

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

НАИЛЯ ДЖАЛИЛ ГЫЗЫ РАГИМОВА

**КЛИНИКО-ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3220.01 – Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора наук по медицине

Баку – 2018

Диссертационная работа выполнена в Научно-Исследовательском
Институте Педиатрии имени К.Я.Фараджевой
Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки,
доктор наук по медицине,
профессор

Насиб Джафар оглы Гулиев

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки,
доктор наук по медицине,
профессор

Сурхай Новруз оглы Мусаев

Доктор медицинских наук,
профессор

Эльза Набиахметовна Ахмадеева

Доктор медицинских наук,
профессор

Сауле Сергазиевна Сарсенбаева

Ведущая организация: Азербайджанский Государственный
Институт Усовершенствования Врачей им.А.Алиева, кафедра
педиатрии

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в ____
часов на заседании Диссертационного Совета D.03.012 при
Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ1022, г. Баку, ул. А. Гасымзаде 14 (АМУ, административ-
ный корпус, зал конференции).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского
Медицинского Университета.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Учёный секретарь D.03.012
Диссертационного Совета,
доктор наук по медицине

Наиля Гасан гызы Султанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Перинатальные инфекции являются одной из актуальных и сложных проблем современной неонатологии, так как занимают ведущее место в структуре причин мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных и ранней инвалидизации [Quliyev N.C. və həm. 2011, 2012, Шабалов Н.П. 2012, Савельева Г.М. и др. 2015, Послова Л.Ю. 2016, Цинзерлинг В.А.2014, Царегородцев А.Д. 2017, Thomas W. 2011, Vergnano S. 2011, Dessi A.2014, Waters A. 2015]. С внедрением в медицину молекулярно-генетических технологий возможности диагностики внутриутробных инфекций и неонатального сепсиса значительно расширяются [Васильев В.В. 2015, Ломова Н.А.2016, Мухин В.Е., Володин Н.Н. 2018, Naque K.M. 2010, Mahtur N.B. 2010, Reseh B. 2013, Pammi M. 2017].

В нашей стране изучение репродуктивного здоровья матери, состояния плода и новорожденного является одним из приоритетных направлений деятельности системы здравоохранения. В течение последних десятилетий в Азербайджане отмечается положительная динамика снижения показателя младенческой смертности. Данный показатель существенно снизился (с 29,5 % в 1993 году до 10,2 % в 2016 году), но тем не менее остаётся более высоким, по сравнению с развитыми европейскими странами. В связи с переходом нашей республики в 2015 году на международные стандарты живорождения, особую актуальность приобретает проблема выхаживания недоношенных детей [Quliyev N.C.2017]. Внутриутробные инфекции, являющиеся одной из ведущих причин рождения детей недоношенными, также определяют важность научных исследований проводимых в данном направлении. Согласно статистически-популяционным данным ВОЗ (2016) основными причинами смерти новорожденных служат преждевременные роды и низкая масса тела при рождении, инфекции, специфичные для перинатального периода, асфиксия и родовые травмы. Частота встречаемости ВУИ колеблется от 6 до 53%, достигая 70 % среди недоношенных детей [Голева О.П. 2013, Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. 2016, Ткаченко А.К. 2017, Wanq C. 2011, Dessi A. 2014].

В настоящее время характерной особенностью этиологического спектра ВУИ являются смешанные ассоциации, при этом значительно возросла роль герпесвирусных инфекций, ведущими из которых являются цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и инфекция, выз-

ванная вирусом простого герпеса 1,2 типа (ВПГИ). [Иванова Р.А. 2016, Потекаев Н.Н. и др. 2016, Кусельман А.И.2017]. ЦМВИ одна из распространенных оппортунистических инфекций с вертикальной трансмиссией в 95% случаев, которая занимает второе место после ВИЧ по иммунодепрессивной активности и выявляется в 67,3% тяжёлых форм внутриутробных инфекций (ВУИ) с полиорганными поражениями [Адиева А.А. 2010, Левкович А.Ю., Афонин А.А.2013, Щербак В.А. и др. 2015, Abdel-Latif M., Sugo E. 2010, Albanna E.A. et al 2013].

По оценкам ВОЗ, неонатальным сепсисом (НС) во всем мире каждый год страдают 3 миллиона новорожденных, при этом заболеваемость составляет в среднем от 1 до 20 случаев на тысячу живых рождений и сильно зависит от конкретных социально-экономических условий, а смертность от НС - от 13 до 70 % [Cohen J. et al 2015, Shane AL, Stoll BJ 2014, Fleischmann-Struzek C. et al 2018].

Высокая восприимчивость плода и новорожденного к бактериальным и вирусным инфекциям частично объясняется онтогенетически обусловленной незрелостью иммунной системы, врожденным иммунодефицитом, дисбалансом цитокиновой регуляции процесса воспаления [Speer Ch. 2011, Ever A. 2012, Wanq X.2013, Самсыгина Г.А. 2014].

Существенный вклад в развитие инфекционных заболеваний вносят полиморфизмы генов цитокинов, которые влияют на уровень иммуноглобулинов, изменяя процессы, регулируемые этими медиаторами [Гончарова И.А. 2006, Баранов В.С. 2009, Коненков В.И. 2010, Ризванова Ф.Ф. 2010, Klug W.S. 2013, Wujcicka W. 2017]. Исходя из современных представлений о механизмах развития перинатальной патологии, определение генетических маркеров развития патологии у плода и новорожденного и их роли в ранней диагностике и прогнозировании течения заболевания в период новорожденности, является одним из наиболее прогрессивных подходов. В связи с этим поиски полиморфных маркеров и генов-кандидатов, определяющих степень генетического риска в реализации перинатальной патологии у новорожденных, использование их в качестве предикторов врожденных инфекций, приобретают первостепенное значение в современной неонатологии.

Анализ степени изученности проблемы показал, что вопросы диагностики, лечения, профилактики, прогнозирования ВУИ до настоящего времени изучены недостаточно, требуют всестороннего изучения и остаются актуальной проблемой неонатологии. Комплекс-

ное исследование показателей иммунной системы, выявление факторов реализации инфекции, особенностей клинических проявлений перинатальных инфекций с учетом гестационного возраста открывают перспективу для разработки прогностических критериев и оптимизации лечения этой опасной патологии у новорожденных детей. Вышеизложенное определило актуальность и приоритетность данного исследования.

Цель исследования: На основе комплексного анализа клинико-anamnestических, неврологических и иммуногенетических данных разработать и оптимизировать раннюю диагностику, прогнозирование, лечение и профилактику перинатальных инфекций у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Задачи исследования:

1. Определить влияние ante- и интранатальных факторов на развитие у новорожденных инфекций, специфичных для перинатального периода.

2. Изучить клинико-лабораторные проявления перинатальных инфекций в зависимости от срока гестации и вида возбудителей и их ассоциации.

3. Выявить значение перинатальных инфекций в формировании патологии центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста и установить роль диагностического маркера церебральных поражений – нейронспецифической енолазы (NSE).

4. Оценить особенности цитокинового статуса у новорожденных детей в зависимости от этиологии инфекционного заболевания и гестационного возраста.

5. Изучить ассоциированность полиморфизма промоторных регионов генов интерлейкинов (ИЛ) -ИЛ1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , детерминирующих динамику изменений уровня цитокинов при перинатальных инфекциях у новорожденных.

6. Выявить особенности полиорганных нарушений у новорожденных с перинатальными инфекциями в зависимости от срока гестации к моменту рождения

7. Определить характер корреляционных клинических, неврологических, иммунологических взаимосвязей.

8. На основе комплексного системного подхода разработать критерии ранней диагностики и прогноза манифестации инфекционного процесса в раннем неонатальном периоде.

9. Оптимизировать комплексную этиопатогенетическую терапию у новорожденных с перинатальными инфекциями.

Научная новизна:

Впервые в настоящем исследовании:

– проведено комплексное клиничко-иммуногенетическое исследование адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы, позволившие установить важные патогенетические иммунные механизмы в развитии и прогрессировании изменений в состоянии новорожденных, определены молекулярно-генетические основы предрасположенности к перинатальным инфекциям у новорожденных различного гестационного возраста и оптимизирована тактика лечебных мероприятий.

– на основе проведенных иммунологических исследований у новорожденных с инфекциями специфичными для перинатального периода в зависимости от их гестационного возраста на момент рождения, установлен дисбаланс в цитокиновом профиле с преобладанием Th 1 компонента иммунного ответа, подтверждающийся повышением продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-10).

– выявлены, относительно более высокие показатели провоспалительных цитокинов у доношенных детей, превышающие аналогичные показатели у недоношенных, что, по-видимому, связано с большей зрелостью защитной системы организма доношенного ребенка и преобладанием количественного и качественного клеточного звена иммунной системы. Наиболее выраженный провоспалительный цитокиновый ответ у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями объясняется взаимно усиливающим негативным эффектом патогенных факторов различной этиологии. Полученная диагностическая информативность провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, указывает на необходимость их использования в качестве скринингового маркера в диагностике перинатальных инфекций у новорожденных детей.

– определены структуры нозологических форм, спектра патологических состояний и полиорганных нарушений у детей в зависимости от сроков гестации, видов внутриутробных инфекций и их сочетаний. Ассоциированность генерализации инфекционного процесса выявило иммунодефицит и нарушения всех видов обмена, приводящие к полиорганной недостаточности (дыхательной, ЦНС, сердечно-сосудистой (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной систем), чаще регистрируемой у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями, по сравнению с ЦМВИ.

– выявлена прямая корреляционная связь между функциональной активностью НСЕ и цитокинемией ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и отрицательная зависимость от уровня ИЛ-10. Установленный факт повышения уровня НСЕ, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6, дает возможность использовать их как предикторов неврологического исхода. Установлено, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 находится в прямой корреляционной связи с гипербилирубинемией, гемограммой, с поражением ЦНС, ЖКТ, ССС, дыхательной системами. Отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-10 с ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-18 свидетельствует о том, что на фоне высокой выработки медиаторов воспаления проявляется антипролиферативное действие ИЛ-10.

– изучение полиморфизма аллельных вариантов генов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18 у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией, показало роль точечных замен (SNP), происходящих в промоторных районах интерлейкинов в предрасположенности к развитию инфекций. Выявление «рисковых» и «благоприятных аллелей» в популяциях здоровых и инфицированных новорожденных дает возможность использовать полиморфизмы генов цитокинов в качестве предикторов перинатальных инфекций.

– на основе изучения факторов, предрасполагающих к развитию перинатальных инфекций, а также многофакторного математического кластерного анализа идентифицированы анамнестические и клинические особенности течения заболевания, что позволило всех наблюдаемых новорожденных разделить на 2 кластера. Характеристики кластерной организации клинического статуса новорожденных использованы для оценки тяжести состояния и прогноза исхода заболевания и оптимизации комплексной этиопатогенетической терапии перинатальной инфекции у новорожденных с учетом динамики изменения иммунных маркеров.

Практическая значимость работы:

- Применение комплексного подхода к оценке состояния новорожденных в зависимости от этиологии заболевания и гестационного возраста с учетом преморбидного фона, клинико – иммуногенетического статуса имеет большое практическое значение для ранней диагностики и проведения адекватной терапии.

- Установленные изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови позволяют оценить тяжесть и характер течения патологии у новорожденных детей и рассматривать их в качестве

диагностических и прогностических маркеров патологического процесса.

- Обосновано тестирование концентрации нейронспецифической енолазы в сыворотке крови для своевременной диагностики и определения тяжести поражения центральной нервной системы у новорожденных детей с внутриутробными инфекциями.

- Установленный на основе изучения полиорганных нарушений при врожденных инфекциях смешанной и бактериальной этиологии, факт более тяжелой и клинической манифестации в 3-х и более системах организма (дыхательной, ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной), требует в первую очередь, детального изучения и коррекции.

