

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА
ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С
ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Рагимова Н.Д.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой

Целью исследования явилось установить прогностическое значение анализа корреляционных связей состояния поражения центральной нервной системы с рядом иммунопатологических изменений у новорождённых с перинатальными инфекциями различного гестационного возраста. Проведение корреляционного анализа выявило комплекс иммунопатологических взаимодействий у новорожденных с перинатальными инфекциями. У новорожденных с перинатальными инфекциями поражение ЦНС коррелировало с отягощенным антенатальным анамнезом, антропометрическими параметрами и асфиксией при рождении, анемией, гипербилирубинемией, с поражением дыхательной, сердечно-сосудистой и мочеполовой системами. Выявленная прямая корреляционная связь между показателями НСЕ с провоспалительными цитокинами и обратная связь с противовоспалительным цитокином ИЛ-10 отражает взаимосвязь и взаимодействие между нервной и иммунной системами.

Ключевые слова: корреляционный анамнез, перинатальные инфекции, новорожденные, цитокины.

В настоящее время перинатальные инфекции являются наиболее актуальной и дискуссионной проблемой современной неонатологии [1-5]. Частота встречаемости их колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей [6,7]. Известно, что в патогенезе внутриутробных инфекций задействованы клинические, физиологические, иммунологические и генетические механизмы. В связи с этим представляет особый интерес исследование анамнестических, неврологических, биохимических, иммунологических показателей, которые при корреляционном анализе дают интерпретируемые связи.

Цель исследования: установить прогностическое значение анализа корреляционных связей в оценке состояния поражения центральной нервной системы у новорождённых с перинатальными инфекциями различного гестационного возраста.

Материал и методы исследования: В зависимости от результатов комплексного обследования и учета этиологии заболевания 734 новорожденных с перинатальными инфекциями были распределены на 3 группы: I группа - 397 новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией; II группа 215 новорожденных со

смешанной инфекцией; III группа – 122 новорожденных с сепсисом. Среди них доношенных новорожденных со сроком гестации 38-41 недель было 351 (43,0 ± 1,7%) и недоношенных со сроком гестации 27-37 недель 466 (57,0 ± 1,7%). Контрольную группу составили 83 условно-здоровых новорожденных (50-доношенных и 33-недоношенных) без внутриутробной инфекции и врожденных пороков развития. Среди инфицированных недоношенных с низкой массой тела (НМТ) при рождении было 243 (56 ± 2,4%) детей, очень низкой массой тела (ОНМТ) 65 (15 ± 1,7%) детей и 14 (3,2 ± 0,9%) детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Подтверждением диагноза внутриутробной инфекции служил комплекс анамнестических, клинических, параклинических, инструментальных (УЗИ – исследование головного мозга, органов брюшной полости и сердца, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости) обследований и результаты специфических методов исследования (иммуноферментный анализ или/и ПЦР метод).

Определение нейронспецифической енолазы (НСЕ), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1β, 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).

Результаты и их обсуждение: Перинатальные поражения центральной нервной системы диагностированы в 100% у новорожденных основной группы. Согласно нейросонографическим исследованиям у новорожденных со сроком гестации 38-42 недели гипоксически-ишемическое (ГИП ЦНС) и инфекционное поражение ЦНС (ИП ЦНС) чаще встречается детей со смешанной и бактериальной инфекциями, гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ГГП ЦНС) в группе детей с ЦМВИ и смешанной инфекциями. У новорожденных со сроком гестации 27-37 недель гипоксически-ишемическое ЦНС чаще встречается детей с со смешанной инфекциями, гипоксически-геморрагическое и инфекционное поражение ЦНС у недоношенных с микст-инфекцией и сепсисом. Как видно, у недоношенных детей имело место, более выраженное поражение ЦНС в связи с усугублением воздействия на нервную систему гипоксии, незрелости и в связи с этим поражения мозга у недоношенных детей прогностически более неблагоприятны.

Нейроспецифическая енолаза (НСЕ) рассматривается как один из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени поражения ЦНС.

В результате проведения сравнительного анализа уровня нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у новорожденных с перинатальными инфекциями было установлено, что уровень НСЕ имеет существенные (статистически значимые) колебания в зависимости от вида возбудителя. У доношенных с ЦМВИ уровень НСЕ в 2,6 раза, со смешанной инфекцией в 3,1 раза, с сепсисом в 2,7 раз выше новорожденных контрольной группы. Ре-

зультаты исследования уровня НСЕ у недоношенных с микст-инфекцией в раннем и позднем неонатальном периоде выявили повышение в 4,9 раза.

