

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Нейроиммунологические особенности у недоношенных детей с перинатальными инфекциями**Рагимова Н.Д.<sup>1</sup>*Научно-исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой, Баку, Азербайджан<sup>1</sup>***АБСТРАКТ**

**Целью исследования:** изучить неврологический статус с учетом нейроиммунологических показателей (нейронспецифической енолазы (НСЕ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови у новорожденных с перинатальными инфекциями.

**Методы:** проведено комплексное клиничко-лабораторное, инструментальное обследование 433 новорожденных с перинатальными инфекциями со сроком гестации 27-37 недель. Определение уровня НСЕ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 выполнялось стандартным методом иммуноферментного анализа.

**Результаты:** гипоксическое ишемическое, геморрагическое, инфекционное поражение центральной нервной системы (ЦНС) чаще встречалось у недоношенных со смешанной инфекцией и сепсисом. Высокие уровни НСЕ, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у обследованных новорожденных отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения ЦНС.

**Заключение:** хорошая диагностическая ценность нейроиммунологических показателей (НСЕ, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ) в сыворотке крови у новорожденных с перинатальными инфекциями позволяет использовать их как маркер для оценки тяжести поражения ЦНС.

**Ключевые слова:** перинатальные инфекции, недоношенные дети, нейронспецифическая енолаза, цитокины.

Перинатальная инфекционная патология – это одна из актуальных и сложных проблем современной неонатологии и ведущая причина заболеваемости и смертности новорожденных [1,2]. Внутриутробные инфекции, имеющие в 80% хроническое течение, являются причиной смерти недоношенных новорожденных в 68,1% случаев, доношенных в 49,7% [3].

Несмотря на значительное улучшение понимания механизмов развития данной

патологии у новорожденных, перинатальные инфекции являются одной из основных причин тяжелого неврологического повреждения при рождении [4,5]. Объективная сложность обследования новорожденных определяет необходимость широкого применения неинвазивных методов, таких как ультразвуковое сканирование головного мозга, а также лабораторная диагностика, включающая определение нейронспецифических белков (НСБ),

позволяющих в короткие сроки объективно выявить и оценить структурные изменения, в том числе связанные с инфекционной патологией центральной нервной системы (ЦНС). Как известно, нейронспецифическая енолаза (НСЕ) рассматривается как один из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [6].

Учитывая, важную патогенетическую роль нейровоспаления в церебральных поражениях, определение уровня провоспалительных цитокинов, позволяет использовать их в качестве информативных критериев оценки тяжести поражения ЦНС [7-10]. Согласно проведенным исследованиям, высокие уровни провоспалительных цитокинов при ГИЭ являются не только показателем тяжести поражения головного мозга (ГМ) у новорожденных, но и дополнительным повреждающим фактором [5,11].

Таким образом, исследование динамики нейроспецифических белков, иммуноцитокинов, определение их диагностического и прогностического значения при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных с перинатальными инфекциями является перспективным направлением.

**Цель исследования:** оценить неврологический статус с учетом нейроиммунологических показателей (нейронспецифической енолазы,

интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 в сыворотке крови у новорожденных с перинатальными инфекциями).

**Материал и методы исследования:**

Проведено клиничко-лабораторное обследование 433 недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями со сроком гестации 27-37 недель, поступивших в отделения патологии недоношенных новорожденных, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой в период с 2012–2017 г. В зависимости от результатов комплексного обследования и учета этиологии заболевания новорожденные с инфекциями были распределены на 3 группы: I группа-220 новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией; II группа-118 новорожденных со смешанной инфекцией. Среди них у 85 новорожденных была диагностирована ЦМВИ и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2-го типа, у 8 - ЦМВИ и токсоплазмоз, у 25 - ЦМВИ и бактериальная инфекция. III группа-95 новорожденных с бактериальной инфекцией (неонатальным сепсисом). В данной группе бактериологическое исследование крови выявило у 50 (52,6 $\pm$ 5,1%) детей *Staphylococcus aureus*, у 18 (18,9 $\pm$ 4,0%) — *Streptococcus spp.*, у 11 (11,6 $\pm$ 3,3%) — *Klebsiella spp.*, у 15 (12,3 $\pm$ 3,0%) — *Escherichia coli*. Все виды возбудителей присутствовали в концентрациях 10<sup>5</sup>–10<sup>7</sup> колониеобразующих единиц в 1 мл. Масса тела новорожденных варьировала от 800 г до 2500 г и составила в среднем 2035,9 $\pm$ 27,8 г. Среди детей,

