

Статья поступила в редакцию 13.02.2020 г.

Кривцова Л.А., Белкова Т.Н., Оксеньчук Т.В., Плеханова М.А., Тирская Ю.И.
Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время проблема внутриутробной инфекции (ВУИ) не теряет своей актуальности в связи с сохраняющимися пери- и постнатальными потерями, а также развитием серьезных последствий у детей, нередко приводящих к инвалидизации и снижению качества их жизни. В связи с этим, представляется важным изучение современных диагностических критериев внутриутробной инфекции.

Цель – оценка диагностических критериев ВУИ у новорожденных от матерей группы высокого риска на основе изучения цитокинового профиля.

Материалы и методы. Обследованы 173 доношенных и недоношенных новорожденных при рождении и в первые-вторые сутки жизни. Материалом для исследования явились пуповинная кровь, периферическая кровь, ликвор, аспират трахео-бронхиального дерева. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определялась ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейн-Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа, токсоплазмы, парвовируса, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы.

Определение цитокинов (фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α), интерлейкинов (IL) – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) и лактоферрина проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTIKA-6», стандартных математических таблиц «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение. При определении уровня цитокинов в крови новорожденных группы высокого риска развития ВУИ установлено, что реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов IL-8, ФНО- α в крови доношенных новорожденных, снижением IL-1 β и повышением уровня лактоферрина у недоношенных новорожденных.

Заключение. На основании полученных данных составлены алгоритмы диагностики ВУИ и ведения новорожденных разных сроков гестации.

Ключевые слова: новорожденный; внутриутробная инфекция; факторы риска; цитокины

Krivcova L.A., Belkova T.N., Oksen'chuk T.V., Plekhanova M.A., Tirskaia YU.I.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

IMPROVING THE DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE INFECTION IN NEWBORNS BASED ON THE ASSESSMENT OF THE CYTOKINE SYSTEM

Currently, the problem of intrauterine infection (IUI) does not lose its relevance due to persistent peri- and postnatal losses, as well as the development of serious consequences in children, often leading to disability and a decrease in their quality of life. In this regard, it is important to study modern diagnostic criteria for intrauterine infection

The aim of the research – to evaluate the diagnostic criteria for IUI in newborns from high-risk mothers based on the study of the cytokine profile.

Materials and methods. 173 full-term and premature newborns were examined at birth and on the first or second day of life. The material for the study was cord blood, peripheral blood, CSF, tracheo-bronchial tree aspirate. Polymerase chain reaction (PCR) was used to determine the DNA of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus type 6, Toxoplasma, parvovirus, chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma.

The determination of cytokines (tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukins (IL) – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) and lactoferrin was performed by enzyme immunoassay (ELISA). Statistical processing was performed using the «STATISTIKA-6» application package, standard mathematical tables «Microsoft Excel».

Results. When assessing the level of cytokines in the blood of newborns at high risk of developing IUI, it was proved that the implementation of IUI is accompanied by an increase in the content of proinflammatory cytokines IL-8, TNF- α in the blood of full-term newborns, a decrease in IL-1 β and an increase in lactoferrin levels in premature newborns.

Conclusion. On the basis of the obtained data, algorithms for diagnosis of IUI and management of newborns of different gestation periods are compiled.

Key words: newborn; intrauterine infection; risk factors; cytokines

Корреспонденцию адресовать:

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 36-16-47
E-mail: lyda2909@yandex.ru

Иформация для цитирования:

Кривцова Л.А., Белкова Т.Н., Оксеньчук Т.В., Плеханова М.А., Тирская Ю.И. Совершенствование диагностики внутриутробной инфекции у новорожденных на основе оценки цитокиновой системы //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №1(80). С. 38-43.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10007

В последние годы увеличивается удельный вес инфекций в структуре перинатальной смертности, при этом инфекционная патология занимает одно из первых мест, обуславливая от 11 до 45 % потерь. Актуальность проблемы внутриутробной инфекции (ВУИ) обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом [1, 2].

