

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Рагимова Н.Д.гызы

*Научно-исследовательский институт педиатрии имени К.Я. Фараджевой, Баку, e-mail: rahimova\_nailya@mail.ru*

Цель исследования - на основе комплексного анализа клинико-анамнестических, неврологических и иммуногенетических данных разработана и оптимизирована ранняя диагностика, прогнозирование, лечение и профилактика перинатальных инфекций у 433 недоношенных новорожденных. В структуре полисистемных поражений, при перинатальных инфекциях с различной частотой, преобладали поражения центральной нервной системы (ЦНС) – 100%, дыхательной (70,9±2,2%), сердечно-сосудистой (38,5±2,8%), пищеварительной (38,6±2,3%), мочевыделительной (30,9±2,2%) систем у недоношенных детей. Высокий общий диагностический вес теста (ДК) НСЕ 86,4±5,2% у недоношенных позволяет эффективно оценить степень тяжести поражения центральной нервной системы. Полиорганные нарушения (поражение 3 и более органов) чаще регистрировались у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями. Изменения иммунологической реактивности у новорожденных с перинатальными инфекциями различной этиологии проявляются в нарушении цитокинового статуса и достоверном повышении провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1β в 5,5 раз; ИЛ-6 в 5,4 раза; ИЛ-18 в 3 раза; ФНОα в 3 раза), а также в уменьшении противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой у недоношенных детей соответственно. При сочетанной ассоциации инфекций и неонатальном сепсисе у новорожденных отмечалось более выраженное увеличение ИЛ-1β, ИЛ-6 при общем диагностическом весе теста 95,5% и 97,7% соответственно, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности и возможности их использования в качестве скринингового маркера в прогнозе и диагностике перинатальных инфекций у недоношенных детей. Таким образом, применение комплексного подхода к оценке состояния недоношенных новорожденных с учетом преморбидного фона, клинико-иммунологического, неврологического статуса имеет большое практическое значение для ранней диагностики, прогнозирования и проведения адекватной терапии перинатальных инфекций.

Ключевые слова: перинатальные инфекции, клинико-иммунологический, неврологический статус, недоношенные дети.

## COMPLEX ASSESSMENT OF PREMATURE NEWBORN INFANTS WITH PERINATAL INFECTIONS

Ragimova N.D.gızı

*Scientific Research Institute of Pediatrics named K.Y. Farajova, Baku, e-mail: rahimova\_nailya@mail.ru*

The purpose of research is early diagnosis, prognosis, treatment and prevention of perinatal basis of a comprehensive analysis of clinico-anamnestic, neurological and immunogenetic data. In the structure of polysystemic lesions during perinatal infections with different frequencies, the CNS lesions were 100%, respiratory system disturbances (70.9 ± 2.2%), cardiovascular system disturbances (38.5 ± 2.8%), digestive system disturbances (38.6 ± 2.3%), urinary system disturbances (30.9 ± 2.2%) in term and premature infants, depending on the gestational age. Multiple organ failure (lesion of 3 or more organs) was more often detected in newborns with mixed and bacterial infections. The high overall diagnostic weight of the test (DK) NSE 86.4 ± 5.2% in premature infants makes it possible to effectively assess the severity of the central nervous system lesion. Changes in immunological reactivity in newborns with perinatal infections of various etiologies are manifested in impaired cytokine status and a significant increase in pro-inflammatory interleukins (IL) (IL-1β 5.5 times; IL-6 5 times; IL-18 3 times; FN Oα 3 times) and decreasing protivovospalitelngo cytokine IL-10 by 1.7 times relative to the control group in preterm infants, respectively. With a combined association of infections and neonatal sepsis in neonates, there was a more pronounced increase in IL-1β, IL-6, with a total diagnostic weight of 95.5% and 97.7%, respectively, indicating good diagnostic efficacy and the possibility of using them as a screening marker in the prognosis and diagnosis of perinatal infections in newborns. Thus, the use of an integrated approach to assessing the status of premature infants, taking into account the premorbid background, clinical and immunological, neurological status is of great practical importance for early diagnosis, prediction and adequate treatment of perinatal infections.

Keywords: perinatal infections; clinical, immunological, neurological status; premature infants.