включенных в исследование, преобладали мальчики – 246(56,8%), девочки – 187(43,2%). Гестационный возраст колебался от 27 до 37 недель и в среднем составил  $33,9 \pm 0,1$ . Из них в возрасте 37-35 недель было 222(51,3 $\pm$ 2,4%) детей, 34-32 неделя 127(29,3 $\pm$ 2,2%), 31-29 недель 127(29,3 $\pm$ 2,2%), 28-27 недель 17(3,9 $\pm$ 0,9%). Возрастной диапазон обследованных беременных был от 17 до 43 лет и составил в среднем  $22,6 \pm 2,0$  лет. Первородящие составили 277(64,0 $\pm$ 2,3%), повторнородящие 156 (36,1 $\pm$ 2,3%). В контрольную группу вошли 33 условно-здоровых недоношенных без внутриутробной инфекции. Срок гестации был от 30-37 недель в среднем  $34,8 \pm 0,2$  недель. Масса тела новорожденных колебался от 2000 до 3170 г в среднем  $2259,1 \pm 38,7$  г. В группе здоровых детей было 5 (15,2%) мальчиков и 28(84,8%) девочек. Рост варьировал от 39 см до 52 см, в среднем  $46,2 \pm 0,6$  г, окружность головы от 28 до 36 см в среднем  $31,6 \pm 0,3$  см, окружность груди: от 26 до 34 см в среднем  $30,0 \pm 0,3$  см.

Всем детям было проведено динамическое клиническое наблюдение, базисное лабораторное обследование, биохимическое, бактериологическое исследование крови, мочи, кала (по показаниям). Верификация этиологического диагноза выполнялась методом иммуноферментного анализа для обнаружения специфических антител класса Ig M, Ig G к ЦМВИ, ВПГ 1-го и 2-го типов с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «NovaLisa» (Германия) на анализаторе «Sirio» (Италия). Для уточнения этиологии врожденной инфекции также проведено обследование биологических сред

ребёнка (кровь, слюна, моча) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Определение нейронспецифической енолазы (NSE), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6(ИЛ-6) выполняли стандартным методом твердофазового («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе ElisysUnoHuman (Германия).

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

#### Результаты и их обсуждение:

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

величинами считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

В результате изучения состояния здоровья беременных и проведения анализа особенностей соматического анамнеза у матерей недоношенных детей с перинатальными инфекциями имел место высокий процент 253(58,4±2,4%) экстрагенитальной патологии в сравнении с матерями здоровых детей ( $\chi^2=19,3$ ;  $F=15,2$ ;  $p < 0,001$ ). Анализ гинекологического анамнеза матерей показал, что у большинства матерей недоношенных с перинатальными инфекциями в 205 (47,3±2,4%) случаев имелись гинекологические заболевания ( $\chi^2=23,2$ ;  $F=18,9$ ;  $p < 0,001$ ). У матерей основной группы с отягощенным акушерским анамнезом статистически достоверно регистрировались выкидыши в анамнезе ( $\chi^2=19,2$ ;  $p < 0,001$ ;  $F=1,46$ ;  $p=0,225$ ) по сравнению с медицинскими абортами в анамнезе ( $\chi^2=2,3$ ;  $p=0,511$ ), с антенатальной гибелью плода ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,198$ ). У матерей инфицированных детей из факторов, осложнивших настоящую беременность, достоверно чаще встречался гестоз второй половины в 151(34,9±2,3%) случаев ( $\chi^2=39,4$ ;  $p < 0,001$ ;  $F=3,71$ ;  $p=0,012$ ), угроза прерывания беременности в 104(24,0±2,1%) ( $\chi^2=46,7$ ;  $p < 0,001$   $F=1,4$ ;  $p=0,241$ ), анемия в 301 (69,5±2,2%) случаев ( $\chi^2=50,9$ ;  $p < 0,001$   $F=1,01$ ;  $p=0,36$ ).