Сложность проблемы прогноза и антенатальной диагностики ВУИ обусловлена как широким набором микроорганизмов, способных вызвать ВУИ, так и малой клинической выраженностью инфекционных процессов, протекающих без явных изменений клинического состояния беременных и плода. Диагностика бессимптомных заболеваний требует специально разработанных приемов для выявления микроорганизма возбудителя болезни или же специфического ответа организма на его присутствие. Кроме широко распространенных методов скринингового обследования беременных, включающих иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразную цепную реакцию (ПЦР), внимание исследователей в настоящее время привлечено к изучению клинического значения более стабильных лабораторных маркеров, уровень которых достаточно четко отражает активность воспалительного процесса [3-5]. Учитывая тот факт, что реализация инфекционного процесса определяется не только патогенностью инфекционного агента, но и эффективностью защитных механизмов организма, пристальное внимание исследователей уделяется изучению изменений различных звеньев иммунной системы [5, 6].

На сегодняшний день многие авторы отмечают значительную роль цитокинов в патогенезе развития инфекционного процесса у новорожденных, а также их информативности в прогнозе реализации инфекции в ранние сроки беременности [5, 7, 8].

Учитывая распространенность и возможные тяжелые последствия перинатальной инфекции, в настоящее время актуальна разработка новых методов диагностики и прогнозирования ВУИ, что является целью настоящего исследования.

Цель исследования — определение диагностических критериев на основе изучения цитокинового профиля и усовершенствование алгоритмов диагно-

стики ВУИ у новорожденных, родившихся от матерей группы риска по перинатальной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено простое проспективное исследование пар мать-новорожденный ($n = 161$ беременная и $n = 173$ новорожденных).

Исследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе проведено обследование беременных женщин группы риска по перинатальной инфекции.

Критериями включения явились: 1) осложненный акушерско-гинекологический анамнез (неразвивающаяся беременность, рождение детей с проявлениями инфекции, преждевременные роды, перинатальные потери); 2) осложненное течение данной беременности (респираторно-вирусные заболевания, герпесвирусные инфекции в стадии активации, первичное инфицирование вирусом герпеса, инфекционная патология репродуктивного тракта — кольпит, бактериальный вагиноз); 3) наличие очагов экстрагенитальной инфекции: мочевого выделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит); дыхательных путей и ЛОР-органов (хронический бронхит, тонзиллит); 4) ультразвуковые маркеры ВУИ: задержка развития плода, нарушение плодово-плацентарного кровотока, многоводие/маловодие, плацентозия у плода, утолщение плаценты, взвесь в околоплодных водах.

Беременным с подтвержденным инфекционным процессом и верифицированными возбудителями проводилась соответственно противовирусная/антибактериальная терапия, профилактика плацентарной недостаточности. При исследовании цитокиновой системы установлено, что у беременных, родивших детей с реализованной ВУИ, значительно повышался уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и ФНО- α ($p = 0,0000$) [9].

При определении повышения уровня данных показателей в крови матери с достаточной степенью достоверности можно прогнозировать осложнения инфекционного процесса у новорожденного. По результатам проведенных исследований составлены протоколы обследования и ведения беременных группы риска ВУИ плода [9].

Согласно литературным данным, превышение определенного порогового значения данных факторов во время беременности являлось одним из механизмов, запускающих развитие патологических

Сведения об авторах:

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: lyda2909@yandex.ru

БЕЛКОВА Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: belkova.tn@mail.ru

ОКСЕНЬЧУК Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: tatyana_oks@mail.ru

ПЛЕХАНОВА Мария Александровна, доктор мед. наук, доцент, кафедра педиатрии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: dina-plus@mail.ru

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

реакций, приводящих к срыву адаптации и способствующих развитию таких осложнений, как преждевременное прерывание беременности, антенатальная гибель плода [6, 10].

На втором этапе было проведено обследование новорожденных от матерей группы риска по перинатальной инфекции (173 ребенка, включая двойни). Проводились общий осмотр новорожденных с оценкой неврологического статуса, дополнительные методы обследования, включающие общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологическое исследование крови, мочи, мокроты) и инструментальные (нейросонография, абдоминальное ультразвуковое исследование, электрокардиография, эхокардиография).