Для более полного отражения и взаимосвязи НСЕ с перинатальными инфекциями, нами проводилась оценка полученных показателей с помощью ROC-анализа. Вычислены площадь ROC-кривой, стандартная ошибка, определены 95%-ные верхние и нижние границы площади и асимптотические значения (достоверность результата). Согласно значениям НСЕ у доношенных $S=0,971 \pm 0,022$ (95% ДИ: 0,928 -1,000; $p < 0,001$), у недоношенных $S=0,990 \pm 0,11$ (95% ДИ: 0,969-1,000; $p < 0,001$).

Общий диагностический вес тест НСЕ составляет $95,9 \pm 2,8\%$ (у доношенных) и $86,4 \pm 5,2\%$ (у недоношенных), что свидетельствует об их хорошей диагностической эффективности.

У доношенных с перинатальными инфекциями с помощью корреляционного анализа р-Спирмена выявлен ряд связей между поражением ЦНС, НСЕ и показателями, характеризующими тяжесть заболевания. Содержание НСЕ находилось в прямой средней корреляции с асфиксией при рождении, которая оценивалась по шкале Апгар на 1 минуте ($\rho_s = -0,770$, $p = 0,001$) и по шкале Апгар на 5 минуте ($\rho_s = -0,627$, $p = 0,016$).

Результаты исследования показали, что поражение ЦНС у обследованных детей зависит от следующих критериев: от паритета беременности ($\rho_s = 0,175$, $p = 0,001$), гинекологических заболеваний ($\rho_s = 0,166$, $p = 0,002$), анемии ($\rho_s = 0,266$, $p < 0,001$), гестоза ($\rho_s = 0,132$, $p = 0,014$), экстрагенитальной патологии ($\rho_s = 0,251$, $p < 0,001$), угрозы выкидыша ($\rho_s = 0,162$, $p = 0,002$). Поражение ЦНС также зависит от некоторых биохимических показателей: обратная средняя корреляция от уровня гемоглобина ($\rho_s = -0,170$, $p = 0,003$), эритроцитов ($\rho_s = -0,170$, $p = 0,004$), билирубина ($\rho_s = 0,171$, $p = 0,025$), β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) ($\rho_s = 0,554$, $p < 0,001$).

Таблица 1.

Корреляционные связи между поражением ЦНС и биохимическими показателями крови у доношенных с перинатальными инфекциями

		Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Общ. билир	β_2 -МГ
НСЕ	ρ_s	-,197	-,101	-,041	-,349	-,049	,092	,022	,506
	p	,229	,571	,815	,063	,800	,636	,927	,135
Пор ЦНС	ρ_s	-,170**	-,170**	,078	-,043	-,091	,021	,171*	,554**
	p	,003	,004	,184	,515	,167	,754	,025	,000
ПОН	ρ_s	-,161**	-,177**	,173**	,042	-,098	-,085	,339**	,592**
	p	,004	,003	,003	,525	,134	,198	,000	,000
ГИП ЦНС	ρ_s	,030	,003	,088	-,005	-,067	-,025	,119	,561**
	p	,598	,966	,133	,941	,308	,710	,121	,000
ГГП ЦНС	ρ_s	-,040	-,062	,090	,011	-,012	-,054	,110	,339*
	p	,482	,292	,126	,862	,851	,417	,152	,032
ИП ЦНС	ρ_s	-,075	-,119*	,063	-,001	-,070	,125	,059	,252
	p	,183	,044	,286	,992	,287	,058	,444	,117

Изменения иммунологической реактивности у новорожденных с перинатальными инфекциями различной этиологии проявляется в нарушении цитокинового статуса и достоверном повышении провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β в 3,5 и 5,5 раз; ИЛ-6 в 4,2 и 5,4 раз; ИЛ-18 в 1,9 и 3 раза; ФНО α в 2,3 и 3 раза) по отношению к контрольной группе у доношенных и недоношенных детей соответственно. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 достоверно уменьшается в 3,1 раза и у недоношенных детей в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с нормативными показателями.

Наивысшего уровня при инфекционно-воспалительном процессе достигли ИЛ-1 β , ИЛ-6. Общий диагностический вес теста ИЛ-1 β составил 95,5%, а ИЛ-6 97,7% что

свидетельствует об их хорошей диагностической эффективности и, следовательно, возможности использования их в качестве скринингового маркера в прогнозе и диагностике перинатальных инфекций у новорожденных детей.