- Выявленная ассоциация полиморфизма генов цитокинов открывает дальнейшие перспективы в прогнозировании течения перинатальных инфекций у новорожденных детей.

- На основании результатов собственных исследований разработан способ прогноза заболевания с учётом кластерной организации клинического статуса, позволяющий оценивать состояние новорожденных, не требующих специализированных лабораторных методов исследования.

- Разработан диагностический алгоритм прогноза перинатальных инфекций и проведена комплексная оценка состояния новорожденных, основанный на генетическом и кластерном анализе и динамике изменений цитокинового статуса, что позволяет осуществлять своевременное лечение заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная научно-обоснованная схема и база данных, представляющих информацию о числе и характере действия неблагоприятных факторов и системах нарушений у новорожденных, определение генетических основ предрасположенности к инфекциям, а также веская аргументация установленных фактов, открывает новые возможности в выявлении групп риска и выборе наиболее оптимальной терапии для каждого пациента. Подобный подход необходим для диагностики заболеваний широкого спектра и применения превентивных методов для их коррекции.

2. Клиническая картина при инфекциях, специфичных для перинатального периода, у новорожденных различного гестационного периода, проявляется в полиорганном характере поражения, включая нервную, бронхолегочную, сердечно-сосудистую, гепато-билиарную,

пищеварительную системы, и зависит от состояния преморбидного фона (соматические, гинекологические заболевания, осложнения беременности у матерей, перинатальное поражение ЦНС, низкий срок гестации, асфиксия при рождении), а также глубины и характера иммунологических нарушений.

3. Установленный дисбаланс в цитокиновом профиле. Подтверждающийся повышением продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) зависит от этиологии заболевания и сроков гестации.

4. Выраженное смещение цитокинового статуса в сторону увеличения продукции провоспалительных цитокинов при сочетанной ассоциации инфекций и неонатальном сепсисе у новорожденных являются одним из значимых механизмов, определяющих формирование полиорганной недостаточности. У недоношенных детей менее выражен Th 1 иммунный ответ по сравнению с доношенными, что, по-видимому, связано с незрелостью защитной системы организма.

5. Критериями реализации перинатальных инфекций являются выявленные ассоциации полиморфизма генов цитокинов, детерминирующих предрасположенность к инфекционным болезням, гиперпродукция цитокинов, НСЕ, позволяющих использовать их в качестве диагностических и прогностических маркеров инфекционного процесса.

6. Созданная с помощью многофакторных математических методов и кластерного анализа система информативных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных критериев дает возможность прогнозированию и формированию групп риска по развитию перинатальных инфекций.

7. Предложенная схема комплексного лечения способствует более быстрому улучшению клинических симптомов, восстановлению иммунологических сдвигов у новорожденных с перинатальными инфекциями.

Апробация работы. Основные положения диссертации были представлены на VIII Конгрессе педиатров Тюркского мира (Нахичевань, 2008), III, IV Конгрессе Неврологов Азербайджана (Баку, 2009, 2010), XI Конгрессе педиатров Евроазиатских стран (Душанбе, Таджикистан, 2011), Съезде акушеров, гинекологов и неонатологов (Минск, Республика Беларусь, 2012), конференции, посвященной 90 летнему юбилею заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, проф. З.Т. Гулиевой (Баку, 2013),

конференции, посвященной 90 летнему юбилею заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, проф. Р. Рагимова (Баку, 2013), XIII Международном Евроазиатском конгрессе хирургов и гастроэнтерологов (Баку, 2013), I Международном конгрессе неонатологов, конференции, посвященной 90 летнему юбилею общенационального лидера азербайджанского народа Гейдара Алиева (Баку, 2013), XIII Конгрессе педиатров Тюркского мира и Евроазиатских стран (Чолпон-Ата, Кыргызская Республика 2013), 58 Национальном Турецком педиатрическом конгрессе (Анталья, 2014), XXIV Европейском конгрессе по медицине (Флоренция, Италия, 2014), XV Конгрессе педиатров Тюркского мира и Евроазиатских стран (Баку, 2015), конференции, посвященной 70 летнему юбилею доктора медицинских наук, проф. А.Т.Агаева (Баку, 2014), 2nd International Scientific Conference “Theoretical and Applied Sciences (USA, 2015), Международной научно-практической конференции «Наука и образование в жизни современного общества» (Тамбов, 2016), научно-практической конференции, посвященной 90 летнему юбилею Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой (Баку, 2017), на 1-ом Международном интенсивным обучающем курсе по неонатологии Азербайджан-Турция (Баку, 2018), Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Пенза, 2018). Первичное обсуждение работы проведено на совместном заседании НИИ Педиатрии им. К.Я.Фараджевой и кафедр АМУ «Детские болезни», «Инфекционные болезни» (26.12.2017 год, протокол №3). Аprobация диссертационной работы обсуждена на заседании Аprobационной комиссии Диссертационного Совета D 03.012 Азербайджанского медицинского университета (протокол №7, 12.06.2018 года).

Связь диссертации с планом НИР. Диссертация выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы (НИР) НИИ Педиатрии им. К.Я.Фараджевой. Государственная регистрация за № 01114031.

Внедрение в практику: Полученные данные внедрены в работу отделений патологии новорожденных и недоношенных детей Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 66 научные работы, в том числе 39 статьи, 24 тезисы, 3 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 346 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав результатов

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Иллюстрации: 123 таблиц, 59 рисунков, описание клинических случаев из историй болезни. Библиографический указатель содержит 20 отечественных и 337 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу настоящей работы положено комплексное обследование новорожденных с перинатальными инфекциями. Работа выполнена в отделениях патологии доношенных и недоношенных новорожденных, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии имени К.Я.Фараджевой в период с 2012 по 2017 годы. Исследования проводились в научно-диагностической лаборатории НИИ Педиатрии, в лабораториях Центральной Клинической Больницы, клинического центра «Sağlam aile». Полиморфизм генов цитокинов определялся в молекулярно-генетической лаборатории «Shams» в городе Кередж (Иран).

Дизайн исследования включал два этапа и состоял из ретроспективных и проспективных методов исследования. На первом этапе 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 системное изучение клинико-иммунологического состояния 278 новорожденных.

Основную группу (734) составили новорожденные дети с внутриутробными инфекциями (цитомегаловирусной, инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа, бактериальной инфекцией).

Контрольную группу составили 83 условно-здоровых новорожденных без внутриутробной инфекции и врожденных пороков развития. Они наблюдались в отделениях неонатологии Центральной Клинической Больницы и родильного дома № 7. При выполнении данной работы в соответствии с поставленными задачами, изучались клини-

ко-лабораторные и инструментальные данные 817 новорожденных в возрасте от 0 до 2 месяцев. Дети наблюдались амбулаторно и находились на стационарном лечении в отделениях патологии новорожденных и анестезиологии, реанимации интенсивной терапии НИИ Педиатрии.

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 301 ($41,0 \pm 1,8\%$) и недоношенных со сроком гестации 27-37 недель 433 ($52,0 \pm 1,8\%$).

Масса тела новорожденных составила в среднем $2565,9 \pm 30,9$ г. В группе наблюдавшихся больных и здоровых было 479 ($58,6 \pm 1,8\%$) мальчиков и 338 ($41,4 \pm 1,8\%$) девочек. Среди новорожденных с инфекцией было 456 ($62,17 \pm 1,8\%$) мальчиков и 278 ($37,9 \pm 1,8\%$) девочек.

Обследуемые дети поступали из Баку и районов Азербайджана. Большинство обследуемых новорожденных с перинатальными инфекциями поступили из районов Азербайджана - 449 ($61,2 \pm 1,8\%$), число больных из Баку и Сумгаита составило 285 ($38,8 \pm 1,8\%$).

Подтверждением диагноза внутриутробной инфекции служил комплекс анамнестических, клинических, параклинических обследований и результаты специфических методов исследования (иммуноферментный анализ или/и полимеразная цепная реакция).

Для выявления структурных изменений со стороны ЦНС детям обследуемых групп проводили нейросонографическое исследование на аппарате ALOKA SSD- 3500 SV, Medison X-6 с мультисекторным 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. В инструментальные методы обследования сердечно-сосудистой системы вошло: электрокардиографическое исследование сердца. Всем новорожденным проведена рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости. У детей с судорожным синдромом проводилось ЭЭГ-исследование на аппарате Neuron Spektr.

Определение специфических антител классов IgG и IgM в сыворотке крови к вирусам простого герпеса (HSV I, II), цитомегаловирусу

(CMV), токсоплазмозу проводилось непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы стандартным методом с помощью набора реактивов «NovaLisa» (Германия) на анализаторе «Sirio» (Италия). Для уточнения этиологии врожденной инфекции проведено обследование биологических сред ребёнка (кровь, моча) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Определение содержания цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО α , а также НСЕ, β_2 -МГ выполняли стандартным методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе ElisysUnoHuman (Германия).

Для определения полиморфизма генов использовались методы PCR-RFLP (Polimeraza change reaction- Полимеразная цепная реакция - Restriction Fragment Length Polymorphysm - Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов), CAPS (Cleaved amplified polymorphic sequence-Расщепленная амплифицированная полиморфная последовательность).

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Применены методы вариационного, корреляционного, дискриминантного, дисперсионного, кластерного и ROC-анализов. Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска развития перинатальных инфекций. Несмотря на значительные успехи современной науки в верификации инфекционных агентов, внутриутробная инфекция все ещё остается сложной для антенатальной диагностики. Это связано с полиэтиологичностью патологии, отсутствием четкой взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений инфекций у матери и степенью поражения плода, многофакторным влиянием инфекционного агента на плод. Принимая во внимание многообразие факторов риска развития ВУИ, а также разноречивые данные о частоте её развития в рамках нашего исследования был проведен анализ анамнестических данных, антенатальных, интранатальных факторов риска, структуры этиологически значимых возбудителей перинатальных инфекций в основной (n=734) и контрольной группах (n=83).

В результате проведенного исследования с использованием статистических анализов было установлено, что к прогностически значимым факторам риска реализации перинатальных инфекций у новорожденных относится высокий процент экстрагенитальной патологии ($57,0 \pm 2,9\%$; $58,4 \pm 2,4\%$), отягощенный гинекологический анамнез ($41,5 \pm 2,8\%$; $47,3 \pm 2,4\%$), угроза прерывания беременности ($18,3 \pm 2,2\%$; $24,0 \pm 2,1\%$), выкидыши, аборт, смерть ребенка в анамнезе ($8,6 \pm 1,6\%$; $19,6 \pm 1,9\%$), гестоз второй половины ($16,9 \pm 2,2\%$; $34,9 \pm 2,3\%$), анемии ($71,8 \pm 2,6\%$; $69,5 \pm 2,2\%$) у матерей доношенных и недоношенных детей соответственно.

Выявлено, что антенатальный анамнез у матерей недоношенных детей с перинатальными инфекциями имел место более высокий процент патологии в сравнении с матерями доношенных детей. Патологические изменения, происходящие в фетоплацентарном комплексе чаще выявляются при микст-носительстве различных возбудителей. Корреляционный анализ взаимосвязей матери и ребенка продемонстрировал влияние отягощенного анамнеза матерей на антропометрические, клиничко-лабораторные показатели новорожденного.

Таким образом, результаты обследования матери дают возможность прогнозировать развитие ВУИ у новорожденного, а также использовать их в качестве критериев реализации внутриутробного инфицирования в инфекционный процесс у плода. Использование полученных данных в повседневной практике и углубленное обследование беременных позволит своевременно диагностировать и лечить перинатальные инфекции, сохранить желанные беременности и получить здоровое потомство.