Новорожденным проводилась оценка этиологической верификации возможных возбудителей из крови, ликвора, мочи, аспирата трахео-бронхального дерева. Забор материала проводился в первые-вторые сутки жизни. Этиологическая расшифровка включала использование прямых методов: детекция ДНК возбудителей (вируса простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1,2); вируса Эпштейн-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), токсоплазм (*T.gondii*); парвовируса (Parvovirus B19); хламидии (*Chl. trachomatis*), микоплазмы (*M.hominis*), уреоплазмы (*U.urealyticum*)) методом полимеразной цепной реакции.

Изучение иммунологических показателей включало оценку состояния цитокиновой системы. В качестве материала использовались пуповинная кровь, периферическая кровь и ликвор, забранные в возрасте одного-двух дней жизни.

Определение цитокинов (фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α), интерлейкинов (IL) – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) и на проточном лазерном иммуноанализаторе «BIO-PLEX 200» с использованием коммерческих наборов. Уровень лактоферрина исследовался методом ИФА (ELISA Kit for Lactoferrin).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA-6», стандартных математических таблиц «Microsoft Excel». Для статистической обработки иммунологических исследований дополнительно был использован тест Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая клинические проявления и срок гестации, новорожденных разделили на 3 группы с выделением подгрупп: I группа (n = 42) – новорожденные с подтвержденным диагнозом ВУИ: доношенные (IA) (n = 23) и недоношенные (IB) (n = 19) с; II группа (n = 54) – с отсутствием клинических проявлений ВУИ и подтвержденным инфицированием: доношенные (IIA) (n = 25) и недоношенные (IIB) (n = 29); III группа (n = 77) – новорожденные с признаками гипоксического поражения центральной нервной системы: доношенные (IIIA) (n = 33) и недоношенные (IIIB) (n = 44).

У доношенных новорожденных IA подгруппы клиническая картина характеризовалась следующими проявлениями: симптомы инфекционного токсикоза у 12 человек (52,1 %), повышение температуры тела до фебрильных цифр у 3 (13,1 %), симптомы нарушения микроциркуляции у 15 (65,2 %), гепатомегалия у 8 (34,7 %), нарушения центральной нервной системы с развитием судорожного синдрома у 6 (26,1 %), в последующем с развитием синдрома тяжелых двигательных нарушений у двоих (8,6 %), гипертензионного синдрома у 6 (26,2 %), клиники менингоэнцефалита у 9 человек (39,1 %). По данным нейросонографии (НСГ) выявлялись признаки вентрикуломегалии у 7 человек (30,4 %), участки разрежения ткани мозга – у 4-х (17,4 %).

У недоношенных IB подгруппы преобладали неспецифические симптомы ВУИ: нарушение реакции адаптации центральной нервной системы у 12 человек (63,1 %), дыхательной системы у 9 (47,4 %), сердечно-сосудистой системы у 9 (47,4 %), врожденная гипотрофия у 3 (15,7 %), отечный синдром у 5 (26,3 %), бледность кожи у 8 (42,1 %), гипербилирубинемия у 12 (63,1 %), а также общие клинические симптомы, отражающие признаки интоксикации и выражающиеся в общей вялости, снижении мышечного тонуса и рефлексов, в срыгивании, глухости тонов сердца, нарушениях ритма и частоты дыхания, приступах цианоза. У шести недоношенных (31,5 %) отмечалась клиника менингоэнцефалита.