В результате корреляционного анализа установлено, что функциональная активность НСЕ положительно зависит от цитокинемией ИЛ-1 β ($\rho_s = ,584, p < 0,001$), ИЛ-6 ($\rho_s = ,450, p = 0,001$), ИЛ-18 ($\rho_s = ,549, p < 0,001$), ФНО- α ($\rho_s = ,443, p = 0,001$) и отрицательно зависит от уровня ИЛ-10 ($\rho_s = ,439, p = 0,002$). Поражение ЦНС имеет прямую среднюю корреляционную связь с уровнем ИЛ-1 β ($\rho_s = ,515, p < 0,001$), ИЛ-6 ($\rho_s = 0,531, p < 0,001$), ИЛ-18 ($\rho_s = ,425, p = 0,02$), ФНО- α ($\rho_s = 0,352, p = 0,013$) и непрямую среднюю связь с уровнем ИЛ-10 ($\rho_s = -0,467, p < 0,001$).

Таблица 2.

Корреляционные связи между поражением ЦНС и цитокинемией, поражением систем у доношенных с перинатальными инфекциями

		ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНО- α	ИЛ-18	Пор ЦНС	Дыхсис	ЖКТ	МПС	ССС	ПОН
НСЕ	ρ_s	,584**	,450**	-,439**	,443**	,549**	,563**	,587**	,354*	,266	,292*	,619**
	p	,000	,001	,002	,001	,000	,000	,000	,013	,065	,042	,000
Пор ЦНС	ρ_s	,515**	,531**	-,467**	,352*	,425**	1,000	,334**	,092	,162**	,246**	,391**
	p	,000	,000	,001	,013	,002	.	,000	,084	,002	,000	,000
ГИП ЦНС	ρ_s	,251	,264	-,532**	,121	,238	,698**	,213**	,073	,131*	,210**	,288**
	p	,082	,067	,000	,406	,099	,000	,000	,174	,014	,000	,000

ГТП	ρ_s	,243	,312*	-,056	,265	,283*	,446**	,113*	,052	,032	,171**	,160**
ЦНС	p	,092	,029	,705	,066	,049	,000	,034	,335	,552	,001	,003
ИП	ρ_s	,133	,157	,045	,298*	,098	,107*	,126*	-,037	,064	,049	,105*
ЦНС	p	,360	,280	,757	,037	,504	,046	,018	,492	,233	,363	,049

Выявленная прямая корреляционная связь между показателями сывороточной НСЕ и поражением ЦНС с провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α) и обратная с противовоспалительным цитокином ИЛ-10, у доношенных новорожденных подтверждает взаимосвязь нервной и иммунной систем.

Поражение ЦНС имеет прямую среднюю корреляционную связь с поражением дыхательной ($\rho_s=,334$, $p<0,001$), мочеполовой системы (МПС) ($\rho_s=0,162$, $p=0,002$), сердечно-сосудистой системами (ССС) ($\rho_s=,246$, $p<0,001$).

Аналогичным образом, у недоношенных с перинатальными инфекциями выявлена корреляционная связь между пора-

жением ЦНС, НСЕ и показателями, характеризующими тяжесть заболевания. Содержание НСЕ находилось в прямой средней корреляции с анемией недоношенных, проявляющейся в снижении гемоглобина ($\rho_s= 0,508$, $p=0,001$) и эритроцитов ($\rho_s= 0,355$, $p=0,27$). Уровень НСЕ зависит от гиперпродукции ИЛ-1 β ($\rho_s=, 584$, $p<0,001$), ИЛ-6 ($\rho_s=,450$, $p=0,001$), ИЛ-18 ($\rho_s=,549$, $p<0,001$), ФНО- α ($\rho_s=,443$, $p= 0,001$) и отрицательно зависит от уровня ИЛ-10 ($\rho_s=,439$, $p=0,002$).

Корреляционный анализ выявил прямую среднюю связь с поражением ЦНС ($\rho_s=,501$, $p<0,001$) и слабую связь с инфекционным поражением ЦНС ($\rho_s=, 353$, $p=0,019$).