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

Ведущим неврологическим синдромом у недоношенных детей явился синдром угнетения, который одинаковой частотой

встречался во всех трех группах, включая контрольную. Важно отметить, что при анализе основных неврологических синдромов в неонатальном периоде установлено, что судорожный синдром встречался в группах недоношенных со смешанной инфекцией и с сепсисом: у 32 (27,1±4,1%) и у 24(25,3±4,5%) детей. Преобладали мультифокальные варианты, тонико-клонические судороги. В группе с ЦМВИ судорожный синдром был диагностирован у 28 (12,7±2,2%) детей. В нашем исследовании было определено, что чаще гипертензионный синдром встречался у 32 (27,1±4,1%) недоношенных детей.

Синдром вегетативно-висцеральных нарушений диагностировался во все трех группах обследуемых недоношенных детей, но статистически значимо чаще в группе с бактериальной инфекцией в 23(24,2±4,4%) случаях.

Анализ в целом клинической картины показывает, что состояние новорожденных исследуемых групп было тяжелым и крайне тяжелым, как при рождении, так и в последующие дни жизни. Поэтому выделить неврологические синдромы повреждения ЦНС крайне сложно. Тяжесть общего состояния на фоне морфо-функциональной незрелости «маскирует» неврологические синдромы, что предполагает комплексную диагностику с целью ранней дифференциальной диагностики поражений ЦНС и выработки тактики ведения.

Анализ нейросонографических данных показал, что в группе недоношенных детей с ЦМВИ и сепсисом процент кровоизлияний в мозг более высокий (Табл. 1). Так выявлено,

что у недоношенных детей на фоне ВУИ имеет место сочетанное поражение ЦНС, в виде развития внутрижелудочковых кровоизлияний, что обусловлено не только влиянием гипоксии, но действием токсинов на сосудистую стенку, приводящим к повышению ее порозности и в анатомически «слабых» местах (перивентрикулярные зоны), приводит к нарушению целостности сосудов и развитию кровоизлияний.

Гемодинамические изменения инфекционного характера развивались у недоношенных всех трех групп примерно с одинаковой частотой: 34(15,5±2,4%); 20(16,9±3,5%); 18(18,9±4,0%). Анализ результатов нейросонографии показал, что вентрикулит чаще встречался у недоношенных с ЦМВИ и сепсисом, а менингит у детей со смешанной и бактериальной инфекцией.

Вентрикуломегалия (расширение рогов боковых желудочков) различной степени тяжести, вплоть до гидроцефалии, диагностирована у инфицированных недоношенных почти с одинаковой частотой, но чаще была II группы 30(25,4±4,6%) и III группы 22(23,4±4,4%). Это свидетельствует о тяжелых патологических процессах (внутричерепные кровоизлияния, внутриутробные инфекции, протекающих в головном мозге у недоношенных с низкой массой тела при рождении).

Патологические нейросонографические признаки (кальцификаты, кисты, минерализационная васкулопатия) у обследованных недоношенных I и II групп наблюдались реже, чем у доношенных. Так кальцификаты в I группе отмечались у

13(7,3±2,0%) и 9(4,1±2,0%), во II группе 9(4,1±2,6%) и 14(11,9±3,0%) доношенных и недоношенных соответственно. Минерализационная васкулопатия с большой частотой встречается в группе недоношенных со смешанной инфекцией

При исследовании наблюдавшихся детей с ВУИ пороки развития выявлены у 14 недоношенных с пороками развития головного мозга, у 2 (0,9±0,6%) детей диагностирована ЦМВИ, у 11(0,8±0,8%) смешанная инфекция и у 2(0,9±0,6%) детей с сепсисом.

**Таблица 1.**  
**Эхографические признаки церебральной патологии у недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями. (см. в приложении)**

Гипоксическое ишемическое, геморрагическое, инфекционное поражение центральной нервной системы чаще встречались у новорожденных со смешанной инфекцией и сепсисом.

Концентрация НСЕ в сыворотке крови у обследуемых детей определяли на 5-7 сутки жизни в остром периоде заболевания при поступлении в стационар и в динамике на 25-28 сутки жизни (завершение неонатального периода). В сыворотке крови здоровых недоношенных детей уровень НСЕ составил 6,0±0,8 нг/л, в то время как у недоношенных детей с ЦМВИ повышался в 3,4 раз и составил в среднем 20,3±1,3 нг/л. Результаты исследования уровня НСЕ у недоношенных с

микст-инфекцией в раннем и позднем неонатальном периоде выявили повышение в 4,9 раза, составив  $29,6 \pm 2,5$  нг/л и  $20,7 \pm 1,8$  нг/л соответственно. У недоношенных с сепсисом также отмечалась повышенная продукция НСЕ по сравнению с контролем в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ). В раннем неонатальном возрасте уровень НСЕ колебался от 7,9 до 31 нг/л в среднем  $20,3 \pm 1,9$  нг/л. При динамическом наблюдении этот показатель оставался высоким, в среднем составил  $18,0 \pm 1,5$  нг/л, и к концу неонатального периода не достигнул нормативных значений.