При исследовании ликвора методом ПЦР диагностики у новорожденных I группы выявлены следующие возбудители: CMV (17,1 %), HSV-1,2 типа (11,9 %), HHV-6 типа (12,7 %), EBV (7,4 %). Чаще определялась моноинфекция – у

Information about authors:

KRIVCOVA Lyudmila Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics of additional postgraduate education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: lyda2909@yandex.ru

BELKOVA Tat'yana Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics of additional post-graduate education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: belkova.tn@mail.ru

OKSEN'CHUK Tat'yana Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of pediatrics of additional post-graduate education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: tatyana_oks@mail.ru

PLEKHANOVA Mariya Aleksandrovna, doctor of medical sciences, docent, department of pediatrics of additional post-graduate education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: dina-plus@mail.ru

TIRSKAYA Yuliya Igorevna, doctor of medical sciences, docent, professor of obstetrics and gynecology department N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

27 человек (64,3 %). У 15 новорожденных (35,7 %) диагностировалась микст-инфекция: CMV и HSV-1,2 типа – у 9 человек (21,4 %), CMV и *T. gondii* – у 2 (4,8 %), HHV-6 типа и EBV – у 4 (9,5 %).

Также у 4-х (17,4 %) доношенных новорожденных IA подгруппы имела место инфекция мочевых путей, подтвержденная лабораторными методами исследования. При этом наиболее часто определялся возбудитель CMV (13,0 %). У 3-х (7,1 %) доношенных, а также 4-х (17,4 %) недоношенных новорожденных отмечалась клиника внутриутробной пневмонии. При исследовании аспирата из трахеобронхального дерева определены ассоциации возбудителей CMV, *Chl. trachomatis* и *M. hominis* (8,3 %); EBV и *Chl. trachomatis* (2,7 %).

В шести случаях (14,3 %) отмечался везикулоступулез, в десяти (23,8 %) – конъюнктивит. Методом ПЦР из материала (содержимое везикулы, отделяемое из глаз) определены возбудители *Staphylococcus epidermidis* (6,8 %), *Chl. trachomatis* (14,3 %).

У доношенных и недоношенных новорожденных II группы (n = 54) отсутствовали клинические симптомы, характеризующие течение ВУИ, в то же время имел место факт инфицирования с учетом обследования матерей и новорожденных [9].

В группе с гематогенным вариантом инфицирования была выявлена ДНК следующих патогенов: в 21 % случаев выявлен EBV; HSV-1,2 типа – в 6,25 %; CMV – в 6,25 %; HHV-6 типа – в 12,5 %; *T. gondii* – в 12,5 %; CMV – в 6,25 %. Частота микст-инфекции при различных ассоциациях возбудителей составила 12,5 %.

При восходящем варианте инфицирования выявлялись следующие возбудители: уреоплазменная инфекция – в 17,1 % случаев; *E. coli* – в 14,2 %; *E. faecium* – в 28,5 %; *Klebsiella* – в 21,4 %; *Staph. ruogenus* – в 7,1 %; коагулазонегативные стафилококки – в 14,2 % случаев. Частота микст-инфекции

при различных ассоциациях возбудителей составила 28,6 %.

У доношенных и недоношенных новорожденных III группы (n = 77) имели место нарушения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза в виде синдрома возбуждения ЦНС (64,5 %) и синдрома угнетения ЦНС (35,5 %). В результате обследования детей данной группы методом ПЦР диагностики патогенных возбудителей из сред выявлено не было.

При оценке уровня цитокиновой регуляции было установлено особенности реагирования иммунной системы в зависимости от срока гестации. Так, у доношенных детей с ВУИ (IA подгруппа) уровень IL-8 в пуповинной крови (p = 0,0035), а также уровень ФНО-α (p = 0,0124) и IL-2 (p = 0,0174) в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с уровнем у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (IIIA подгруппа) (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о способности иммунной системы доношенных новорожденных отвечать на инфекционный агент, в большей степени вирусной этиологии.

Проведенные исследования позволили установить, что у недоношенных новорожденных с клиническими проявлениями ВУИ (IB подгруппа) уровень IL-1β в сыворотке крови ниже (p = 0,0174), а лактоферрина выше (p = 0,0124) по сравнению с IIIB подгруппой недоношенных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (табл. 2).

В подгруппе недоношенных новорожденных с риском реализации ВУИ (IIIB) выявлены высокие показатели IL-8 в пуповинной крови (p = 0,0135) и значительно низкие показатели лактоферрина в сыворотке крови (p = 0,0168), в отличие от показателей у недоношенных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (IIIB подгруппа).