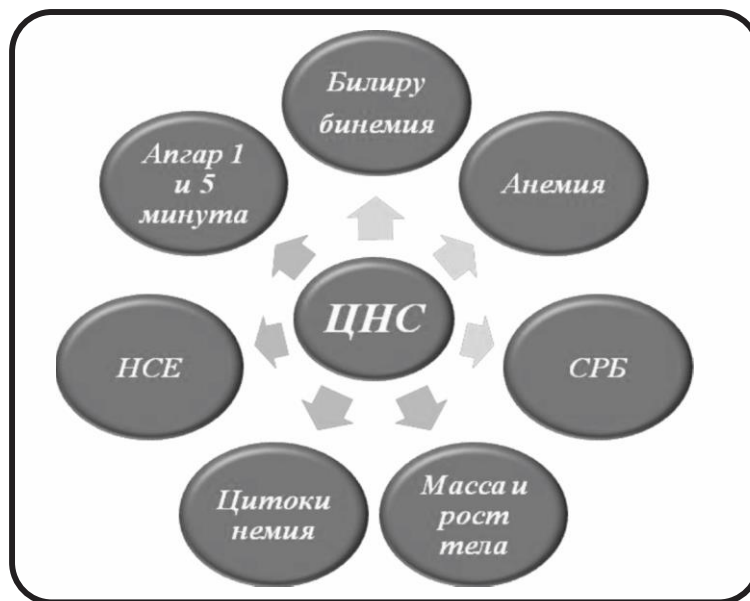


Рис.1. Корреляционные связи между поражением ЦНС и некоторыми показателями у недоношенных детей с перинатальными инфекциями.

Рождение недоношенных с перинатальным поражением ЦНС было связано с отягощенным антенатальным анамнезом: гинекологическими заболеваниями ($\rho_s= 0,101$, $p=0,30$), анемией беременных ($\rho_s= 0,116$, $p=0,030$), экстрагенитальной патологией ($\rho_s=0,131$, $p=0,005$). Гипоксическое поражение ЦНС также отрицательно зависело от антропометрических параметров

при рождении: Эти дети имели низкие массу тела ($\rho_s=-0,098$, $p=0,035$), рост тела ($\rho_s=-0,119$, $p=0,013$), оценку по шкале Апгар на 1 минуте ($\rho_s=-0,485$, $p<0,001$) и 5 минуте ($\rho_s=-0,440$, $p<0,001$), уровень гемоглобина ($\rho_s=-0,174$, $p<0,001$) и эритроцитов ($\rho_s=-0,156$, $p<0,001$). Прямая корреляционная связь выявлена между поражением ЦНС и повышением уровня били-

рубина ($\rho_s=0,256, p<0,001$), ИЛ-1 β ($\rho_s=,579, p<0,001$), ИЛ-6 ($\rho_s=,547, p=0,003$), ИЛ-18 ($\rho_s=,514, p<0,001$), ФНО- α ($\rho_s=,363, p=0,016$).

Анализ проявления перинатальных инфекций показали, что наиболее частыми являются неврологические нарушения, которые проявляются гипоксически-ишемическим, гипоксически-геморрагическим и инфекционным поражением ЦНС. В группах инфицированных детей повышенный уровень НСЕ являются специфическим маркером повреждения гематоэнцефалического барьера, и отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). Выявленная корреляционная связь между показателями НСЕ и цитокинами свидетельствуют об острой системной реакции организма в ответ на инфекционный фактор на фоне тяжелого поражения ЦНС. Результат многочисленных экспериментальных и клинических исследований механизмов повреждающих неонатальный мозг после гипоксии-ишемии, указывают на важную патогенетическую роль нейровоспаления и поэтому высокие уровни провоспалительных цитокинов при ГИЭ рассматриваются как критерий тяжести перенесенной асфиксии. Согласно исследова-

ниям Гараева В.Р. (2013) высокие уровни провоспалительных цитокинов при ГИЭ являются не только показателем тяжести поражения головного мозга (ГМ) у новорожденных, но и дополнительным повреждающим фактором [8]. По данным Мамедбейли А.К., Рагимова Н.Д. (2010) у новорожденных с ЦМВИ и смешанной инфекцией повышенный уровень в сыворотке крови ИЛ-1 β и ФНО- α , характеризует тяжесть поражения ЦНС у новорожденных с ВУИ [9]. Вышеизложенное свидетельствует о том, что повышение уровня НСЕ, цитокинов, особенно ИЛ-1 β , ИЛ-6 дает возможность использовать как их как предикторов неврологического исхода. Выявленная прямая корреляционная связь между показателями НСЕ с провоспалительными цитокинами и обратная связь с противовоспалительным цитокином ИЛ-10 отражает взаимосвязь и взаимодействие между нервной и иммунной системами.