Изучение особенностей цитокинового статуса у новорожденных с перинатальными инфекциями с применением критерия Краскела-Уоллиса, выявило общее статистически достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с показателями контрольной группы: ИЛ-6 в 5,4 раза ( $\chi^2=33,9$ ;  $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  в 5,5 раз ( $\chi^2=27,0$ ;  $p < 0,001$ ),

Наиболее высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  отмечался у недоношенных с ЦМВИ и бактериальной инфекциями, ИЛ-6 у недоношенных со смешанной и бактериальной инфекциями.

**Таблица 2.**  
**Нейроиммунологические показатели в крови у недоношенных с перинатальными инфекциями**  
(см. в приложении)

Анализируя значения НСЕ у недоношенных вычислены площадь ROC-кривой, стандартная ошибка, определены 95%-ные верхние и нижние границы

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

Для прогностической ценности НСЕ на основании координат ROC-кривой определены Cutof Point (точки отсечения), когда сумма значений чувствительности и специфичности достигает максимального уровня. У недоношенных оптимальной «точкой отсечения» для НСЕ является величина 11 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Se)  $85,3 \pm 6,1\%$ , специфичность (Sp)  $90,0 \pm 9,5\%$ . Оптимальной «точкой отсечения» для ИЛ-1 $\beta$  является величина 3,5 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Se)  $97,1 \pm 2,9\%$ , специфичность (Sp)  $90,0 \pm 9,5\%$ ; при ИЛ-6  $\geq 4$  – Se = 100,0%, Sp =  $90,0 \pm 9,5\%$ ,

**Таблица 3.**  
**«Точки отсечения» для НСЕ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 у недоношенных с перинатальными инфекциями.**

	НСЕ $\geq$ 11	ИЛ-1 $\beta$ $> 3,5$	ИЛ-6 $> 4$
Чувствительность – истинно (+) результаты Se	$85,3 \pm 6,1$	$97,1 \pm 2,9$	$100,0 \pm 90,0$
Специфичность – истинно (-) результаты Sp	$90,0 \pm 9,5$	$90,0 \pm 9,5$	$90,0 \pm 9,5$
Предсказательная полезность (+) результата pPV	$96,7 \pm 3,3$	$97,1 \pm 2,9$	$97,1 \pm 2,8$
Предсказательная полезность (-) результата nPV	$64,3 \pm 12,8$	$90,0 \pm 9,5$	$100,0 \pm 0,0$

Отношение правдоподобия (+) результата LR+	8,53 хорошо	97,1 хор	10,00 хор
Отношение правдоподобия (-) результата LR-	0,16 хорошо	0,03 отл	0,00 отл
Общий диагностический вес теста DK	86,4±5,2	95,5±3,1	97,7±2,2

Общий диагностический вес тест НСЕ составляет 86,4±5,2% ИЛ-1β 95,5±3,1%, ИЛ-97,7±2,2% и это свидетельствует об их хорошей диагностической эффективности.

Далее мы применили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of variance) и оценили вес фактора (ВФ) при НСЕ≥11 ВФ=84,8(95%ДИ:86,3-83,3;p<0,001), при ИЛ-1β>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),

У недоношенных с перинатальными инфекциями с помощью корреляционного анализа р-Спирмена выявлен ряд связей между поражением ЦНС, НСЕ и показателями, характеризующими тяжесть заболевания. Содержание НСЕ находилась в прямой средней корреляции с анемией недоношенных, проявляющееся снижением гемоглобина ( $\rho_s=0,508$ ,  $p=0,001$ ) и эритроцитов ( $\rho_s=0,355$ ,  $p=0,27$ ). Уровень НСЕ зависит от гиперпродукции ИЛ-1β ( $\rho_s=,584$ , $p<0,001$ ), ИЛ-6 ( $\rho_s=,450$ , $p=0,001$ ). Корреляционный анализ выявил прямую среднюю связь с поражением ЦНС ( $\rho_s=,501$ ,  $p<0,001$ ) и слабая связь с инфекционным поражением ЦНС ( $\rho_s=,353$ , $p=0,019$ ). Рождение недоношенных с перинатальным поражением ЦНС было связано с отягощенным антенатальным анамнезом:

гинекологическими заболеваниями ( $\rho_s=0,101$ ,  $p=0,30$ ), анемией беременных( $\rho_s=0,116$ , $p=0,030$ ), экстрагенитальной патологией ( $\rho_s=0,131$ , $p=0,005$ ). Гипоксическое поражение ЦНС также отрицательно зависело от антропометрических параметров при рождении: Эти дети имели низкие массу тела ( $\rho_s=-0,098$ ,  $p=0,035$ ), рост тела ( $\rho_s=-0,119$ ,  $p=0,013$ ), оценку по шкале Апгар на 1 минуте ( $\rho_s=-0,485$ ,  $p<0,001$ ) и 5 минуте ( $\rho_s=-0,440$ ,  $p<0,001$ ), уровень гемоглобина ( $\rho_s=-0,174$ ,  $p<0,001$ ) и эритроцитов ( $\rho_s=-0,156$ ,  $p<0,001$ ). Прямая корреляционная связь выявлена между поражением ЦНС и повышением уровня билирубина ( $\rho_s=0,256$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1β( $\rho_s=,579$ , $p<0,001$ ), ИЛ-6( $\rho_s=,547$ , $p=0,003$ ), ИЛ-18( $\rho_s=,514$ , $p<0,001$ ), ФНО-α ( $\rho_s=,363$ , $p=0,016$ ).

Анализируя проявления перинатальных инфекций установлено, что наиболее частыми являются неврологические нарушения, которые проявляются гипоксически-ишемическим, гипоксически-геморрагическим и инфекционным поражением ЦНС. Выявленная корреляционная связь между показателями НСЕ и цитокинами свидетельствуют об острой системной реакции организма в ответ на инфекционный фактор на фоне тяжелого поражения ЦНС.

**Заключение:** Таким образом, осуществлен комплексный подход, включающий клинические, эходоплерографические, иммунологические исследования у новорожденных с перинатальными инфекциями для своевременного прогнозирования оценки

тяжести поражения ЦНС. По-видимому, высокие уровни НСЕ, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения ЦНС в результате гипоксии, интоксикации, воспаления. Таким образом, хорошая диагностическая ценность нейроиммунологических показателей в сыворотке крови у новорожденных с перинатальными инфекциями позволяет использовать их как маркер повреждения гематоэнцефалического барьера, своевременно прогнозировать, оценивать тяжесть поражения ЦНС и проводить раннюю коррекцию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Царегородцев А. Д., Ружицкая Е. А., Кистенева Л. Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему // Российский вестник перинатологии и педиатрии, том 62, №1, 2017, с.5-9. [Tsaregorodtsev A. D., Ruzhitskaya E. A., Kisteneva L. B. *Persistiruyushchie infektsii v pediatrii: sovremenniy vzglyad na problemu* // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii, tom 62, №1, 2017, s.5-9. (In Russ.)].
2. Bale J.F.Jr. Cytomegalovirus infections. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: (3): 101–106.
3. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Причины мертворождения и смерти новорожденных, умерших в течение первых суток жизни, по материалам аутопсии и вирусологических исследований // Вопросы практической педиатрии. Материалы Ежегодного Конгресса перинатальной медицины Современная перинатология: организация, технология и качество (Москва, 27-29 сентября 2010 года), т.5, Приложение № 1. – С. 56. [Nisevich L.L., Talalaev A.G., Kask L.N. i dr. *Prichiny mertvorozhdeniya i smerti novorozhdennykh, umershih v techenie pervykh sutok zhizni, po materialam autopsii i virusologicheskikh issledovaniy. Voprosy prakticheskoy pediatrii. Materialy V Ezhegodnogo Kongressa perinatal'noy meditsiny «Sovremennaya perinatologiya: organizatsiya, tekhnologiya i kachestvo».* Moskva, 27–29 sentyabrya 2010 goda [Questions of practical pediatrics. Proceedings of the V annual congress of perinatal medicine «Modern perinatal medicine: organization, technology and quality». Moscow, 27–29 September, 2010]. 2010, Vol. 5, Supplement no. 1, p. 56. (In Russ.)].
4. Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. и др. Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных // Цитокины и воспаление, 2011, № 1, с.12-17. [Dolгих Т.Р., Belkova Т.Н., Tirskaја Yu.I. et al *Clinical and immunological aspects of intrauterine infections with central nervous system damage in newborns. Citokiny i vospalenie.* 2011; 10 (1): 46–50. (In Russ.)].
5. Мамедбейли А.К. Сравнительная характеристика поражений центральной нервной системы у новорожденных с внутриутробными инфекциями различной этиологии // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - №3. - С. 95-96. [Mamedbeili A.K. *Sravnitel'naya kharakteristika porazhenii tsentral'noi nervnoi sistemy u novorozhdennykh s vnutriutrobnymi infektsiyami razlichnoi etiologii* // Voprosy prakticheskoi pediatrii. - 2010. - №3. - S. 95-96(In Russ.)].
6. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии. // Педиатрия