В настоящее время инфекции, специфические для перинатального периода, являются актуальными и дискуссионными проблемами современной неонатологии, потому что во многом определяют показатели мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности [1-3]. Частота выявляемости внутриутробных инфекций варьирует от 27,4 до 36,6%, а их удельный вес в структуре младенческой смертности составляет от 10 до 61%. Согласно данным ряда исследований, инфекционная патология диагностируется у 70% недоношенных новорожденных, находящихся на стационарном лечении [4]. У большинства недоношенных детей отмечается врожденная пневмония с признаками системного воспалительного ответа [5; 6].

На сегодняшний день характерной особенностью этиологического спектра перинатальных инфекций являются смешанные ассоциации (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные агенты), при этом значительно возросла роль герпесвирусных инфекций, ведущими из которых являются цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1, 2 типа [7; 8].

По оценкам ВОЗ, неонатальный сепсис (НС) развивается в среднем в 1-20 случаях на 1000 новорожденных, а показатели летальности от сепсиса колеблются от 13 до 70% [9-11].

Известно, что у новорожденных в основе генерализации инфекционного процесса с развитием полиорганных нарушений лежит дисрегуляция системного воспалительного и противовоспалительного ответов. В связи с этим комплексное исследование показателей иммунной системы, выявление факторов реализации инфекции, особенностей клинических проявлений перинатальных инфекций у недоношенных детей открывают перспективу для разработки прогностических критериев и оптимизации лечения этой тяжелой патологии у новорожденных детей.

Цель исследования: изучить клиничко-anamnestические, иммунологические особенности перинатальных инфекций у недоношенных детей и на их основе разработать критерии диагностики и прогноза.

**Материал и методы исследования.** Проведен комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований у 433 недоношенных новорожденных с инфекциями, специфичными для перинатального периода со сроком гестации 27-37 недель. Все наблюдаемые новорожденные находились на стационарном лечении в отделениях патологии недоношенных новорожденных, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института педиатрии имени К.Я. Фараджевой в период 2012–2017 гг. В исследование были включены 3 группы недоношенных детей: I группа - 220 недоношенных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией; II группа - 118 недоношенных со смешанной инфекцией. Среди них у 85 новорождённых была диагностирована ЦМВИ и

инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2-го типа, у 8 - ЦМВИ и токсоплазмоз, у 25 - ЦМВИ и бактериальная инфекция. III группа - 95 недоношенных с бактериальной инфекцией (неонатальным сепсисом). В данной группе бактериологическое исследование крови выявило у 50 (52,6±5,1%) детей *Staphylococcus aureus*, у 18 (18,9±4,0%) - *Streptococcus spp.*, у 11 (11,6±3,3%) - *Klebsiella spp.*, у 15 (12,3±3,0%) - *Escherichia coli*. Все виды возбудителей присутствовали в концентрациях  $10^5$ – $10^7$  колониеобразующих единиц в 1 мл. Масса тела новорожденных варьировала от 800 до 2500 г и составила в среднем 2035,9±27,8 г. Среди детей, включенных в исследование, преобладали мальчики – 246 (56,8%), девочки – 187 (43,2%). Срок гестации варьировал от 27 до 37 недель и в среднем составил 33,9±0,1. Из них в возрасте 37-35 недель было 222 (51,3±2,4%) ребенка, 34-32 недели - 127 (29,3±2,2%), 31-29 недель - 127 (29,3±2,2%), 28-27 недель - 17 (3,9±0,9%). Возрастной диапазон обследованных беременных был от 17 до 43 лет и составил в среднем 22,6±2,0 года. Первородящие составили 277 (64,0±2,3%), повторнородящие 156 (36,1±2,3%). В контрольную группу вошли 33 условно здоровых недоношенных без внутриутробной инфекции. Срок гестации был 30-37 недель, в среднем 34,8±0,2 недели. Масса тела новорожденных колебалась от 2000 до 3170 г, в среднем 2259,1±38,7 г. В контрольную группу вошли 5 (15,2%) мальчиков и 28 (84,8%) девочек. Рост варьировал от 39 до 52 см, в среднем 46,2±0,6 г, окружность головы: от 28 до 36 см, в среднем 31,6±0,3 см, окружность груди: от 26 до 34 см, в среднем 30,0±0,3 см.

