_s = -0,107$, $p = 0,021$), окружность

головы ($\rho_s = -0,109$, $p = 0,046$), груди: ($\rho_s = -0,127$, $p = 0,026$).

Между такими показателями как экстрагенитальная патология и гестоз ($\rho_s = 0,128$, $p = 0,006$), гипербилирубинемия ($\rho_s = 182$, $p = 0,005$), уровень в крови β_2 - микроглобулина ($\rho_s = 0,443$, $p = 0,002$), поражение мочеполовой системы ($\rho_s = 0,172$, $p < 0,001$) установлена средняя положительная связь. Отрицательная слабая связь отмечена между соматическими заболеваниями и гестационным возрастом ($\rho_s = 0,991$, $p = 0,050$), и асфиксией при рождении. Анемия у беременных отрицательно коррелирует с уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов.

Между массово-ростовым показателем недоношенных и гестационным возрастом, окружностью головы, груди, более высокими баллами Апгар при рождении, отмечается положительная корреляция, а между гестозом, угрозой выкидыша у матерей, гипоксически-ишемическим, гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, поражением дыхательной системы отрицательная связь.

Продукция провоспалительного ИЛ-1 β находилась в прямой средней корреляции с гипербилирубинемией ($\rho_s = 0,483$, $p = 0,09$), НСЕ ($\rho_s = 0,501$, $p < 0,001$), ИЛ-6 ($\rho_s = 0,760$, $p < 0,001$), ИЛ-18 ($\rho_s = 0,675$, $p < 0,001$), поражением ЖКТ ($\rho_s = 0,419$, $p = 0,005$), гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ($\rho_s = 0,509$, $p < 0,001$), слабая связь с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС ($\rho_s = 0,305$, $p = 0,44$); отрицательная связь между гемоглобином ($\rho_s = -0,538$, $p < 0,001$), эритроцитом ($\rho_s = -0,515$, $p < 0,001$), ИЛ-10 ($\rho_s = -0,373$, $p = 0,013$). Между повышенным сывороточным уровнем ИЛ-6 у инфицированных детей и у матерей с гинекологическими заболеваниями ($\rho_s = 0,401$, $p = 0,007$), анемией ($\rho_s = 0,495$, $p = 0,001$), гестозом ($\rho_s = 0,509$, $p < 0,001$), с уровнем НСЕ ($\rho_s = 0,435$, $p = 0,003$), ИЛ-1 β ($\rho_s = 0,760$, $p < 0,001$), ФНО- α ($\rho_s = 0,594$, $p < 0,001$), ИЛ-18 ($\rho_s = 0,869$, $p < 0,001$), с поражением ЦНС ($\rho_s = 0,547$, $p < 0,001$), ЖКТ ($\rho_s = 0,467$, $p < 0,001$) отмечалась прямая средняя связь, между лейкоцитозом ($\rho_s = 0,334$, $p = 0,037$), СОЭ ($\rho_s = 0,463$,

$p=0,035$), с поражением дыхательной системы ($\rho_s=0,315$, $p=0,037$), сердечно-сосудистой системы ($\rho_s=0,383$, $p=0,10$), с геморрагическим поражением ЦНС ($\rho_s=0,309$, $p=0,041$) и отрицательная средняя связь с уровнем гемоглобина ($\rho_s=-0,551$, $p<0,001$), эритроцитами ($\rho_s=-0,630$, $p<0,001$), ИЛ-10 ($\rho_s=-0,480$, $p<0,001$). Аналогично изменяется ФНО, ИЛ-18. Выяснилось, что между противос-палительными цитокинами ИЛ-10 и ИЛ-6, ИЛ-18, с поражением ЦНС, ЖКТ существует обратная связь.

Выводы

1. Факторами риска реализации перинатальной инфекции у недоношенных детей являются: более старший возраст наступления настоящей беременности у матерей, экстрагенитальная патология,

отягощенный гинекологический анамнез (выкидыши), осложнения беременности (гестоз, анемия), угроза прерывания беременности, гестационный возраст.

2. У новорожденных с перинатальными инфекциями, выявленный дисбаланс в цитокиновом статусе, с повышением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α) и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10, является достоверным критерием диагностики инфекции.

3. С помощью корреляционного анализа выявлен ряд связей между факторами риска реализации инфекции, иммуно-логическими показателями, клиническими проявлениями, характеризующими тяжесть заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Wang, X.Zhang, S. Bialek, and M.J. Cannon, Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection // *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, no. 2, pp. e113, 2011.

2. И.С.Сидорова, И.О.Макаров, Н.А.Матвиенко. Внутритроубная инфекция: диагностика, профилактика и лечение – М.: МЕДпресс. информ, 2008. – 32 с.