Выявленные изменения, вероятно, обусловлены низкой иммунологической реактивностью недоношенного новорожденного в ответ на избыточную

Таблица 1
Результаты уровня цитокинов и лактоферрина у доношенных новорожденных в пуповинной и периферической крови (Me(Q1; Q3))

Table 1

The results of the level of cytokines and lactoferrin in full-term infants in umbilical cord and peripheral blood (Me (Q1; Q3))

Показатели	Доношенные с ВУИ	Доношенные группы риска ВУИ	Доношенные с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС
	IA (n = 23)	IIA (n = 25)	IIIA (n = 33)
IL-1β, pg/ml	1,92 (1,42; 4,5)	1,5 (0,6; 5,6)	0,64 (0,18; 1,0)
IL-2, pg/ml	5,8 (4,8; 6,55) ¹	4,5 (3,8; 5,9)	2,81 (1,57; 4,14)
IL-4, pg/ml	1,75 (1,4; 1,94)	1,6 (1,23; 2,1)	1,4 (1,21; 1,68)
IL-6, pg/ml	5,08 (3,65; 6,0)	4,12 (3,4; 6,2)	3,18 (2,27; 4,62)
IL-8, pg/ml	28,9 (7,83; 51,2) ²	14,7 (8,5; 22,6)	5,04 (3,81; 14,8)
IL-10, pg/ml	2,59 (0,945; 5,21)	2,8 (1,1; 4,6)	0,255 (0,028; 2,11)
ФНО-α, pg/ml	14,8 (9,33; 16,6) ³	10,2 (8,5; 14,4)	8,25 (7,04; 10,1)
Лактоферрин, ng/ml	692 (545; 842)	483,3 (322; 665)	464 (304; 648)

Примечание: Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль; 1 – p = 0,0174; 2 – p = 0,0035; 3 – p = 0,0124; p – по сравнению с IIIA подгруппой.

Note: Me – median, Q1 – lower quartile, Q3 – upper quartile; 1 – p = 0.0174; 2 – p = 0.0035; 3 – p = 0.0124; p – in comparison with the IIIA subgroup.

Таблица 2

Результаты уровня цитокинов и лактоферрина у недоношенных новорожденных в пуповинной и периферической крови (Me(Q1; Q3))

Table 2

The results of the level of cytokines and lactoferrin in premature infants in umbilical cord and peripheral blood (Me (Q1; Q3))

Показатель	Недоношенные с ВУИ	Недоношенные группы риска ВУИ	Недоношенные с гипоксическо-ишемическим поражением ЦНС
	IB (n = 19)	IIБ (n = 29)	III Б (n = 44)
IL-1 β , pg/ml	1,68 (1,1; 2,27) ¹	0,75 (0,5; 1,1)	4,1 (0; 10,57)
IL-2, pg/ml	2,45 (2,28; 4,68)	2,6 (2,32; 3,72)	2,7 (1,12; 3,81)
IL-4, pg/ml	1,17 (1,0; 1,34)	1,14 (0,9; 1,4)	1,26 (0,67; 1,5)
IL-6, pg/ml	5,55 (3,58; 9,78)	0,6 (0,4; 1,2)	3,35 (2,04; 4,93)
IL-8, pg/ml	27,5 (5,12; 70,8)	57,3 (36,4; 74,7) ²	7,11 (3,19; 46,9)
IL-10, pg/ml	0,69 (0,17; 0,95)	1,2 (0,6; 1,9)	0,62 (0,18; 2,33)
ФНО- α , pg/ml	8,8 (5,58; 16,6)	4,4 (2,8; 9,5)	6,59 (3,52; 11,0)
Лактоферрин, ng/ml	972 (425; 1700) ³	80,9 (62,3; 392) ⁴	548 (407; 923)

Примечание: Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль; 1 – $p = 0,0174$; 2 – $p = 0,0135$; 3 – $p = 0,0124$; 4 – $p = 0,0168$; p – по сравнению с IIIБ подгруппой.