Стандартное обследование выполнялось всем новорожденным, вошедшим в исследование, и включало клинический и биохимический анализ крови, бактериологическое исследование крови, мочи, кала. Для постановки диагноза и выявления возбудителя использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментный анализ для обнаружения специфических антител класса Ig M, Ig G к ЦМВИ, ВПГ 1-го и 2-го типов. Исследование проводилось с использованием стандартных наборов реактивов фирмы NovaLisa (Германия) на анализаторе Sirio (Италия).

Определение нейронспецифической енолазы (NSE), интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α выполняли стандартным методом твердофазового («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа (ИФА). Анализ результатов выполнялся 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 (KU-Крускал-Уоллис), дискриминантного (Cut of Point), дисперсионного (ANOVA) и ROC-анализов. Вычисления проводились на электронной таблице Excel-2010 и статистическом пакете SPSS-20.

## Результаты исследования и их обсуждение

Из данных анамнеза известно, что все наблюдаемые дети были рождены матерями с высоким процентом экстрагенитальной патологии ( $58,4 \pm 2,4\%$ ), с отягощенным гинекологическим анамнезом ( $47,3 \pm 2,4\%$ ). Чаще всего встречались угроза прерывания беременности ( $24,0 \pm 2,1\%$ ), выкидыши, аборт, смерть ребенка в анамнезе ( $19,6 \pm 1,9\%$ ), признаки гестоза второй половины ( $34,9 \pm 2,3\%$ ), анемии ( $69,5 \pm 2,2\%$ ).

Недоношенные новорожденные имели в основном массу тела меньше 2500 г. В I группе их было 160 ( $72,7 \pm 3,0\%$ ), во II группе - 82 ( $69,5 \pm 4,2\%$ ) и в III группе - 82 ( $86,3 \pm 3,5\%$ ). Так, масса тела недоношенных I, II групп была в 1,1 раза, III группы в 1,2 раза ниже массы тела условно здоровых недоношенных. Средняя длина тела недоношенных составил  $46,3 \pm 3,5$  см и была в 1,1 раза меньше контрольной группы. Окружность головы варьировала от 23 до 32,8 см ( $31,4 \pm 0,1$ ) и окружность груди от 20 до 38 см ( $30,0 \pm 0,2$ ). Эти показатели не имели статистически значимого отличия от групп сравнения. Антропометрические показатели инфицированных недоношенных зависели от гестационного возраста и возбудителя заболевания. Так, у недоношенных со смешанной инфекцией и сепсисом антропометрические данные были ниже, чем у детей группы сравнения.

Высокая частота относительно низких антропометрических показателей является следствием отягощенного материнского анамнеза и маркером глубокого внутриутробного страдания плода. Оценка по шкале Апгар была более низкая у недоношенных с сепсисом: как на первой минуте  $3,93 \pm 0,29$  балла, так и на пятой минуте  $5,70 \pm 0,21$  балла.

Поражение дыхательной системы у недоношенных со смешанной и бактериальной инфекциями достигало довольно высоких показателей - выше 81%. Среди основных клинических синдромов у наблюдаемых недоношенных преобладали признаки поражения респираторной системы, проявляющиеся острой дыхательной недостаточностью, ателектазами легких, респираторным дистресс-синдромом и внутриутробными пневмониями.

В результате изучения состояния сердечно-сосудистой системы были выявлены изменения у 171 ( $39,5 \pm 2,3\%$ ) недоношенного ребенка. У недоношенных с перинатальной инфекцией достоверно чаще встречался открытый артериальный проток - 75 ( $17,3 \pm 1,8\%$ ) детей, дефект межпредсердной перегородки - 18 ( $4,2 \pm 1,0\%$ ), дефект межжелудочковой перегородки - 20 ( $4,6 \pm 1,0\%$ ), функциональное открытое окно - 106 ( $24,5 \pm 2,1\%$ ). Перикардит выявлен только у 7 ( $1,6 \pm 0,6\%$ ) недоношенных.

Распространенность патологических состояний со стороны сердечно-сосудистой системы зависела от этиологии инфекционного процесса и от гестационного возраста детей, а именно: частота поражения со стороны сердца выше у детей со смешанной инфекцией по сравнению с недоношенными I и III групп.