3. Адиева А.А., Нисевич Л. Л., Гаджиева З.С. и др. Выявление прямых маркеров вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорожденных // *Детские инфекции* - 2009, Том 8, № 3, с. 16-22.

4. Malinovskaya V.V., Parshina O.V., Guseva T.S., Klimova R.R., Getiya E.G., Gadzhieva A.S., Tsibisov I.G., Soldatova I.G., Volodin N.N., Kushch A.A. Analysis of proinflammatory cytokines in preterm newborns with markers of herpes simplex virus (HSV) and/or cytomegalovirus (CMV) infections. // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Vol.23.suppl.1, p. 609. 2010.

5. Сафина, А. И. Этапность оказания медицинской помощи недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в условиях городской детской больницы / А. И. Сафина, М. В. Потапова, А. А. Малова // *Вестник современной клинической медицины*. - 2013.- Т. 6, № 1.- С. 95-97.

6. А.Н. Коломенская, А.В. Ляхович, Ю.А. Долгов и др. К вопросу об эффективности профилактики инвалидности у новорожденных с низкой массой тела при рождении // *Врач и информационные технологии*. -2011. - № 3. - С. 51-57

7. Dessi A. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: Metabolomics // *Early Human Development* 90 (SUPPL. 1).- 2014.-p. S19-S21

8. Заплатников А. Л., Садова Н. В., Шипулина О. Ю. Принципы диагностики и лечения внутритроубной цитомегаловирусной инфекции // *Русский медицинский журнал* 2 / том 21 / 2013. С.120-122 21. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections // *ClinPerinatol*. 2015 Mar;42(1): P.77-103

9. Т.В. Ozkan, R.Mistik, B.Dikici, H.O.Nazlioglu. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis // *BMC Gastroenterol*.-2007.-Vol.13.- p.7-9.

XÜLASƏ

VAXTINDANQABAQ DOĞULAN UŞAQLARDA PERİNATAL İNFEKSIYALARIN
KLİNİK-İMMUNOLOJİ ASPEKTLƏRİ VƏ RİSK FAKTORLARI

Rəhimova N.C.

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Acar sözləri: *risk faktorları, perinatal infeksiyalar, klinik-immunoloji xüsusiyyətlər, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar*

Tədqiqatda vaxtından əvvəl doğulanlarda perinatal infeksiyaların inkişafında risk faktorları və klinik-immunoloji aspektləri öyrənilmişdir. Perinatal infeksiyaları olan 27-37 həftə hestasiya yaşı olan 433 uşağa kompleks klinik-laborator müayinələr aparılmışdır. İL-1β, İL-6, İL-10, İL-18, FNO-α səviyyəsi standart bərk fazalı (sendvic variantı) immunoferment üsulu ilə təyin olunmuşdur. Tədqiqatda variasion, diskriminant, dispersion və ROC-analizlərdən istifadə olunmuşdur.

Vaxtından əvvəl doğulanlarda perinatal infeksiyaların inkişafında əsas risk faktorlarına aiddir: ekstragenital patologiyalar, fəsadlaşmış ginekoloji anamnez (düşüklər), hamiləyin fəsadı (hestoz, anemiya), hamiləyin pozulma təhlükəsi, hestasiya yaşı. İltihabönü sitokinlərin yüksək və iltihabəleyinə sitokinin aşağı səviyyəsi infeksiyaların etibarlı diaqnostik meyarı kimi istifadə olunmuşdur. Perinatal infeksiyaların reallaşmasında risk faktorları, immunoloji göstəricilər və xəstəliyin ağırlığını xarakterizə edən klinik təzahürlər arasında korrelyativ asılılıq müəyyən olunmuşdur.

SUMMARY

RISK FACTORS AND CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS
OF PERİNATAL INFECTIONS IN PRETERM INFANTS.

N.J.Rahimova

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova

Key words: *risk factors, perinatal infections, clinical and immunological features, preterm infants.*

The aim of the study was to examine the risk factors for implementing the perinatal infections and their clinico-immunological features in preterm infants. A complex clinical and laboratory examination of 433 preterm infants with perinatal infections (gestational age 27-37 weeks) were conducted. Determination of the level of IL-1β, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-α run by standard solid-phase enzyme immunoassay ('sandwich'-ELISA). Applied methods of variational, correlation, discriminant, dispersion and ROC analyses.

Established risk factors for implementation of perinatal infection in preterm infants are extragenital pathology, obsessed by gynecological history (miscarriages), pregnancy complications (gestosis, anemia), the threat of termination of pregnancy, gestational age. Reliable diagnostic criteria for infection are increased level of proinflammatory cytokines and lower level anti-inflammatory cytokines. The correlations were identified between risk factors for implementation of perinatal infections, immunological parameters, clinical manifestations that characterize the severity of the disease.