Клиничко-лабораторная характеристика новорожденных с перинатальными инфекциями. При анализе полученных данных установлено, что у детей с ВУИ антропометрические показатели достоверно меньше показателей новорожденных контрольной группы. Вес тела новорожденных с инфекциями составил в среднем $2565,9 \pm 30,9$ г, длина тела в среднем $46,3 \pm 0,3$ см, окружность головы $32,6 \pm 0,1$ см, окружность груди $31,2 \pm 0,1$ см, у детей контрольной группы соответственно $2903,5 \pm 67,6$ г; $49,5 \pm 0,4$ см; $33,5 \pm 0,2$ см; $32 \pm 0,3$ см. Различия массо-ростовых показателей инфицированных новорожденных зависели от гестационного возраста и возбудителя заболевания. У новорожденных со смешанной инфекцией антропометрические данные были ниже, чем у детей группы сравнения. Так масса тела недоношенных со смешанной инфекцией в 1,6 раз и с сепсисом в 1,8 раз, была достоверно ниже, чем у доношенных детей. Высокая

частота относительно низких антропометрических показателей является следствием отягощенного материнского анамнеза и маркером глубокого внутриутробного страдания плода.

При рождении у новорожденных с перинатальными инфекциями по шкале Апгар отмечалось более тяжелое состояние как на первой ($p < 0,001$), так и на пятой минуте ($p < 0,001$) жизни по сравнению с новорожденными контрольных групп. 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.

В структуре заболеваемости новорожденных поражение дыхательной системы является одним из наиболее часто регистрируемых патологических состояний. Среди основных клинических синдромов у наблюдаемых новорожденных преобладали признаки поражения респираторной системы у 189 ($62,8 \pm 2,8\%$) доношенных и у 307 ($70,9 \pm 2,2\%$) недоношенных, сопровождающиеся острой дыхательной недостаточностью, с выявлением ателектазов легких, респираторного дистресс-синдрома, неонатальных пневмоний. Так респираторные нарушения чаще встречались у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями, особенно у недоношенных, что связано с незрелостью органов дыхания, а также с применением высокотехнологичных и инвазивных методов выхаживания.

В результате проведенных исследований показано, что патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются у 116 ($38,5 \pm 2,8\%$) доношенных и 171 ($39,5 \pm 2,3\%$) недоношенных детей основной группы. У новорожденных с диагностированной внутриутробной инфекцией, достоверно чаще встречался открытый артериальный проток $44 (14,6 \pm 2,0\%)$ и $75 (17,3 \pm 1,8\%)$, дефект межпредсердной перегородки у $18 (6,0 \pm 1,4\%)$ и $18 (4,2 \pm 1,0\%)$, дефект межжелудочковой перегородки у $13 (4,3 \pm 1,2\%)$ и $20 (4,6 \pm 1,0\%)$, функциональное овальное окно у $67 (22,3 \pm 2,4\%)$ и $106 (24,5 \pm 2,1\%)$ у доношенных и недоношенных детей соответственно. Перикардит выявлен только у $6 (2,0 \pm 0,8\%)$ доношенных и 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 и сепсисом, особенно у недоношенных.

При изучении неонатального периода выяснилось, что у новорожденных с ВУИ следующей мишенью является желудочно-кишечный тракт. Выявленные патологические процессы со стороны органов

пищеварения, указывают на влияние перинатальных инфекций на формирование функциональных нарушений ЖКТ. Энтероколит и НЭК встречается чаще у недоношенных со смешанной инфекцией по сравнению с детьми с моноЦМВ и сепсисом.

Еще одним органом, который очень часто вовлекается в патологический процесс при ВУИ у новорожденных, является печень. Внутриутробные инфекции и сепсис вызывают поражение печени с развитием гепатита и печёночной недостаточности. Гипербилирубемия, гиперферментурия, неонатальный гепатит, наиболее часто регистрируется, у детей с ЦМВИ и смешанной инфекциями.

По данным клинико-лабораторного обследования патология мочевыводящей системы выявлена у 92(30,6±2,7%) доношенных и у 134(30,9±2,2%) недоношенных новорожденных с ВУИ. Наиболее высокая частота поражения отмечается у новорожденных с ЦМВИ и сепсисом различного гестационного возраста.

Согласно полученным нами данным уровень β_2 -МГ в сыворотке крови у доношенных с инфекциями достоверно превышал в 1,6 раза, у недоношенных в 1,7 раза показатели детей здоровой группы. Установленное в наших исследованиях, повышение уровня β_2 -МГ в крови у новорожденных с перинатальными инфекциями, отражает снижение скорости клубочковой фильтрации, а также дисфункцию иммуногенеза.

Одним из центральных компонентов острой фазы (ОФ) воспаления является С-реактивный белок СРБ. Норма С-реактивного белка составляет 6 мг/л. В нашем исследовании в группе инфицированных доношенных уровень С-реактивного белка повысился в 4,3 раза и в среднем составил 26,0±1,9 мг/л, у недоношенных в 5,1 раза равняясь 31,0±1,8 мг/л. Из 75 инфицированных доношенных у 72 (96,0±2,3%) и из 130 недоношенных у 127 (97,7±1,3%) детей отмечалось повышение С-реактивного белка выше нормы. Определение и ежедневный мониторинг уровня С-реактивного белка дает возможность прогнозировать течение воспаления и контролировать эффективность проводимого лечения.

У детей с инфекционным процессом самым частым гематологическим изменением являлась анемия, лейкоцитоз, свидетельствующие об интоксикации и состоянии иммунодепрессии.

Неврологический статус новорожденных с перинатальными инфекциями. Перинатальные поражения центральной нервной системы диагностированы в 100% у новорожденных с перинатальными инфекциями. Изучение неврологического статуса новорожденных показало, что у новорожденных (доношенных и недоношенных) с перинатальными инфекциями, а также у условно-здоровых новорожден-

ных практически с одинаковой частотой преобладал синдром угнетения безусловной рефлекторной деятельности. У новорожденных, особенно недоношенных это было обусловлено последствиями хронической и острой гипоксии (как результат анте- и интранатальных факторов) и морфо-функциональной незрелостью мозговых структур. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости второй по частоте встречаемости достоверно чаще наблюдается у новорожденных с цитомегаловирусной и смешанной инфекциями. У доношенных и недоношенных детей с ВУИ этот синдром диагностирован практически с той же частотой. Судорожный и гипертензионный синдром, характеризующий тяжесть неврологического статуса, статистически значимо регистрировался у новорожденных с микст-инфекцией.

Согласно нейросонографическим исследованиям у новорожденных со сроком гестации 38-42 недели гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС чаще встречается у детей со смешанной и бактериальной инфекциями, гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС в группе детей с ЦМВИ и смешанной инфекциями.

У новорожденных со сроком гестации 27-37 недель гипоксически-ишемическое поражение ЦНС чаще встречается у детей со смешанной инфекцией, гипоксически-геморрагическое и инфекционное поражение ЦНС у недоношенных с микст-инфекцией и сепсисом.

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.

Как известно, нейронспецифическая енолаза (НСЕ) рассматривается как один из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени поражения ЦНС. В результате сравнительного анализа нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у новорожденных с перинатальными инфекциями было установлено, что существенные (статистически значимые) колебания уровня НСЕ зависят 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 раза выше по сравнению с новорожденными контрольной группы (табл. 1).

У недоношенных с микст-инфекцией в раннем и позднем неонатальном периоде отмечалось значительное повышение уровня НСЕ в 4,9 раза. Таким образом, у доношенных новорожденных с цитомегаловирусной и с бактериальной инфекциями, и у недоношенных со смешанной инфекцией отмечается наиболее высокий уровень НСЕ по

сравнению с новорожденными без инфекций, что свидетельствует о незрелости гематоэнцефалического барьера, и отражает сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление).

Таблица 1

Концентрация нейронспецифической енолазы в крови у новорожденных с перинатальными инфекциями

| Показатели, нг/л | Контрольная группа (n=20) | I группа ЦМВИ (n= 16) | II группа Смешанная инфекция (n= 20) | III группа Бактериальная инфекция (n=16) | χ^2 p _{Ku} | F; p |
|------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------|
| Доношенные | 6,8±0,8 (4 – 11) | 18,0±1,2 (6,5 – 24) *** | 21,3±3,8 (9 – 39,2) ** | 18,2±1,9 (9 – 28) *** | $\chi^2=28,1$ p<0,001 | F=27,5 p<0,001 |
| | | 20,3±1,3 (7 – 29) *** | 29,6±2,5 (14 – 41) *** ^^ | 20,3±1,9 (7,9 – 31) *** # | $\chi^2=20,3$ p<0,001 | F=9,1 p<0,001 |
| Недоношенные | 6,0±0,8 (4 – 12) | 14,7±1,0 (8 – 19,9) *** | 16,3±0,8 (12,6 – 19,9) | 15,7±1,4 (9,8 – 25,1) | $\chi^2=7,6$ p=0,023 | F=5,1 p<0,001 |
| | | 14,5±1,1 (8 – 21,2) | 20,7±1,8 (12,8 – 32) ** | 18,0±1,5 (9,9 – 23,5) | $\chi^2=0,89$ p<0,001 | F=0,53 P=0,59 |

Прим.: 1.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:

с показателями контрольной группы: *-p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001

с показателями I группы: ^ – p₁<0,05; ^^ – p₁<0,01; ^^ ^ – p₁<0,001

с показателями II группы: # – p₂<0,05; ## – p₂<0,01; ### – p₂<0,001

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

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

Для более полного отражения взаимосвязи НСЕ с перинатальными инфекциями, проводилась оценка полученных показателей с помощью ROC-анализа.

Общий диагностический вес тест НСЕ составляет 95,9±2,8% (у доношенных) и 86,4±5,2% (у недоношенных), что свидетельствует об их

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

Структура клинических проявлений перинатальной инфекций у новорожденных. Проведенная комплексная оценка врожденной инфекции и сепсиса у новорожденных различного гестационного возраста показало вовлечение в процесс развития патологических состояний многих систем организма. В таблице 2. представлены органные проявления перинатальных инфекций в зависимости от гестационного возраста детей. У новорожденных с перинатальными инфекциями, прежде всего происходит поражение ЦНС. Следующей мишенью являются бронхолегочная система, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая и мочеполовая системы. Течение инфекционного процесса проявлялось в форме полиорганного поражения. В частности, отмечено наличие инфекционного воспаления в 2-х системах, которое преобладало у недоношенных по сравнению с доношенными детьми. Так у недоношенных, сочетание дыхательного синдрома и поражение ЦНС отмечалось у 307(70,9±2,2%), поражение ЦНС+ЖКТ у 167(38,6±2,3%) (табл. 2).

Таблица 2

Структура клинических проявлений у новорожденных с перинатальными инфекциями в зависимости от гестационного возраста

| | Доношенные | Недоношенные |
|---|-----------------|-----------------|
| Поражение ЦНС | 301 (100%) | 433 (100%) |
| Поражение дыхательной системы (ДС) | 189 (62,8±2,8%) | 307 (70,9±2,2%) |
| Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) | 116 (38,5±2,8%) | 171 (39,5±2,3%) |
| Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) | 113 (37,5±2,8%) | 167 (38,6±2,3%) |
| Поражение мочеполовой системы (МПС) | 92 (30,6±2,7%) | 134 (30,9±2,2%) |
| Поражение ЦНС+ДС | 189 (62,8±2,8%) | 307 (70,9±2,2%) |
| Поражение ЦНС+ЖКТ | 113 (37,5±2,8%) | 167 (38,6±2,3%) |
| Поражение ЦНС+ЖКТ+ДС | 70 (23,3±2,4%) | 115 (26,6±2,1%) |

| | | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|
| Поражение ЦНС+ЖКТ+ДС+ССС | 30 (10,0±1,7%) | 42 (9,7±2,4%) |
| Полиорганные нарушения | 100 (33,3±2,4%) | 157 (36,3±2,4%) |

Полиорганные нарушения (поражение 3 и более органов) чаще регистрировалась у 100 (33,3±2,4%) доношенных и у 157 (36,3±2,4%) недоношенных в группах с бактериальной и смешанной инфекциями.