При изучении неонатального периода выяснилось, что у новорожденных с инфекциями следующей мишенью является желудочно-кишечный тракт. Выявленные патологические процессы в пищеварительной системе указывают на влияние перинатальных инфекций на формирование функциональных нарушений ЖКТ. Поражения ЖКТ у недоношенных диагностировались в 38,9% случаях. Энтероколит и НЭК встречается чаще у недоношенных с микст-инфекцией по сравнению с детьми с цитомегаловирусной инфекцией и сепсисом.

Поражение гепатобилиарной системы чаще отмечается у недоношенных с ЦМВИ и с микст-инфекцией. Гипербилирубинемия, повышение трансаминаз, фетальный гепатит отмечается у детей I группы в 43 (19,5±2,7%), во II группе - в 20 (16,9±3,5%), в III группе - в 6 (6,3±2,5%) случаях.

По данным клинико-лабораторного обследования, патология мочевыводящей системы выявлена у 134 (30,9±2,2%) недоношенных новорожденных с ВУИ. При анализе результатов ультразвукового исследования органов мочевыводящей системы было выявлено, что наиболее высокая частота поражения отмечается у новорожденных с ЦМВИ и сепсисом различного гестационного возраста.

Изучение неврологического статуса новорожденных показало, что у недоношенных с перинатальными инфекциями, а также у условно здоровых недоношенных практически с одинаковой частотой преобладал синдром угнетения безусловной рефлекторной деятельности. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости - второй по частоте - встречается достоверно чаще у новорожденных с цитомегаловирусной и смешанной инфекциями. Судорожный и гипертензионный синдром, характеризующий тяжесть неврологического статуса, статистически значимо регистрировался у недоношенных с микст-инфекцией.

Согласно нейросонографическим исследованиям 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. Более выраженное поражение ЦНС у недоношенных детей в связи с усугублением воздействия на нервную систему гипоксии, незрелости, и в связи с этим поражения мозга, у недоношенных детей прогностически более неблагоприятны.

В настоящее время определение нейронспецифической енолазы (NSE) является перспективным методом ранней диагностики церебральных нарушений. Уровень NSE в сыворотке крови у обследуемых детей определяли на 5-7-е сутки жизни в остром периоде заболевания при поступлении в стационар и в динамике на 25-28-е сутки жизни (завершение неонатального периода). Так, у недоношенных детей с ЦМВИ NSE повышался в 3,4 раза по сравнению с недоношенными контрольной группы. Результаты исследования уровня NSE у

недоношенных с микст-инфекцией в раннем и позднем неонатальном периоде выявили повышение в 4,9 раза, составив  $29,6 \pm 2,5$  и  $20,7 \pm 1,8$  нг/л соответственно. У недоношенных с сепсисом также отмечалась повышенная продукция НСЕ по сравнению с контролем, колеблясь от 7,9 до 31 нг/л, в среднем  $20,3 \pm 1,9$  нг/л (таблица 1).

Таблица 1

Уровень нейронспецифической енолазы в крови у недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа, ЦМВИ (n= 16)	II группа, смешанная инфекция (n= 20)	III группа, бактериальная инфекция (n=16)	$\chi^2$ P <sub>Ku</sub>	F; p
Нейронспецифическая енолаза	$6,0 \pm 0,8$ (4 – 12)	$20,3 \pm 1,3^{**}$ * (7 – 29)	$29,6 \pm 2,5^{**}$ * ^^ (14 – 41)	$20,3 \pm 1,9^{***}$ # (7,9 – 31)	$\chi^2=20,3$ p<0,001	F=9,1 p<0,001
Нейронспецифическая енолаза		$14,5 \pm 1,1$ (8 – 21,2)	$20,7 \pm 1,8^{**}$ (12,8 – 32)	$18,0 \pm 1,5$ (9,9 – 23,5)	$\chi^2=0,89$ p<0,001	F=0,53 P=0,59

При динамическом наблюдении этот показатель оставался высоким, в среднем составил  $18,0 \pm 1,5$  нг/л и к концу неонатального периода не достиг нормативных значений.

Согласно значениям НСЕ вычислены площадь ROC-кривой  $S=0,971 \pm 0,022$  (95% ДИ: 0,928-1,000;  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  у недоношенных  $S=0,990 \pm 0,012$  (95% ДИ: 0,966-1,00;  $p<0,001$ ), ИЛ-6  $S=1,000 \pm 0,000$  (95% ДИ: 1,000-1,000;  $p<0,001$ ).