Note: Me – median, Q1 – lower quartile, Q3 – upper quartile; 1 – $p = 0.0174$; 2 – $p = 0.0135$; 3 – $p = 0.0124$; 4 – $p = 0.0168$; p – in comparison with the IIIB subgroup.

внутриутробную антигенную стимуляцию, особенностями функционирования противовоспалительной системы, где лактоферрин является одним из ключевых факторов. Низкие показатели лактоферрина свидетельствовали в пользу ослабления противовоспалительной активности защитной системы, с одновременной активацией выработки IL-8 и усилением провоспалительной активности иммунной системы, что и обуславливало высокий риск реализации внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных.

Выявленные диагностические критерии ВУИ у доношенных и недоношенных новорожденных позволил нам выработать алгоритм ведения детей, рожденных от матерей группы риска по перинатальной инфекции.

Проведенные исследования показали, что повышение содержания в пуповинной крови IL-8 более 25,57 пг/мл у **доношенных** новорожденных свидетельствовало о наличии острой системной воспалительной реакции в ответ на различные инфекционные воспалительные факторы. Результаты исследования доказали, что у доношенных новорожденных с тяжелыми клиническими проявлениями ВУИ в виде менингоэнцефалита достоверно наиболее чувствительными являлись повышение содержания в ликворе ФНО- α и острофазового белка лактоферрина.

Определение уровня ФНО- α > 50 пг/мл и лактоферрина > 100 нг/мл требовало проведения этиологической интерпретации и назначения соответствующей специфической терапии (IA подгруппа); снижение показателей ФНО- α < 50 пг/мл и лактоферрина < 100 нг/мл свидетельствовало о дальнейшем динамическом наблюдении, что имело место в подгруппе новорожденных с поражением ЦНС (IIA подгруппа).

При изучении состояния цитокиновой системы у доношенных новорожденных без клинических

проявлений ВУИ (IIA подгруппа) в пуповинной крови был установлен уровень IL-8 от 5,69 до 25,57 пг/мл. При этом последующая тактика зависела от показателя ФНО- α в периферической крови, взятой у новорожденного в первые-вторые сутки жизни. Значение ФНО- α > 31,5 пг/мл свидетельствовало в пользу реализации ВУИ и обосновывало дальнейшую верификацию возбудителя с проведением специфической этиотропной терапии. Значение ФНО- α в пределах 31,5-14,37 пг/мл позволило выбрать выжидательную тактику в плане дальнейшего наблюдения ребенка в динамике и контроля показателя ФНО- α в возрасте 4-5 месяцев жизни.

Результаты проведенных исследований показали, что у **недоношенных** детей с ВУИ уровень IL-8 также является одним из ранних прогностических критериев реализации ВУИ.

Отсутствие клинических проявлений ВУИ у недоношенного при рождении и определение в пуповинной крови уровня IL-8 < 34,92 пг/мл определило выжидательную тактику с динамическим наблюдением за ребенком.

При определении уровня IL-8 > 34,92 пг/мл в пуповинной крови требовало дальнейшего обследования ребенка в первые-вторые сутки жизни. Наиболее чувствительными маркерами в данной группе детей явились IL-1 β и лактоферрин. При этом снижение уровня IL-1 β < 4,1 пг/мл и повышение уровня лактоферрина > 346,6 нг/мл в большей степени подтверждало течение ВУИ бактериальной либо вирусно-бактериальной этиологии, что требовало верификации возбудителя с последующей этиотропной терапией. В то время как повышение уровня IL-1 β > 4,1 пг/мл и снижение уровня лактоферрина < 346,6 нг/мл свидетельствовало в пользу риска реализации ВУИ при наличии факта инфицирования и требовало проведения динамического наблюдения за ребенком.