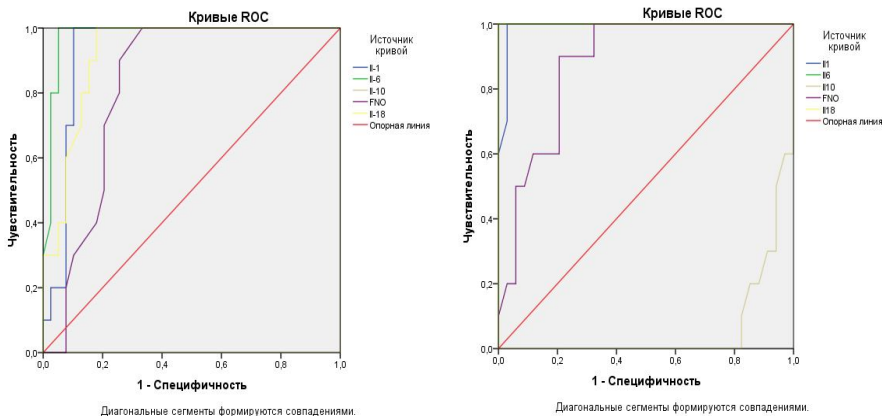
Таким образом, полиорганные нарушения чаще регистрировалась у новорожденных с бактериальной и смешанной инфекциями. Вместе с тем, структура клинических проявлений перинатальных инфекций характеризуется вовлечением 2 и 3-х и более систем организма с преимущественным поражением легких, печени, ЦНС, сердца и зависит от гестационного возраста детей, чаще преобладая у недоношенных детей.

Иммуногенетические аспекты перинатальных инфекций. 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, у недоношенных детей в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Относительно низкий уровень синтеза цитокинов у недоношенных по сравнению с доношенными связан, по-видимому, с онтогенетически, обусловленной незрелостью у них иммунного ответа.

При сочетанной ассоциации инфекций и неонатальном сепсисе у новорожденных отмечалось более выраженное смещение цитокинового статуса в сторону увеличения продукции провоспалительных цитокинов. Наивысшего уровня при инфекционно-воспалительном процессе достигли ИЛ-1 β , ИЛ-6. В развитии инфекций, специфичных для перинатального периода из значений ИЛ-1 β у доношенных $S = 0,928 \pm 0,038$ (95% ДИ: 0,854-1,000; $p < 0,001$), ИЛ-6 $S = 0,978 \pm 0,019$ (95% ДИ: 0,942-1,000; $p < 0,001$), ФНО- α $S = 0,823 \pm 0,058$ (95% ДИ: 0,710-0,936; $p = 0,002$); ИЛ-18 $S = 0,923 \pm 0,037$ (95% ДИ: 0,850-0,996; $p < 0,001$). Кривая ROC ИЛ-10 имеет Г образную форму (рис. 1).

Согласно значениям ИЛ-10 $S = 1,000 \pm 0,000$ (95% ДИ: 1,000-1,000; $p < 0,001$), отличается от других цитокинов снижением уровня по сравнению со здоровыми новорожденными. ИЛ-1 β 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; $p < 0,001$), 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. ИЛ-10 $S = 0,940 \pm 0,034$ (95% ДИ: 0,873-1,000; $p < 0,001$), снижается по сравнению со условно-здоровыми недоношенными.



а) Доношенные

б) Недоношенные

Рис.1. ROC кривые, отражающие уровень цитокинов у новорожденных с перинатальными инфекциями.

Оптимальной «точкой отсечения» для ИЛ-1 β у доношенных является величина 6,5 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Se) $89,7 \pm 42,9\%$, специфичность (Sp) $100,0 \pm 9,5\%$; для ИЛ-6 ≥ 4 пг/мл – Se = $94,6 \pm 9,5\%$, Sp = $90,0 \pm 9,5\%$, ИЛ-10 $\leq 2,7$ пг/мл Se = $100,0\%$, Sp = $100,0\%$; ИЛ-18 ≥ 290 пг/мл Se = $82,1 \pm 6,1\%$, Sp = $100,0\%$; TNF $\geq 2,0$ – Se = $74,4 \pm 7,0\%$, Sp = $90,0 \pm 9,5\%$. У недоношенных оптимальной «точкой отсечения» для ИЛ-1 β является величина 3,5 пг/мл, (Se) $97,1 \pm 2,9\%$, (Sp) $90,0 \pm 9,5\%$; при ИЛ-6 ≥ 4 – Se = $100,0\%$, Sp = $90,0 \pm 9,5\%$, ИЛ-10 $\leq 2,7$ пг/мл Se = $82,4 \pm 6,5\%$, Sp = $100,0\%$; при ИЛ-18 ≥ 150 пг/мл - Se = $87,2 \pm 5,4\%$, Sp = $100,0\%$, FНО- $\alpha \geq 2,0$ – Se = $79,4 \pm 6,4\%$, Sp = $60,0 \pm 15,5\%$.

Далее мы применили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of variance) и оценили вес фактора (ВФ) при ИЛ-1 $\beta > 3,5$ ВФ = $313,1\%$ (95% ДИ: $333,8-292,4$; $p < 0,05$), ИЛ-6 $> 4,0$ ВФ = $695,5\%$ (95% ДИ $753,2-637,7$; $p < 0,001$), ИЛ-10 $< 2,7$ ВФ = $106,1\%$ (95% ДИ: $106,6,2-105,5$; $p < 0,001$), FНО- $\alpha > 2$ ВФ = $15,1\%$ (95% ДИ:

6,8-23,3; $p < 0,01$), ИЛ-18 > 150 ВФ=762,7%(95%ДИ 701,5-823,9; $p < 0,001$).

Общий диагностический вес тест ИЛ-1 β составляет 91,8% (95,5%) и ИЛ-6 - 93,9%(97,7%) для доношенных и недоношенных 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 новорожденных с инфекциями с помощью корреляционного анализа р-Спирмена выявлены связи между поражением ЦНС, НСЕ, с экстрагенитальной патологией, гинекологическими заболеваниями, анемией беременных, малыми антропометрическими показателями и низкой оценкой по шкале Апгар.

Гиперпродукция провоспалительного ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 находилась в прямой корреляции средней силы с гипербилирубемией, лейкоцитозом, повышением С-реактивного белка и СОЭ средняя связь была выявлена между содержанием ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и анемией.

Выявленная прямая корреляционная связь между показателями сывороточной НСЕ с провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α) и обратная с противовоспалительным цитокином ИЛ-10, у новорожденных подтверждает тесную взаимосвязь нервной и иммунной систем. Продукция ИЛ-1 β находилась в прямой корреляции средней силы с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, с поражением желудочно-кишечного тракта, и слабой связи с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС и поражением сердечно-сосудистой системы.

Между ИЛ-6 и поражением четырех важных органов установилась прямая связь: средняя связь между поражением ЦНС, ЖКТ и слабая с дыхательной системой и с ССС. Выяснилась также, прямая средняя связь между ИЛ-18 и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, дыхательной системой, а слабая связь с ЖКТ. Продукция ИЛ-10 находилась в обратной связи с поражением как ЦНС, дыхательной системы, ЖКТ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при перинатальных инфекциях, ряд клинических и лабораторных признаков находятся в коррелятивной связи с параметрами иммунной системы. Так, повышение уровня НСЕ, цитокинов, особенно ИЛ-1 β , ИЛ-6 отражает взаимосвязь и взаимовлияние нервной и иммунной

систем, что дает возможность использовать их как предикторов неврологического исхода.

Изменение уровня цитокинов у новорожденных, с одной стороны подтверждают наличие инфекционно-воспалительного процесса, с другой — свидетельствует об активизации макрофагов и Т-клеточного иммунитета плода. Так у новорожденных (доношенных и недоношенных) с врожденными инфекциями выявлено наличие дисбаланса в цитокиновом профиле, и преобладание Th 1 компонента иммунного ответа. Это подтверждается повышением уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α) и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сравнении с показателями контрольной группы. Содержание провоспалительных цитокинов у доношенных превышает аналогичные показатели у недоношенных детей, что, по-видимому, связано с большей зрелостью систем организма доношенного ребенка и преобладанием количественного и качественного клеточного звена иммунной системы.

Проведенные исследования показали, что развитие патологического процесса при перинатальных инфекциях сопровождается значительным увеличением провоспалительных цитокинов в течение всего периода новорожденности. Повышение уровня провоспалительных цитокинов свидетельствует о максимальной интенсивности воспалительных процессов и ряда других патологий при перинатальных инфекциях. Снижение уровня противовоспалительных цитокинов у инфицированных новорожденных является подтверждением выраженности провоспалительной активности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и значительной несостоятельности противовоспалительного ответа при инфекционном процессе вирусной, бактериальной этиологии.

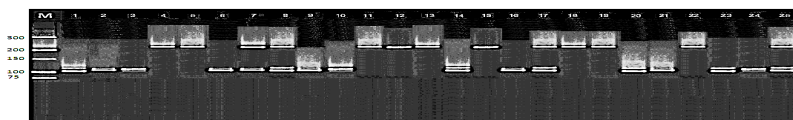
Выявленная направленность изменений цитокинового профиля в периоде новорожденности и их выраженность определяет влияние инфекций на становление и формирование иммунитета у новорожденных. Судя по ответной реакции новорожденных на внедрение инфекции наиболее уязвимыми в иммунологическом отношении при перинатальных инфекциях являются недоношенные дети в течение всего периода новорожденности. По-видимому, относительно более низкий уровень синтеза цитокинов является следствием менее совершенной иммунной системы, определяющий широкий спектр перинатальной патологии у новорожденных с врожденными инфекциями.

Полученная в ходе исследования диагностическая информативность провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, указывает необходимость использования их в качестве скринингового маркера в диагностике перинатальных инфекций у новорожденных детей.

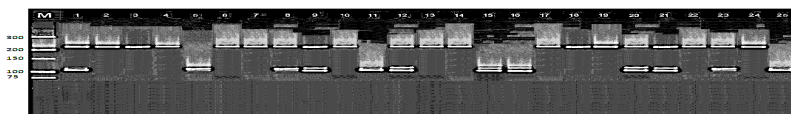
Для выяснения причинно-следственной связи перинатальных инфекций было проведено сравнительное изучение особенностей генотипа новорожденных. С этой целью мы использовали метод определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP).

У каждого ребенка брались образцы ДНК, в которых определялись однонуклеотидные замены SNP (single nucleotide polymorphism) в промоторных регионах генов интерлейкинов ИЛ-1 α в позициях -889 С/Т, +4845 G/Т, ИЛ-1 β в позициях -511 С/Т, -31С/Т, +3954 С/Т и ИЛ-1RA в позиции +2018 С/Т, ИЛ-6 в позициях -174 G/С, -572 G/С и 597 G/А, ИЛ-10 в позициях (-1082)G/А, (-819) Т/С, (-592), ИЛ-12 в позиции 1188 С/А, ИЛ-18 -656 С/Т, -137 G/С, +105 G/С, ФНО- α в пяти позициях -238 G/А, -308 G/А, -857 С/Т, -863 С/А, -244 G/Т у новорожденных с перинатальными инфекциями.

Использованные в анализе ферменты рестрикции разделяют ДНК на фрагменты, отсутствие сайта рестрикции является результатом однонуклеотидной замены в данном участке гена. На электрофореограмме отражены результаты сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей у здоровых и инфицированных новорожденных. Проведенная детекция в полиакриламидном геле, выявила различия в генотипах новорожденных. С высокой достоверностью показано, что именно точечные генные мутации являются одной из основных причин предрасположенности к тем или иным болезням, в данном случае к инфекционным (рис.2).



а) Контроль



б) Больные

Рис. 2. ИЛ-6 (-174).

Определение частоты аллелей и генотипов промоторного региона интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α выявило достоверно значимую разницу между здоровыми и инфицированными новорожденными связанную с однонуклеотидными заменами (табл. 3, 4).