Для прогностической ценности НСЕ на основании координат ROC-кривой определены Cutoff Point (точки отсечения). У недоношенных оптимальной «точкой отсечения» для НСЕ является величина 11 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Se)  $85,3 \pm 6,1\%$ , специфичность (Sp)  $90,0 \pm 9,5\%$ .

Общий диагностический вес теста НСЕ составляет  $86,4 \pm 5,2\%$ , ИЛ-1 $\beta$   $95,5 \pm 3,1\%$ , ИЛ-9  $97,7 \pm 2,2\%$ , что подтверждает его диагностическую эффективность.

У недоношенных детей I группы уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови составил  $14,2 \pm 2,5$  пг/мл и превышал в 5,1 раза уровень контрольной группы ( $2,8 \pm 0,2$ ) ( $p<0,001$ ). Этот цитокин превысил показатели здоровых детей в 3,7 раза. Уровень ИЛ-18 был в 2,2 раза выше, ИЛ-10 ниже в 1,5 раза по сравнению с уровнем у здоровых детей.

Во II группе сохранялась тенденция к повышению уровня цитокинов: ИЛ-1 $\beta$  в 3,4 раза, ИЛ-6 в 4,7 раза, ИЛ-18 в 3,1 раза, ФНО- $\alpha$  в 3,1 раза. ИЛ-10 уменьшался в I группе в

1,8 раза по сравнению с контролем, во II группе в 1,2 раза по сравнению с I группой (таблица 2).

Таблица 2

Цитокиновый статус недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями

	Контрольная группа	I группа (n=14)	II группа (n=9)	III группа (n=21)
ИЛ-1 $\beta$	2,8 $\pm$ 0,2 (1,9 – 3,6)	14,2 $\pm$ 2,5 (3,1-28,3)***	9,5 $\pm$ 1,9 (5-20,1)***	21,8 $\pm$ 3,4 (6,9-34,8)***
ИЛ-6	3,4 $\pm$ 0,1 (3 – 4)	12,7 $\pm$ 1,6 (4,7-23)***	16,1 $\pm$ 2,0 (5,5-23,8)***	28,2 $\pm$ 2,2 (13,9-42,8)***
ИЛ-10	3,7 $\pm$ 0,3 (2,8 – 5,5)	2,5 $\pm$ 0,2 (1,4-3,8)**	2,1 $\pm$ 0,2 (1,1-3,2)**;^	2,0 $\pm$ 0,1 (1,2-2,7)**;^
ИЛ-18	115,3 $\pm$ 4,5 (102-147)	254,5 $\pm$ 20,5 (152-377)***	358,8 $\pm$ 27,0 (200-491,2)***	449,0 $\pm$ 31,1 (309,4-596,7)***; ^;
ФНО $\alpha$	1,5 $\pm$ 0,2 (0,6–2,8)	3,3 $\pm$ 1,0 (0,7-15,1)*	6,1 $\pm$ 1,3 (2,9-13,8)*	5,8 $\pm$ 0,6 (3,0-8,7)**;^; #

Прим.: результаты представлены в виде M $\pm$ m. M – среднее значение, m – стандартная ошибка, (min–max) – размах вариации: минимальные и максимальные значения ряда. Статистическая достоверность разницы:

- 1) с показателями контрольной группы: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001;
- 2) с показателями I группы: ^ – p<sub>1</sub><0,05; ^^ – p<sub>1</sub><0,01; ^^ ^ – p<sub>1</sub><0,001;
- 3) с показателями II группы: # – p<sub>2</sub><0,05; ## – p<sub>2</sub><0,01; ### – p<sub>2</sub><0,001.

В ходе сравнения интерлейкинов у недоношенных с сепсисом видно, что ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 статически достоверно превышают в 7,8 и 8,2 раза показатели контрольной группы, в 1,5 и 2,2 раза показатели I группы, в 2,3 и 1,8 раза показатели II группы. В сравниваемых группах также обращают внимание высокие показатели ИЛ-18 в 3,9;1,8;1,3 раза и ФНО $\alpha$  в 3,2;1,5;-1,2 раза выше контрольной, I и II групп соответственно. В содержании ИЛ-10 у недоношенных с бактериальной инфекцией отмечается умеренное уменьшение по сравнению с аналогичными показателями изучаемых групп.