Таким образом, оценка продукции цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета дает возможность прогнозировать течение и возможный исход инфекционного процесса. В ряде случаев определение цитокинов позволило разделить инфекционную и неинфекционную патологию у новорожденных. Это позволило улучшить дифференциальную диагностику данных патологических состояний и снизить необоснованное применение антибиотиков. Повышение концентрации ФНО- α и ИЛ- β не только свидетельствовало об острой системной воспалительной реакции в ответ на различные инфекционные агенты, но и отражало избыточную продукцию данных интерлейкинов глиальными клетками и макрофагами при ишемии, что совпадает с данными других авторов [7, 8]. Поддержание иммунного гомеостаза новорожденного обеспечивается комплексом механизмов обратной связи и увеличением концентрации противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может являться ключевым моментом, обуславливающим не только клиническое состояние ребенка, и определять дальнейшую тактику ведения новорожденного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводя оценку уровня цитокинов в сыворотке крови новорожденных группы высокого риска развития ВУИ было доказано, что реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-8 $> 25,57$ пг/мл, ФНО- $\alpha > 50$ пг/мл у доношенных новорожденных, снижением ИЛ-1 $\beta < 4,1$ пг/мл и повышением уровня лактоферрина $> 346,6$ нг/мл у недоношенных новорожденных как модулятора иммунного и воспалительного процессов. На основе изучения цитокинового статуса определены диагностические критерии ВУИ и предложены алгоритмы ведения доношенных и недоношенных новорожденных, что позволило разработать персонализированный подход к ведению детей с целью улучшения клинических исходов и качества жизни в целом.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Lysenko IM, Kosenkova EG, Barkun GK, Zhuravleva LN, Potapova VE, Dombyalova ES, et al. The influence of modern diagnostics of congenital infections and correct rehabilitation of newborns on the further life quality of a child. *Ohrana materinstva i detstva*. 2017; 2(30): 12-17. Russian (Лысенко И.М., Косенкова Е.Г., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н., Потапова В.Е., Домбялова Э.С. и др. Влияние своевременной диагностики внутриутробных инфекций плода и правильно проведенной реабилитации новорожденных на последующее качество жизни ребенка //Охрана материнства и детства. 2017. № 2(30). С. 12-17.)
2. Ragimova ND, Guliev ND. Clinical and immunogenetic features of newborns with perinatal infections. *Kazan Medical Journal*. 2017; 98(3): 362-369. Russian (Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д. Клинико-иммуногенетические особенности новорожденных с перинатальными инфекциями //Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 3. С. 362-369.)
3. Novikova ON, Ushakova GA. Modern approaches to the diagnosis of intrauterine infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 16(4): 36-43. Russian (Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16, № 4. С. 36-43.)
4. Nedosejkina MS. Proinflammatory cytokines in infectious complications of pregnancy and intrauterine infection. *Znanie*. 2015; 12-2(29): 105-110. Russian (Недосейкина М.С. Провоспалительные цитокины при инфекционно-обусловленных осложнениях беременности и внутриутробном инфицировании //Знание. 2015. № 12-2(29). С. 105-110.)
5. Budanov PV, Strizhakov AN, Malinovskaya VV, Kazarova YuV. Discoordination of systemic inflammation in intrauterine infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2009; 8(2): 61-68. Russian (Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 2. С. 61-68.)
6. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59(3): 231-237.
7. Gromada NE. Cytokine profile and quantitative value of DNA in peripheral blood lymphocyte nuclei in newborns with hypoxic perinatal lesions of the Central nervous system. *Cytokines and inflammation*. 2008; 3: 14-18. Russian (Громада Н.Е. Цитокиновый профиль и количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у новорожденных с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы //Цитокины и воспаление. 2008. № 3. С. 14-18.)
8. ZHeleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections. *Cytokines and inflammation*. 2009; 1: 10-17. Russian (Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций //Цитокины и воспаление. 2009. № 1. С. 10-17.)
9. Tirskaia Yul, Belkova TN, Rudakova EB, Dolgih TI, SHakina IA. Medical policy for in utero infections. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 8: 42-47. Russian (Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И., Шакина И.А. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях //Акушерство и гинекология. 2011. № 8. С. 42-47.)
10. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(9): 1227-1233.