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей и генотипов по локусу ИЛ-1 β , ИЛ-6 у новорожденных с перинатальными инфекциями

| Генотип | Контрольная группа (n=76) | Больные (n=50) |
|----------------------------|---------------------------|----------------|
| ИЛ-1 β (-511), n (%) | | |
| СС | 20 (26.3) | 29 (58) |
| СТ | 22 (29.0) | 11 (22) |
| ТТ | 34 (44.7) | 10 (20) |
| Частота аллелей (%) | | |
| С | 31 (40.8) | 34.5 (69) |
| Т | 45 (59.2) | 15.5 (31) |
| Равенство Харди-Вайнберга | 0.020* | 0.004** |
| ИЛ-6 (-174) G/C, n (%) | | |
| GG | 26 (34.2) | 27 (54) |
| GC | 14 (18.4) | 11 (22) |
| CC | 36 (47.4) | 12 (24) |
| Частота аллелей, % | | |
| G | 33 (43.4) | 32.5 (65) |
| C | 43 (56.6) | 17.5 (35) |
| Равенство Харди-Вайнберга | 0.00** | 0.001** |
| ИЛ-6 (-572) G/C, n (%) | | |
| GG | 37 (48.7) | 38 (76) |
| GC | 26 (34.2) | 12 (24) |
| CC | 13 (17.1) | 0 (0) |
| Частота аллелей, % | | |
| G | 50 (65.8) | 44 (88) |

| | | |
|---------------------------|-----------|--------|
| С | 26 (34.2) | 6 (12) |
| Равенство Харди-Вайнберга | 0.248 | 0.548 |

Прим.: статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Таблица 4

*Частота генотипа и аллелей локуса интерлейкинов 10, 18
у новорожденных с перинатальными инфекциями*

| Генотип | Контрольная группа (n=76) | Больные (n=50) |
|---------------------------|------------------------------|-------------------|
| ИЛ-10 (-819) T/C, n (%) | | |
| ТТ | 14 (18.4) | 0 (0.0) |
| ТС | 32 (42.1) | 16 (32.0) |
| СС | 30 (39.5) | 34 (68.0) |
| Частота аллелей, % | | |
| Т | 30 (39.5) | 8 (16.0) |
| С | 46 (60.5) | 42 (84.0) |
| Равенство Харди-Вайнберга | 0.730 | 0.175 |
| ИЛ-18 (-656) T/G, n (%) | | |
| ТТ | 23 (30.3) | 1 (2) |
| ТG | 34 (44.7) | 29 (58) |
| GG | 19 (25) | 20 (40) |
| Частота аллелей, % | | |
| Т | 40 (52.6) | 15.5 (31) |
| G | 36 (47.4) | 34.5 (69) |
| Равенство Харди-Вайнберга | 0.770 | 0.016* |
| ИЛ-18 (-137) G/C, n (%) | | |
| GG | 53 (69.7) | 26 (52) |
| GC | 15 (19.8) | 13 (26) |
| CC | 8 (10.5) | 11 (22) |
| Частота аллелей, % | | |
| G | 60.5 (79.6) | 32.5 (65) |
| С | 15.5 (20.4) | 17.5 (35) |
| Равенство Харди-Вайнберга | 0.041* | 0.008** |

Прим.: статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Аллельные варианты генов в позициях ИЛ-1 β (-511)С/Т, ИЛ-6(-174) G/С и (-572) G/С, ИЛ-10 (-819)Т/С и (-592)С/С, ИЛ-18 (-656) Т/Г и (-137) G/С имеют значимую ассоциацию с инфекционными заболеваниями. Повышенный риск развития внутриутробных инфекций формируют генотипы СС ИЛ-1 β (-511), GG ИЛ-6(-174), GG ИЛ-6(-572), СС ИЛ-10(-819), GG ИЛ-18(-656), СС ИЛ-18(-137).

Для оценки значимости полиморфизма генов в диагностике перинатальных инфекций использован дисперсионный метод Снедекора с вычислением 95% нижней и верхней границ. Наиболее значимое влияние генетического полиморфизма на развитие перинатальных инфекций выявлено у генотипа СС ИЛ-1 β (-511) СВФ=8,3 (95% ДИ:11,2-5,4; $p < 0,001$), GG ИЛ-6 (-572) СВФ=6,6 (95% ДИ:9,6-3,7; $p < 0,001$), СС ИЛ-10 (-819) СВФ=6,7 (95% ДИ:9,6-3,7; $p < 0,001$), затем GG ИЛ-6 (-174) СВФ=4,7 (95% ДИ:7,7-1,7; $p < 0,001$), GG ИЛ-18 (-656) СВФ=2,7 (95% ДИ:5,8-0; $p < 0,001$). (Рис.3).

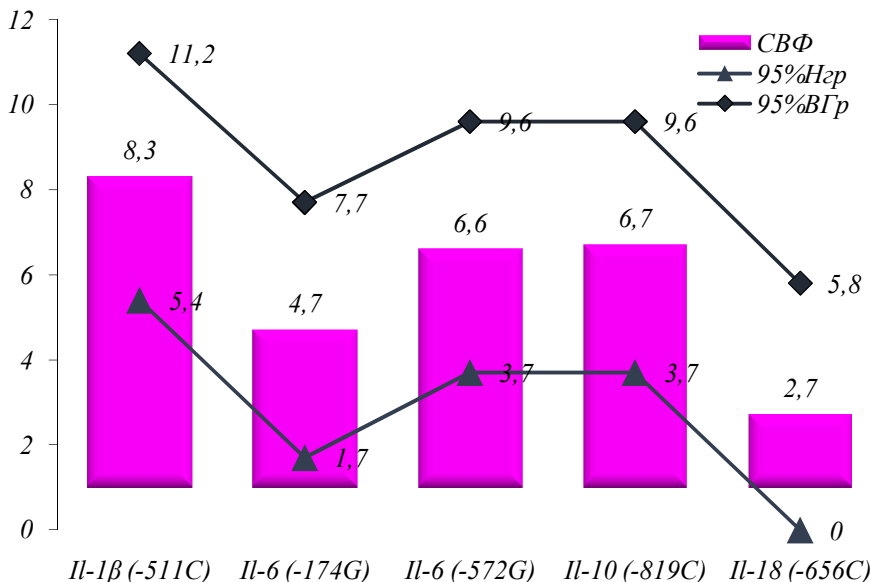


Рис.3. Сила влияния факторов генотипов на реализацию перинатальных инфекций по Снедекору (ANOVA-test).

При сравнительном анализе частот гаплотипов и гаплогенотипов, возникших в результате одиночных нуклеотидных замен, выявлены носители «благоприятных аллелей» и групп риска в популяциях здоровых и инфицированных новорожденных. В группу риска входят гаплотипы GGG ИЛ-6, ACC ИЛ-10, AGG, CGC ИЛ-18, а носителями «благоприятных» аллелей являются GCC ИЛ-6, АТА ИЛ-10, АТG, СТG ИЛ-18. Выявление ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов с перинатальными инфекциями может быть эффективным методом в ранней диагностике, профилактике и лечении перинатальных инфекций у новорожденных детей.

Исследования полиморфизма генов интерлейкинов у здоровых и больных новорожденных, начатые нами впервые в условиях Азербайджана и дальнейшая разработка этой проблемы в ближайшем будущем может внести значительный вклад в изучение наследственных основ подверженности к перинатальным инфекциям и оценке защитных функций организма, а также способствовать лучшему пониманию патогенеза инфекционных заболеваний. Основываясь на результатах проведенных исследований, следует отметить, что полиморфизм генов цитокинов является одним из важных компонентов генетического контроля над процессами индивидуальной резистентности и подверженности детей к инфекционным заболеваниям.

Молекулярно-генетическая диагностика позволяет врачу заглянуть в индивидуальную программу ребенка, выявить причину предрасположенности к вирусной и бактериальной инфекции. Таким образом, осуществляется диагностика заболеваний на досимптомном уровне развития, что позволяет провести адекватную профилактику заболевания. Ещё одним важным преимуществом генодиагностики является её выполнение всего 1 раз в жизни. Результаты не изменяются в течении жизни и не зависят от физиологического состояния организма.

Известно, что в патогенезе внутриутробных инфекций задействованы клинические, физиологические, иммунологические и генетические механизмы. В связи с этим очевидной стала целесообразность выделения признаков ВУИ, установление которых позволило бы прогнозировать развитие ВУИ и эффективность лечения. Одним из оригинальных решений указанной задачи явилось применение кластерного анализа для разграничения клинических признаков перинатальных инфекций. Кластерный анализ основан на многофакторном математическом анализе с количественным определе-

нием сходства показателей отдельных индивидуумов в конкретной популяции и группированием этих лиц в кластеры по принципу наиболее тесного сходства внутри группы и существенных различий между группами.

Для кластерного анализа популяции использовано 27 параметров: пол ребенка, паритет беременности, аборт, выкидыш в анамнезе, смерть в антенатальном периоде, гинекологический анамнез, анемия, гестоз, экстрагенитальная патология, угроза выкидыша, смерть ребенка, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, общий билирубин, поражение ЦНС, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сердечно-сосудистой системы, полиорганная недостаточность, гипоксически-ишемическое, гипоксически-гемморагическое, инфекционное поражение ЦНС, они вносили наибольший вклад в разделение новорожденных на группы, поскольку имели уровень достоверности ниже 0,05. Из перечисленных параметров 10 относились к материнским, 17- к характеристикам новорожденных.

Кластерный анализ с оценкой исследуемых параметров (27- у доношенных и 31 – у недоношенных) позволил идентифицировать анамнестические и клинические особенности течения заболевания, и разделил всех наблюдаемых новорожденных на 2 кластера. К кластеру 1 относились новорожденные от матерей с менее отягощенным анамнезом и клиническими и лабораторными параметрами, во 2 кластер входили дети с более отягощенным анамнезом матери и неблагоприятным течением инфекционного процесса.

Обследуемые новорожденные включены в отдельные кластеры в зависимости от этиологии заболевания. Из 301 инфицированных новорожденных со сроком гестации 38-41 недель 135(44,9±2,9%) новорожденных относились к кластеру 1 и 166(55,1±2,9%) к кластеру 2. Из 177 новорожденных с ЦМВИ к кластеру 1 относились 90 (50,8±3,8%), к кластеру 2- 87 (49,2±3,8%) новорожденных, из 97 новорожденных со смешанной инфекцией к кластеру 1 относились 34 (35,1±4,8%), к кластеру 2- 63(64,9±4,8%) новорожденных, из 27 новорожденных с бактериальной инфекцией к кластеру 1 относились 11(40,7±9,5%), к кластеру 2-16 (59,3±9,5%) новорожденных. Контрольную группу составили 50 здоровых доношенных из них все 50 (100%) относятся кластеру 1.

Согласно многофакторному дисперсионному анализу, доношенные со смешанной $64,9 \pm 4,8\%$ и бактериальной $59,3 \pm 9,5\%$ инфекциями относились ко 2 кластеру, что свидетельствовало о тяжести и генерализации инфекционного процесса. Недоношенных, относящихся ко 2 кластеру было больше, чем доношенных с преобладанием их в группах с моно (ЦМВИ) $69,1 \pm 3,1\%$ и микст-инфекциями ($63,6 \pm 4,5\%$).

Результаты проведенных исследований позволили получить принципиально новые данные о механизмах развития перинатальной инфекции у новорожденных и явились основой для разработки «Алгоритма ранней диагностики и прогнозирования» (рис. 4).