Согласно проведенным статистическим методам диагностический вес теста ИЛ-1 $\beta$  составляет 95,5% и ИЛ-6 97,7% соответственно, 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.

У недоношенных с перинатальными инфекциями уровень НСЕ находился в прямой корреляции средней силы с анемией недоношенных, проявляющейся снижением гемоглобина ( $\rho_s=0,508$ , p=0,001) и эритроцитов ( $\rho_s=0,355$ , p=0,27). Уровень НСЕ зависит от гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$  ( $\rho_s=,584$ , p<0,001), ИЛ-6 ( $\rho_s=,450$ , p=0,001), ИЛ-18 ( $\rho_s=,549$ , p<0,001), ФНО- $\alpha$  ( $\rho_s=,443$ , p=0,001) и отрицательно зависит от уровня ИЛ-10 ( $\rho_s=,439$ , p=0,002).

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-й минуте ( $\rho_s=-0,485$ ,  $p<0,001$ ) и 5-й 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 билирубина ( $\rho_s=0,256$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $\rho_s=,579$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-6 ( $\rho_s=,547$ ,  $p=0,003$ ), ИЛ-18 ( $\rho_s=,514$ ,  $p<0,001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $\rho_s=,363$ ,  $p=0,016$ ).

Продукция провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  находилась в прямой средней корреляции с гипербилирубинемией ( $\rho_s=0,483$ ,  $p=0,09$ ), повышенным уровнем С-реактивного белка ( $\rho_s=0,483$ ,  $p<0,001$ ). Повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-18 прямо коррелировал с лейкоцитозом, повышением С-реактивного белка и СОЭ. Обратная средняя связь была выявлена между содержанием ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18) и анемией. Выявлено, что повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18) связан с понижением гемоглобина ( $\rho_s=-0,583$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho_s=-0,551$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho_s=-0,597$ ,  $p<0,001$ ) и эритроцитов ( $\rho_s=-0,515$ ,  $p=0,001$ ;  $\rho_s=-0,630$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho_s=-0,639$ ,  $p<0,001$ ). Между гиперпродукцией цитокина ФНО- $\alpha$  и снижением гемоглобина ( $\rho_s=-0,354$ ,  $p=0,023$ ), эритроцитами ( $\rho_s=-0,353$ ,  $p=0,027$ ) установлена обратная связь, с повышением С-реактивного белка ( $\rho_s=1,0$ ) прямая связь. Характерно, что ИЛ-10 отрицательно коррелирует с СОЭ ( $\rho_s=-0,486$ ,  $p=0,026$ ), и с С-реактивным белком ( $\rho_s=-1,000$ ).

Между ИЛ-6 и поражением четырех важных органов установилась прямая связь: средняя связь между поражением ЦНС ( $\rho_s=0,547$ ,  $p<0,001$ ), ЖКТ ( $\rho_s=0,467$ ,  $p=0,001$ ) и слабая с дыхательной системой ( $\rho_s=0,314$ ,  $p=0,037$ ) и с ССС ( $\rho_s=0,383$ ,  $p=0,01$ ).

Выяснилось также, что прямая средняя связь существует между ИЛ-18 и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ( $\rho_s=0,527$ ,  $p<0,001$ ), дыхательной системой ( $\rho_s=0,425$ ,  $p=0,004$ ), в слабой связи с ЖКТ ( $\rho_s=0,384$ ,  $p=0,01$ ). Продукция ИЛ-10 находилась в обратной связи с поражением таких органов, как ЦНС ( $\rho_s=-0,326$ ,  $p=0,031$ ), дыхательная система ( $\rho_s=-0,444$ ,  $p=0,003$ ), ЖКТ ( $\rho_s=0,425$ ,  $p=0,004$ ).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при перинатальных инфекциях ряд клинических и лабораторных признаков находится в коррелятивной связи с параметрами иммунной системы.

Проведенная комплексная оценка врожденной вирусной инфекции и сепсиса у недоношенных новорожденных показала вовлечение в процесс развития патологических состояний многих систем организма [12]. В результате исследования выявлено, что значительно чаще у недоношенных с сепсисом и со смешанной инфекцией формируются полиорганные нарушения (таблица 3).