Таким образом, комплексный подход, включающий клинические, биохимические, эходоплерографические, нейроиммунологические исследования у новорожденных с перинатальными инфекциями позволяет своевременно прогнозировать, оценивать тяжесть поражения ЦНС и проводить раннюю коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Послова Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристики внутриутробных инфекций Медицинский альманах №3 (43) 2016, с.26-31.

2. Царегородцев А. Д., Ружицкая Е. А., Кистенева Л. Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему // Российский вестник перинатологии и педиатрии, том 62, №1, 2017, с.5-9.

3. W. Thomas C.P., Speer W. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? // Neonatology. — 2011. — Vol. 99. — P.177—187.

4. Vergnano S, Neonatal Infections in England: the Neon IN surveillance network. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2011; 96: F9–F14.

5. Waters A¹, Hassan J, De Gascun C, et al. Human cytomegalovirus UL144 is associated with viremia and infant development sequelae

in congenital infection // J. Pediatr. 2015 Mar; 166 (3):531-7.e13

6. Wang C., Zhanq X. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection // Clinical Infections Diseases, 2011, vol.52(2), pp 11-3.

7. Puhakka L¹, Renko M², Helminen M³, et al Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection - register-based study from Finland. Infect Dis (Lond). 2017 Jun;49(6):445-453.

8. Гараев В.Р. Нейроиммунологические показатели постнатальной энцефалопатии новорожденных и прогноз психоневрологических последствий. Диссер. канд. мед. наук. Санкт-Петербург 2013, 23 с.

9. Мамедбейли А.К., Рагимова Н.Д.
Сравнительная характеристика поражений
центральной нервной системы у новорож-

денных с внутриутробными инфекциями
различной этиологии //Вопросы практи-
ческой педиатрии. - 2010. - №3, с. 95-96.

XÜLASƏ

PERİNATAL İNFEKSİYALI YENİDOĞULANLARDA MƏRKƏZİ SİNİR SİSTEMİNİN ZƏDƏLƏNMƏSİNİN İMMUNPATOLOJİ DƏYİŞİKLİKLƏRLƏ KORRELYATİV ANALİZİN PROQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ.

Rəhimova N.C.

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Acar sözləri: *korrelyasion analiz, perinatal infeksiyalar, yenidoğulanlar, sitokinlər.*

Tədqiqatın əsas məqsədi müxtəlif yaşlı yenidoğulanlarda perinatal infeksiyar zamanı mərkəzi sinir sisteminin (MSS-nin) zədələnmələrin bir sıra immunpatoloji dəyişikliklər ilə korrelyativ əlaqələrin təyin olunmasıdır.

Korrelyasiya analizinin aparılması perinatal infeksiyalı yenidoğulanlarda kompleks immunopatoloji qarşılıqlı təsirləri aşkar etdi. Perinatal infeksiyalı yenidoğulanlarda MSS-nin zədələnməsi ağırlaşmış antenatal anamnezlə, anemiya, antropometrik göstəricilər, hiperbilirubinemiya, tənəffüs, ürək-damar, sidik-cıxarıcı sistemlərinin pozğunluqları arasında korrelyativ əlaqənin mövcudluğunu göstərir. Neyronspesifik enolaza ilə iltihabönü sitokinlərin düzünə korrelyasiyası və iltihab-əleyhinə sitokinlərlə əks əlaqəsi sinir və immun sistemlərinin qarşılıqlı əlaqə və təsirini əks etdirir.

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF THE CORRELATION ANALYSIS OF IMMUNOPATHOLOGICAL CHANGES IN LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS WITH PERİNATAL INFECTIONS

Rahimova N.J.

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova

Key words: *correlative anamnesis, perinatal infections, newborns, cytokines.*

The aim of the study was to establish the predictive value correlation analysis state of the central nervous system with immunopathological changes in neonates different gestational ages with perinatal infections. Conducting correlation analysis revealed complex interactions of immunopathological in infants with perinatal infections. In newborns with perinatal infections, the CNS lesion correlated with a weakened antenatal history, anthropometric parameters and birth asphyxia, anemia, hyperbilirubinemia, respiratory, cardiovascular and urinogenital systems. The revealed direct correlation between the NSE indices with pro-inflammatory cytokines and the feedback with the anti-inflammatory cytokine IL-10 reflects the relationship and interaction between the nervous and immune systems.