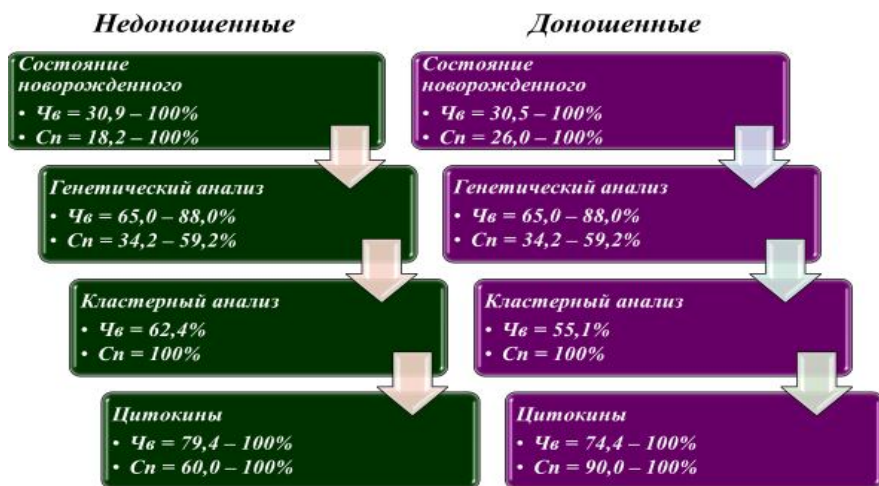


Рис.4. Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования перинатальных инфекций у новорожденных детей.

Зачастую для постановки достаточно верного диагноза приходится использовать целый ряд лабораторных тестов параллельно или последовательно. Однако использованные для оценки состояния новорожденных методы лабораторного анализа могут варьировать в широких пределах, проявляя различную чувствительность и специфичность. Неуверенность в надежности используемых лабораторных тестов усугубляет решение основной задачи - раннюю диагностику и прогнозирования ожидаемых ре-

зультатов. отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов лабораторных тестов варьирует в широком диапазоне, что может снижать информативность теста и диктует проведение следующей ступени исследований. 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 использовании их в качестве маркеров при перинатальных инфекциях.

Нами проводилось сравнительное изучение клинических и иммунологических показателей у новорожденных (70) с перинатальными инфекциями с учетом схемы применявшейся терапии. При поступлении в стационар всем больным назначалась комплексная, симптоматическая терапии (инфузионная, антибактериальная, нейротропная, витаминотерапия). Развитие генерализованных форм заболевания, тяжелое клиническое течение внутриутробных инфекций в сочетании с выраженными изменениями в иммунном статусе больных детей дали основание для включения в комплекс терапии иммунных препаратов. Эффективность терапии изучалась путем сравнительного анализа клинико-иммунологических показателей.

В нашем исследовании с целью оценки сравнительной эффективности традиционной антибактериальной терапии и ее комбинации с иммуномодулирующими средствами различного механизма действия у новорожденных, применялось средство заместительного действия – иммунел (иммуноглобулин для внутривенного введения) и фармакологический иммунокорректор индукторного действия ликолипид, по схемам, рекомендованным для новорожденных детей.

Наиболее эффективным в нашем исследовании оказалось сочетание иммунеля и ликолипида с общепринятой терапией. У этой группы новорожденных отмечена нормализация исследуемых показателей клеточного и гуморального иммунитета, уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, улучшение клинического состояния больных по сравнению с новорожденными, получившими базисную терапию и с новорожденными, получавшими базисную терапию и иммунел.

Таким образом, полученные результаты обосновывают необходимость включения средств фармакологической иммунокоррекции в комплексную терапию инфекционной патологии новорожденных в связи с низким уровнем функциональной активности и резерва иммунной системы у детей этой группы. При этом более целесообразно назначение препаратов заместительного действия (иммунел) в сочетании с препаратами индукторного действия (ликопид), позволяющих корректировать имеющуюся иммунную недостаточность и более существенно повысить эффективность и сократить продолжительность лечения по сравнению с традиционной терапией.

ВЫВОДЫ

1. К прогностически значимым факторам риска реализации перинатальных инфекций у новорожденных относятся высокий процент экстрагенитальной патологии ($57,0 \pm 2,9\%$; $58,4 \pm 2,4\%$), отягощенный гинекологический анамнез ($41,5 \pm 2,8\%$; $47,3 \pm 2,4\%$), угроза прерывания беременности ($18,3 \pm 2,2\%$; $24,0 \pm 2,1\%$), выкидыши, аборт, смерть ребенка в анамнезе ($8,6 \pm 1,6\%$; $19,6 \pm 1,9\%$), гестоз второй половины ($16,9 \pm 2,2\%$; $34,9 \pm 2,3\%$), анемии ($71,8 \pm 2,6\%$; $69,5 \pm 2,2\%$) у матерей доношенных и недоношенных детей соответственно, а также асфиксия при рождении, малый гестационный возраст и низкие антропометрические показатели.

2. В структуре полисистемных поражений при перинатальных инфекциях, преобладает поражение ЦНС – 100%, поражение дыхательной системы составило $62,8 \pm 2,8\%$ и $70,9 \pm 2,2\%$, сердечно-сосудистой – $39,5 \pm 2,3\%$ и $38,5 \pm 2,8\%$, пищеварительной $37,5 \pm 2,8\%$ и $38,6 \pm 2,3\%$, мочевыделительной системы $30,6 \pm 2,7\%$ и $30,9 \pm 2,2\%$ доношенных и недоношенных детей), частота встречаемости дисфункций, зависит от гестационного возраста детей. Полиорганная недостаточность (поражение 3 и более органов) чаще регистрировалась у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями.

3. Гемодинамические нарушения гипоксического, геморрагического и инфекционного характера с повышением в сыворотке крови НСЕ чаще регистрируются у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями. Высокий общий диагностический вес теста (DK) НСЕ $95,9 \pm 2,8\%$ у доношенных и $86,4 \pm 5,2\%$ у недоношенных позволяет эффективно оценить степень тяжести поражения центральной нервной системы.

4. Изменения иммунологической реактивности у новорожденных с перинатальными инфекциями различной этиологии проявляется в нарушении цитокинового статуса, 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) и понижении противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 3,1 и 1,7 раза ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе у доношенных и недоношенных детей соответственно. Относительно низкий уровень синтеза цитокинов у недоношенных, по-видимому, связан с онтогенетически обусловленной незрелостью иммунного ответа.

5. При сочетанной ассоциации инфекций и неонатальном сепсисе у новорожденных более выраженное увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6 при общем диагностическом весе теста 95,5% и 97,7% соответственно, свидетельствует об их хорошей диагностической эффективности и, следовательно, возможности использования их в качестве скринингового маркера в диагностике и прогнозе перинатальных инфекций у новорожденных детей.

6. Определение частоты аллелей генов и генотипов промоторного региона интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α выявило достоверно значимую разницу между здоровыми и инфицированными новорожденными, связанную с однонуклеотидными заменами. Аллельные варианты генов в позициях ИЛ-1 β (-511)С/Т, ИЛ-6(-174) G/С и (-572) G/С, ИЛ-10 (-819) G/А и (-592)С/С, ИЛ-18 (-656) Т/Г и (-137)G/С имеют значимую ассоциацию с инфекционными заболеваниями. Генотипы СС ИЛ-1 β (-511),GG ИЛ-6(-174), GG ИЛ-6(-572), СС ИЛ-10(-819), GG ИЛ-18(-656), СС ИЛ-18(-137) формируют повышенный риск развития внутриутробных инфекций и могут быть использованы в качестве предикторов неонатальных инфекций.

7. При сравнительном анализе частот гаплотипов и гаплогенотипов, выявлены носители «благоприятных аллелей» и групп риска в популяциях здоровых и инфицированных новорожденных. В группу риска входят гаплотипы GGG ИЛ-6, ACC ИЛ-10, AGG, CGC ИЛ-18, а носителями «благоприятных» аллелей являются GCC ИЛ-6, АТА ИЛ-10, АТG, СТG ИЛ-18. Таким образом, выявлены гаплотипы более устойчивые к действию инфекционного геноза.

8. Установлено прогностическое значение корреляционного анализа на основе комплекса иммунопатологических взаимодействий у новорожденных с перинатальными инфекциями. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 ФНО- α находилась в прямой корреляции с гипербилирубемией, повышенным

уровнем С-реактивного белка, с лейкоцитозом, СОЭ, сывороточной НСЕ, с поражением ЦНС, ЖКТ, дыхательной системой, ССС, обратная связь с анемией. Противовоспалительный цитокин (ИЛ-10) отрицательно коррелировал с ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-18, а также с поражением ЦНС, дыхательной системы, ЖКТ. 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.

9. Кластерный анализ по анамнестическим, клиническо-лабораторным параметрам выявил относительно благоприятный кластер 1 и неблагоприятный кластер 2. Доношенные со смешанной 64,9 \pm 4,8% и бактериальной 59,3 \pm 9,5% инфекциями относились ко 2 кластеру, что свидетельствовало о тяжести и генерализации инфекционного процесса. Недоношенных, относящихся ко 2 кластеру было больше, чем доношенных с преобладанием их в группах с моно (ЦМВИ) 69,1 \pm 3,1% и микст-инфекциями (63,6 \pm 4,5%).

10. Включение в комплексную терапию у новорожденных с перинатальными инфекциями иммунозаместительного препарата (иммунел) в сочетании с препаратом индукторного действия (ликопид), позволяет корректировать имеющуюся иммунную недостаточность и существенно повысить эффективность и сократить продолжительность лечения по сравнению с традиционной терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики перинатальной инфекции у новорожденных с отягощенным антенатальным и перинатальным фоном (соматические, воспалительные гинекологические заболевания у матери, самопроизвольные выкидыши, фетоплацентарная недостаточность, смерть ребенка в анамнезе, гестоз второй половины, анемии, низкая оценка по шкале Апгар, низкие массо-ростовые показатели), клинической симптоматикой, характеризующейся полиорганностью поражения, перинатальным гипоксическим поражением ЦНС, рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов, вырабатываемых в ответ на различные антигенные детерминанты возбудителя (вирусы, бактерии) иммуноферментным методом и молекулярно-генетическая диагностика.

2. Для диагностики церебральных повреждений при внутриутробных инфекциях у новорожденных целесообразно использовать

комплексный подход, включающий клинические, доплерографические исследования с использованием НСЕ как предиктора неврологического исхода.

3. Рекомендована оценка цитокинового статуса по уровню провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β ИЛ-6, ИЛ-18 ФНО- α) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) в сыворотке крови как дополнительного и необходимого критерия в диагностике врожденных инфекций различной этиологии у новорожденных детей.

4. С целью оценки роли генетических факторов в предрасположенности к инфекционным заболеваниям и определения групп повышенного риска рекомендуется изучать полиморфизмы промоторных регионов генов интерлейкинов с применением современной технологии молекулярно-генетического анализа и использовать их в качестве предиктора диагностики перинатальных инфекций у новорожденных.

5. С целью эффективной терапии и благоприятного прогноза инфекций, специфичных для перинатального периода, рекомендуется использовать комплексный метод лечения, включающий: иммуно-венин - в дозе 3-4 мл на 1 кг массы через день от 3 до 5 вливаний, липоид - дозе 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Comparative characteristic of nervous system on newborns with vario intrauterine infections / Abstract book Eight Turkish World congress of pediatrics. Nakhchivan, 2008, p.12-13 (coaut.: Mammadbeyli A.K.).

2. Intrauterin enfeksiyonları olan yenidoğanlarda kranial ultrasonografi bulguları // Çocuk Sağlığı və Hastalıkları Dergisi, Ankara, Biosis, 2009, p.69-63 (coaut.: Guliyev N.J., Mammadbeyli A.K.).

3. Клинико-эхографические признаки поражений центральной нервной системы новорожденных с внутриутробными инфекциями различной этиологии // Georgian Medical news, 2009, №3, с.75-81 (соавт.: Мамедбейли А.К.).

4. Сравнительная характеристика поражений центральной нервной системы у новорожденных с внутриутробными инфекциями различной этиологии / Материалы II Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» Вопросы практической педиатрии. Научно-практический журнал Федерации педиатров стран СНГ, 2010, т.5, №3, с.95-96 (соавт.: Мамедбейли А.К.).

5. Особенности иммунного статуса у новорожденных с внутриутробными инфекциями / III Azərbaycan Nevroloqlar konfransının toplusu, Bakı 2010, с.5-6 (соавт.: Мамедбейли А.К.).