Структура поражения систем организма у недоношенных новорожденных с  
перинатальными инфекциями

	Контрольная группа (n=33)	ЦМВИ (n=220)	Смешанная инфекция (n=118)	Бактериальная инфекция (n=95)
Поражение ЦНС	27 81,8±6,7%	220 100±0,0%	118 100±0,0%	95 100±0,0%
Поражение респираторной системы (РС)	-	134 60,9±3,3%	96 81,4±3,6%	77 81,4±4,0%
Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС)	2 6,1±4,2%	84 38,2±3,3%	50 42,4±4,5%	37 38,9±5,0%
Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	-	87 39,5±3,3%	49 41,5±4,5%	31 32,6±4,8%
Поражение мочеполовой системы (МПС)	-	62 28,2±3,0%	32 27,1±4,1%	40 42,1±5,1%
Поражение ЦНС+ДС	1 3,0±3,0%	134 60,9±3,3%	96 81,4±3,6%	77 81,1±4,0%
Поражение ЦНС+ЖКТ	-	87 39,5±3,3%	49 41,5±4,5%	31 32,6±4,8%
Поражение ЦНС+ЖКТ+РС	-	51 23,2±2,8%	39 33,1±4,3%	25 26,3±4,5%
Поражение ЦНС+ЖКТ+РС+ССС	-	15 6,8±1,7%	17 14,4±3,2%	10 10,5±3,1%
Полиорганная недостаточность		66 30,0±1,9%	56 47,5±3,7%	35 36,3±6,0%

У недоношенных детей с перинатальными инфекциями развивается комплекс патологических изменений в двух, трех и более системах организма. Наиболее часто в процесс вовлекаются респираторная, центральная нервная, гепатобилиарная и сердечно-сосудистая системы. По-видимому, у недоношенных детей с неонатальными инфекциями при развитии полиорганных поражений сочетание поражения дыхательной системы и ЦНС, нарушение цитокинового профиля является ведущим механизмом, приводящим к поражению органов и систем.

Таким образом, применение комплексного подхода к оценке состояния недоношенных детей с учетом преморбидного фона, клинко-иммунологического, неврологического статуса имеет большое практическое значение для ранней диагностики, прогнозирования и проведения адекватной терапии перинатальных инфекций.

### Список литературы

1. Послова Л.Ю., Ковалишена О.И. Проблема диагностики внутриутробных инфекций // Медицинский альманах. 2016. № 3 (43). 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. 2017. Т. 62. № 1. С. 5-9.

3. Dessì A., Corsello G., Stronati M., Gazzolo D., Caboni P., Carboni R., Fanos V. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: metabolomics. *Early Human Development*. 2014. Suppl 1. P. S19-S21.

4. Дементьева Д.М., Безроднова С.М., Макаренко И.Н. О влиянии внутриутробных инфекций на возникновение врожденных пороков у детей // *Детские инфекции*. 2011. № 2. С. 29-31.

5. Сергеева В.А., Александрович Ю.С., Шабалов Н.П., Нестеренко С.Н. Влияние фетального воспалительного ответа на тяжесть течения неонатального периода у новорожденных с внутриутробным инфицированием // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2011. № 1. С. 80-86.

6. Speer C.P. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology*. 2011. Vol. 99 (4). P. 316-319.

7. Потекаев Н.Н. Халдин А.А., Жукова О.В., Дмитриев Г.А. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации, М., 2016. 56 с.

8. Кравченко Л.В. Оптимизация терапии герпетической инфекции 1-го и 2-го типов у грудных детей // *Педиатрия*. 2012. Т. 91. № 1. С. 57-62.

9. Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K., Machado F.R., Angus D.C., 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. Vol. 15 (5). P. 581-614.

10. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo B.R., Bernard G.R., M.D., Chiche J.D., Craig M., Coopersmith C.M., Richard S. Hotchkiss R.S., Mitchell M., Levy M.M., MD, John C. Marshall J.C., Martin G.S., Steven M. Opal S.M., Poll T. and Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. Vol. 315 (8). P. 801-810.

11. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P., Schlapbach L.J., Reinhart K., Kisson N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respiratory Medicine*. 2018. Vol. 6 (3). P. 223-230.

12. Рагимова Н.Д. Клинико-иммунологические критерии реализации перинатальных инфекций у новорожденных детей // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018. Т. 97. № 5. С. 163-169.