6. Особенности нейросонографии у недоношенных новорожденных с внутриутробной инфекцией ДНК-вирусной этиологии // Sağlamlıq, 2010, №7, с.98-103 (соавт.: Гурбанова Г.М.).

7. Особенности неврологического статуса у недоношенных новорожденных с внутриутробной инфекцией группы герпес / IV Azərbaycan Nevroloqlar konfransının toplusu, Baku 2010, с.135-136 (соавт.: Гулиев Н.Д., Гурбанова Г.М.).

8. Features of the immune status of newborns with intrauterine infections/ Union of National Societies of Turkish Republics. The tenth Turkish world congress of pediatrics. September 16-17, 2010 Astana, Kazakhstan, p.288-289. (coaut.: Guliyev N.J.).

9. Bətdaxili infeksiyası olan yenidoğulan uşaqlarda mərkəzi sinir sisteminin perinatal zədələnməsi. Metodik tövsiyə. Bakı 2011, 40s. (həmmüəli.: Quliyev N.C., Məmmədbəyli A.K.).

10. Yenidoğulanlar arasında rast gələn xəstəliklərin müqaisəli xarakteristikası (2008-2010-ci illər) // Sağlamlıq 2011, s.72-77 (həmmüəli.: Quliyev N.C., Əfəndiyeva M.Z.).

11. The echographic characteristics of cerebral lesions at prematurely born newborns with intrauterine virus infection. /Abstracts of XI congress of pediatricians of Eurasian countries. Dushanbe в журнале Педиатрия и детская хирургия Таджикистана №3, 2011, p.33 (coaut.: Qurbanova Q.M.).

12. İntrauterin viral enfeksiyon bulunan prematüre bebeklerde cranial ultrasonografi bulguları // Çocuk Sağlığı ve hastalıkları dergesi Ankara, Biosis, 2011, cilt 54, sayı 3, p.154-157 (həmmüəli.:Şirəliyeva R.K., Qurbanova Q.M.).

13. Внутриутробные инфекции как фактор риска развития ДЦП. /Научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» сборник тезисов, Москва, 17-18 ноября 2011 г, с.44. (со авт.: Гулиев Н.Д., Мамедбейли А.К., Рзаев Р.Н.).

14. Respiratory impairment in prematurely Newborns with intrauterine virus infection. Annual Congress of Iranian Society of Pediatrics XII Eurasian Pediatric Congress, “ Iranian Turkish Meeting 26-29 Apri 2012, p.40-41 (coaut.: Rustamova K.B.).

15. Влияние герпесвирусных инфекций на состояние центральной нервной системы у недоношенных детей. Репродуктивное здоровье /

Тезисы съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь 5(23)2012, с.502-504 (соавт.: Гурбанова Г.М.).

16. Клинико-эхографические особенности поражения гепато-билиарной системы у новорожденных с внутриутробными инфекциями // Sağlamlıq 2012, №5, с.111-116.

17. Особенности иммунного статуса у новорожденных детей различного возраста с внутриутробной инфекцией Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», с.276. (соавт.: Мамедбейли А.К.).

18. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей при внутриутробных инфекциях. Prof.H.A. Sultanovun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı 2012, с.130 (соавт.: Гурбанова Г.М.).

19. Особенности перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями. // Фундаментальные исследования, Пенза, №10, 2012, с.360-367(соавт.: Ширалиева Р.К., Гурбанова Г.М.).

20. Bətdaxili infeksiyaların klinikası, diaqnostikası, profilaktikası və müalicəsi. Metodik vəsait. Bakı 2012, 58 с. (həmmüə.:Quliyev N.C., Poluxova A.Ə.).

21. Vaxtıdanqabaq doğulanlarda bətdaxili herpes virus infeksiyaları zamanı baş beynin perinatal zədələnmələri. Metodik tövsiyə, Bakı2013, 23 s.(həmmüə.:Quliyev N.C., Poluxova A.Ə., Qurbanova G.M.).

22. Клинический полиморфизм поражения центральной нервной системы у новорожденных с врожденной герпесвирусной инфекцией различного гестационного возраста// Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı №1, 2013, с.48-58(соавт.: Мамедбейли А.К., Гурбанова Г.М.).

23. Müxtəlif patologiyaların yaranmasında, gedişində və proqnozlaşdırılmasında sitokinlərin öyrənilməsinin əhəmiyyəti// Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı №1, 2013, с.169-179 (həmmüə.: Quliyev N.C., Poluxova A.Ə.).

24. Гематологические изменения у новорожденных с внутриутробными инфекциями. Ə.e.x., t.e.d., prof. Z.T.Quliyevanın 90 illik yubeliyənə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları, 2013, с.165-167 (соавт.:Гулиев Н.Д.).

25. Прогностическое значение уровня β_2 -микроглобулина у новорожденных с перинатальными инфекциями. ə.e.x., t.e.d., akad. R.Rəhimovun 90 illik yubeliyənə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları, 2013, с.85-86 (соавт.: Рустамова К.Б.).

26. Значение нейронспецифической енолазы в оценке состояния ЦНС у новорожденных с перинатальной инфекции //Sağlamliq jurnalı, 2013, №4, 118-122 (соавт.: Мустафаева Н.М.).

27. Клинико-эхографическая характеристика состояния органов мочевыводящей системы у новорожденных // Azərbaýcan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, 2013, №2, с.71-77 (соавт.:Ализаде С.Э.).

28. Yenidoğulanlarda perinatal infeksiyalar zamanı sitokin statusunun xüsusiyyətləri// Azərbaýcan Tibb jurnalı, 2013, №4, с.79-84.

29. Yenidoğulanlarda bətdaxili infeksiyalar zamanı sitokin interleykin-6 (İL-6) geninin promotorunun polimorfizmi ilə əlaqənin öyrənilməsi // Onkologiya və həmmərz elmlər jurnalı, 2013, №2, с.90-95 (həmmüə.: Quliyev N.C.).

30. Congenital hepatitis infants with intrauterine infections. /XIII Beynəlxalq Avrasiya Cərrahiyyə və Qastroenterologiya Konqresinin materiallarında, Bakı 2013, с.160.

31. Состояние почек у новорожденных с перинатальными инфекциями/ Сборник тезисов Конгресса педиатров Тюрского мира и стран Евразии «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии» 26-28 июня 2013 год Чолпон-Ата, Кыргызская Республика, с.113.

32. Yenidoğulanlarda perinatal infeksiya zamanı TNF- α geninin polimorf allel variantlarının geninin məhsuluna təsiri // Azərbaýcan perinatologiya və pediatriya jurnalı, 2014, №2, s.11-20(həmmüə.:Quliyev N.C.).

33. Лучевая диагностика некротического энтероколита у новорожденных с перинатальными инфекциями // Cərrahiyyə jurnalı, 2014, №3 (39), с.16-20(соавт.: Рзаева А.А., Ализаде С.Э., Ханалиева Н.Ф.).

34. Yenidoğulan körpələrdə interleykin-1 geninin polimorfizminin perinatal infeksiyalarla əlaqəsinin öyrənilməsi // AMEA xəbərləri,2014, s.115-122.

35. Perinatal infeksiyalar zamanı yenidoğulan uşaqlarda interleykin-12 geninin allel polimorfizmi // Azərbaýcan təbabətinin müasir nailiyyətləri. №3, 2014, с.98-103.

36. Association of İnterleukin 1 and İnterleukin-6 genes polymorphisms with congenital cytomegalovirus// World applied sciences journal 30(10), 2014, p.1243-1249 (coaut.: Shams S.) İDOSİ (Pakistan) Scopus и Web of Science.

37. Клинико-иммунологические особенности некротического энтероколита у новорожденных с перинатальными инфекциями // Педиатрия и детская хирургия, Казахстан, Алма-Ата №3, 2014, с.71-74 (соавт.: Рзаева А.А.).

38. Исследование полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у новорожденных с перинатальными инфекциями. / Современные тенденции в образовании и науке в сборнике научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции часть 13, Тамбов 28 ноября 2014 год, с.41-43. (соавт.: Гусейнова Н.Г.).

39. İnterleykin-12 genin polimorfizmin perinatal infeksiyalarına inkişafına təsiri/ V.Axundov adına Milli Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutunun “XXI əsrdə tibbi profilaktikanın aktual problemləri, nailiyyətləri və prinsipləri” mövzusunda keçirilən respublika elmi konfransının materialları. Bakı 2014, c.139-140.

40. Роль полиморфизма гена интерлейкина 10 в развитии перинатальной инфекции у новорожденных детей //Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 3, 2014, с.196-203.

41. Нейроспецифическая енолаза как маркер поражения центральной нервной системы у новорожденных с перинатальными инфекциями /Tibb elmləri doktoru Əzəm Təyyar oğlu Ağayevin anadan olmasının 70 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları III cild Bakı 2014, с.254-256.

42. Исследование генов цитокинов как предикторов врожденных инфекций /The Fourth International Conference on Biology and Medical Sciences Austria, Vienna 13 January 2014, с.109-112.

43. İmmunogenotypic features in newborns with intrauterine infections. /2nd İnternational Scientific Conference “Theoretical and Applied Sciences in the USA, February 5, 2015, p.74-76. (coaut.: Mamedova A.A., Huseynova N.G.).

44. Perinatal infeksiyalar zamanı yenidə doğulan uşaqlarda interleykin-18 geninin allel polimorfizmi. // Sağlamlıq 2015, №1, с.123-131.

45. Особенности ультразвукового исследования органов гепатобилиарной системы и селезенки у новорожденных с внутриутробной инфекцией. // Научный альманах 2015, №6, (8), с.129-135.

46. Роль аллельного полиморфизма генов интерлейкина-6 и интерлейкина-18 в развитии перинатальных инфекций у новорожденных // Российский иммунологический журнал том 9(18), № 2, 2015, с.209-216. PubMed.

47. Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями. //Российский вестник педиатрии и перинатологии, № 6, 2015., с.42-48 (соавт.: Гулиев Н.Д.). Scopus.

48. Последствия внутриутробной инфекции у детей раннего возраста // *Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı*, Vol. 1, № 4, 2015, с.65-75 (соавт.:Мамедова А.А.).

49. Значение нейрои иммунологических показателей у новорожденных с перинатальными инфекциями // *Milli Nevrologiya jurnalı*, 2016, №1 (9), с.84-89 (соавт.:Мамедбейли А.К.).

50. Иммуногенетический статус у новорожденных с перинатальными инфекциями. / *İmmunologiya və allergologiyada innovasiya texnologiyası» Ümumdünya konqresi*, Москва, 17-19 ноября, 2015, с.398 (соавт.:Мехтиева С.А.).

51. Эффективность иммунокорректирующей терапии у новорожденных с перинатальными инфекциями // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı*, 2016, №1, с.182-188.

52. Нарушение цитокинового профиля у новорожденных с перинатальными инфекциями различного гестационного возраста. // *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences (Cosperticus)*1-2, 2016, с.37-39(соавт.: Полухова А.А, Мамедова А.А.).

53. Комплексное лечение новорожденных с перинатальными инфекциями. /Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции «Наука и образование в жизни современного общества» (Тамбов 31 03 2016), с.89-95(соавт.: Полухова А.А, Мамедова А.А.).

54. Нейрои иммунологические показатели у новорожденных с сепсисом /VIII Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» 22-23 сентября 2016 года, Бишкек, Кыргызская Республика, с.64-65(соавт.: Полухова А.А.).

55. Прогностическое значение определения цитокинового статуса у новорожденных с неонатальными инфекциями // *Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı*, 2016, cild 2, №2, с.89-99.

56. Клинико-иммуногенетические особенности новорожденных с перинатальными инфекциями // *Казанский медицинский журнал* 3, 2017, с.362-369(соавт.: Гулиев Н.Д.). PubMed.

57. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов цитокинов при неонатальных инфекциях // *Педиатрия и детская хирургия* 1, 2017, Казахстан, с.15-20.

58. Role of single nucleotide polymorphisms of the interleukin genes in the development of perinatal infections among newborns *Interciencia Journal* (ISSN:0378-1844) Thomson Reuters (Impact Factor: 0.28) 2017 (соавт.: Quliyev N.J., Qurbanova G.M.).

59. Факторы риска развития и клинико-иммунологические аспекты перинатальных инфекций у недоношенных детей // *Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı*, cild 2, №1, 2017, с.17-26.

60. Нейроиммунологические нарушения у недоношенных детей с перинатальными инфекциями // *Педиатрическая фармакология*, 2018, том 15, №1, с.95-101 (соавт.: Гурбанова Г.М.).

61. Применение кластерного анализа для определения причин развития перинатальных инфекций у новорожденных детей // *Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı*, cild 2, №2, 2017, с.27-36 (соавт.: Гафаров И.А.).

62. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция (клинический случай). *Görkəmli oftalmoloq-alim, akademik Zərifə xanım Əliyevanın anadan olmasının 95 illiyinə həsr olunan "Səhiyyədə müasir nailiyyətlər" mövzusunda konfransın materialları*, с.200-204. (соавт. Гусейнова Г.И.).

63. Поражение органов дыхания у новорожденных с перинатальными инфекциями // *Евразийский Союз Учёных*, 2018, №4(49), с.57-61 (соавт.: Мурсалова З.Ш.).

64. Прогностическое значение корреляционного анализа иммунопатологических изменений при поражениях центральной нервной системе у новорожденных с перинатальными инфекциями // *Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı*, cild 4, №1, 2018, с.21-27.

65. Полиорганные нарушения у новорожденных детей с перинатальными инфекциями / *Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» 20-22 сентября 2018 год Пенза, Российская Федерация.*

66. Клинико-иммунологические критерии реализации перинатальных инфекций у новорожденных детей // *Педиатрия журнал имени Г.Н.Сперанского* 2018, том 97, №5. Scopus, Web of Science Thomson Reuters (Impact Factor: 0.828).

NAİLƏ CƏLİL qızı RƏHİMOVA

YENİDOĞULANLARDA PERİNATAL İNFEKSİYALARIN KLİNİK-İMMUNPATOGENETİK ASPEKTLƏRİ, PROQNOZLAŞDIRILMASI VƏ MÜALİCƏSİ

XÜLASƏ

İşin məqsədi klinik-anamnestik, nevroloji və immungenetik məlumatların kompleks analizi əsasında müxtəlif hestasiya yaşında olan 734 yenidoğulanlarda perinatal infeksiyaların erkən diaqnostikası, proqnozlaşdırılması, müalicə və profilaktikasını işləyib hazırlamaq və optimallaşdırmaqdan ibarət olmuşdur.

Yenidoğulanlarda perinatal infeksiyaların inkişafının proqnostik əhəmiyyətə malik risk faktorlarına ekstragenital patologiyalar ($57,0 \pm 2,9\%$; $58,4 \pm 2,4\%$), ağırlaşmış ginekoloji anamnez ($41,5 \pm 2,8\%$; $47,3 \pm 2,4\%$), düşük təhlükəsi ($18,3 \pm 2,2\%$; $24,0 \pm 2,1\%$), anamnezdə uşaq ölümü ($8,6 \pm 1,6\%$; $19,6 \pm 1,9\%$), hamiləliyin ikinci yarısında hestoz ($16,9 \pm 2,2\%$; $34,9 \pm 2,3\%$), vaxtında və vaxtıdan əvvəl doğulan uşaqların analarında anemiya ($71,8 \pm 2,6\%$; $69,5 \pm 2,2\%$), həmçinin doğuş zamanı asfiksiya, kiçik hestasiya yaşı, aşağı antropometrik göstəricilər aid olmuşdur.

Perinatal infeksiyalar zamanı müxtəlif hestasiya yaşlı vaxtında və vaxtıdan əvvəl doğulan uşaqlarda poliorqan zədələnmələrinin strukturunda mərkəzi sinir sistemi zədələnmələri 100% izlənilməklə, üstünlük təşkil edir, tənəffüs sisteminin zədələnmələri $62,8 \pm 2,8\%$ və $70,9 \pm 2,2\%$, ürək-damar sisteminin – $39,5 \pm 2,3\%$ və $38,5 \pm 2,8\%$, həzm sisteminin – $37,5 \pm 2,8\%$ və $38,6 \pm 2,3\%$, sidikxıracı sistemin – $30,6 \pm 2,7\%$ və $30,9 \pm 2,2\%$ təşkil edir, disfunksiyların rast gəlmə tezliyi isə uşaqların hestasiya yaşından asılıdır. Poliorqan 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 zərdabında neyronspsifik enolazanın (NSE) artması ilə daha çox qarışıq və bakterial infeksiyalı uşaqlarda qeyd olunur. NSE testinin ümumi yüksək diaqnostik çəkisi vaxtında doğulan ($95,9 \pm 2,8\%$) və vaxtıdan əvvəl doğulanlarda ($86,4 \pm 5,2\%$) 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), iltihabəleyinə 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.

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 verdi. 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 müqaisəli analizi sağlam və infeksiyalı yenidoğulanların populyasiyalarında “qənayyət bəxş allellərin” daşıyıcıları və risk qrupunu formalaşdıran gaplotipləri müəyyən etməyə imkan yaratdı. Risk qrupuna GGG İL-6, ACC İL-10, AGG, CGC İL-1 haplotipləri daxil olmaqla, “əlvərişli 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 kompleks terapiyaya immunəvəzəedicilərin preparatının (immunel) induktor təsirli preparat (likopid) ilə birlikdə daxil edilməsi immunçatışmazlığını korreksiya etməyə, ənənəvi terapiya ilə müqayisədə xəstəliyin müddətinin azalmasına və müalicənin effektivliyinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsini sübut etmişdir.

**CLINICAL-IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS,
PROGNOSTICATION AND TREATMENT OF PERINATAL
INFECTIONS IN NEWBORN CHILDREN**

SUMMARY

The purpose of research is early diagnosis, prognosis, treatment and prevention of perinatal infections in 734 newborn infants of different gestational age has been developed and optimized on the basis of a comprehensive analysis of clinico-anamnestic, neurological and immunogenetic data.

Prognostically significant risk factors for the development of perinatal infections in newborns include a high percentage of extragenital pathology ($57.0 \pm 2.9\%$, $58.4 \pm 2.4\%$), an aggravated gynecological anamnesis ($41.5 \pm 2.8\%$, $47.3 \pm 2.4\%$), the threat of abortion ($18.3 \pm 2.2\%$, $24.0 \pm 2.1\%$), miscarriages, abortions, a history of the child's death ($8.6 \pm 1.6\%$, $19.6 \pm 1.9\%$), gestosis of the second half ($16.9 \pm 2.2\%$, $34.9 \pm 2.3\%$), anemia ($71.8 \pm 2.6\%$, $69.5 \pm 2.2\%$) in mothers of full-term and premature infants, respectively, as well as birth asphyxia, small gestational age and low anthropometric indicators.

In the structure of polysystemic lesions with perinatal infections with different frequencies, the CNS lesions were 100%, respiratory system disturbances ($62.8 \pm 2.8\%$ and $70.9 \pm 2.2\%$), cardiovascular system disturbances ($39.5 \pm 2.3\%$ and $38.5 \pm 2.8\%$), digestive system disturbances ($37.5 \pm 2.8\%$ and $38.6 \pm 2.3\%$), urinary system disturbances ($30.6 \pm 2.7\%$ and $30.9 \pm 2.2\%$) 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.

Hemodynamic disturbances of hypoxic, hemorrhagic and infectious nature with an increase in blood serum of neuron specific enolase (NSE) are more often detected in newborns with mixed and bacterial infections. The high total diagnostic weight of the test (DK) of HSE $95.9 \pm 2.8\%$ in full-term and $86.4 \pm 5.2\%$ in premature can effectively assess the severity of the lesion of the central nervous system.

Changes in immunological reactivity in newborns with perinatal infections of various etiologies are manifested in a violation of the cytokine status and a significant increase in pro-inflammatory cytokines (IL- 1β in 3.5 and 5.5 times, IL-6 in 4.2 and 5.4 times, IL-18 in 1.9 and 3 times, TNF α

2.3 and 3 times), as well as a decrease in the anti-inflammatory cytokine IL-10 in 3,1 and 1,7 times with respect to the control group in full-term and premature children, respectively. The relatively low level of synthesis of cytokines in preterm infants in comparison with the term infants appears to be associated with their ontogenetically determined immaturity of the immune response.

With a combined association of infections and neonatal sepsis in neonates, there was a more pronounced increase in IL-1 β , 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.

Determination of the frequency of alleles and genotypes of the promoter region of interleukins IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α revealed a significant difference between healthy and infected neonates associated with single nucleotide substitutions. Allelic variants of genes in positions IL-1 β (-511) C / T, IL-6 (-174) G / C and (-572) G / C, IL-10 (-819) G / Au (-592) C / C, IL-18 (-656) T / G and (-137) G / C have a significant association with infectious diseases. The genotypes of CC IL-1 β (-511), GG IL-6 (-174), GG IL-6 (-572), CC IL-10 (-819), GG IL-18 (-656), CC IL-18 (-137) form a high risk of developing intrauterine infections and can be used as predictors of neonatal infections.

Comparative analysis of the frequencies of haplotypes and haplogenotypes, which resulted from single nucleotide substitutions, revealed carriers of "favorable alleles" and risk groups in populations of healthy and infected newborns. The risk group includes the haplotype GGG IL-6, ACC IL-10, AGG, CGC IL-18 and carriers of "favorable" alleles are GCC IL-6, ATA IL-10, ATG, CTG IL-18. Thus, haplogenotypes resistant to the action of infectious genesis have been identified.

Conducting a correlation analysis revealed a complex of immunopathological interactions in newborns with perinatal infections.

A system of informative anamnestic, clinical-laboratorial and instrumental criteria developed using multi-factor mathematical methods and cluster analysis allows prognostication and formation of risk groups for development of perinatal infections.

Inclusion of immuno-substitutive drug (immunel) in combination with an inducer preparation (lycopen), in the complex therapy in infants with perinatal infections allows correcting the existing immune deficiency and significantly increasing the efficiency and reducing the duration of treatment compared with traditional therapy.

Список условных сокращений

ВИЧ-вирус иммунодефицита человека
ВПГ (HSV) - вирус простого герпеса
ВУИ - внутриутробная инфекция
ДС - дыхательная система
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИЛ(ІL) - интерлейкин
ИФА- иммуноферментный анализ
МПС-мочеполовая система
НСЕ-нейронспецифическая енолаза
НЭК-некротический энтероколит
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РДСН –респираторный дистресс синдром новорожденного
СРБ - С-реактивный белок
ССС-сердечно-сосудистая система
ФНО-а - фактор некроза опухоли альфа
ЦМВИ- цитомегаловирусная инфекция
ЦНС - центральная нервная система
ANOVA - Analysis of variance
CAPS - Расщепленная амплифицированная полиморфная последовательность
CD4 - хелпер
CD8-супрессор
IgG, IgM, IgA - иммуноглобулины класса G, M, A
PCR-RFLP - Полимеразная цепная реакция. Полиморфизм длины рестриционных фрагментов.
ROC-анализ -receiver operating characteristic
SNP- single nucleotide polymorfizm
Th-1 - Т-хелперы первого типа
Th 2 - Т-хелперы второго типа

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

NAİLƏ CƏLİL qızı RƏHİMOVA

**YENİDOĞULAN UŞAQLARDA
PERİNATAL İNFEKSİYALARIN
KLİNİK-İMMUNPATOGENETİK ASPEKTLƏRİ,
PROQNOZLAŞDIRILMASI VƏ MÜALİCƏSİ**

3220.01 – Pediatriya

Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2018