- 2010, том 89, № 1, С. 25—31. [Taranushenko T.E., Okuneva O.S., Dem'yanova I.M. Urovni belkov neironal'noi i glial'noi prirody v krvi novorozhdennykh pri tserebral'noi ishemii. //Pediatriya 2010, том 89, № 1, С. 25—31(In Russ.)].
7. Максимова А.К. Особенности системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных детей при врожденной инфекции ДНК- вирусной этиологии./ Автореферат. ... дисс.мед.наук. Новосибирск 2009, 44 с. [Maksutova A.K. Osobennosti sistemnogo vospalitel'nogo otveta u donoshennykh i nedonoshennykh detei pri vrozhdennoi infektsii DNK- virusnoi etiologii./ Avtoreferat. ... diss.med.nauk. Novosibirsk 2009, 44 s. (In Russ.)].
8. Кравченко Л.В., Афонин А.А. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2011. - Т.90, №1. - С.39-43. [Kravchenko L.V., Afonin A.A. Osobennosti tsitokinovogo statusa u detei pervykh mesyatssev zhizni s generalizovannoi tsitomegalovirusnoi infektsiei. // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. - 2011. - T.90, №1. - S.39-43. (In Russ.)].
9. Zarkesh M<sup>1</sup>, Sedaghat F<sup>1</sup>, Heidarzadeh A<sup>2</sup> et al. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants//Pediatri Int. 2016 Feb;58(2):119-25. doi: 10.1111/ped.12754.
10. Çelik HT<sup>1</sup>, Portakal O<sup>2</sup>, Yiğit Ş<sup>1</sup> et al Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. PLoS One. 2015 May 21;10(5):e0127170. doi: 10.1371/journal.pone.0127170. eCollection 2015.
11. Гараев В.Р., Зубарева О.Е., Шумилина М.В. Влияние содержания провоспалительных цитокинов в крови на повторную судорожную активность у новорожденных с гипоксически - ишемической энцефалопатией // Нейрохирургия и неврология детского возраста, 2011, Т. 30, № 4, с. 49-51. [Garaev V.R., Zubareva O.E., Shumilina M.V. Vliyanie sodержaniya provospalitel'nykh tsitokinov v krvi na povtornuyu sudorozhnyuyu aktivnost' u novorozhdennykh s gipoksicheski - ishemicheskoi entsefalopatiei // Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta, 2011, T. 30, № 4, с. 49-51. (In Russ.)].

**Таблица 1.**
**Эхографические признаки церебральной патологии у недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями.**

	<b>I группа (n=220)</b>	<b>II группа (n=118)</b>	<b>III группа (n=95)</b>	$\chi^2$ $p_{ku}$	<b>F; p</b>
Гемодинамические изменения ишемического характера:	133*** 52,0±3,8%	77*** 65,3±4,4%	57* 60,0±5,0%	$\chi^2=48,4$ $p<0,001$	F=17,9 $p<0,001$
Нарушение мозгового кровообращения	89 40,5±3,3%	36 37,1±4,9%	29 30,5±4,7%		
Отек головного мозга	62 28,2±3,0%	13 13,4±3,5%	15 15,8±3,7%		
Церебральная ишемия II-III степени	12 5,5±1,5%	1 1,0±1,0%	5 5,3±2,3%		
Перивентрикулярная лейкомаляция	15 6,8±1,7%	2 2,1±1,4%	13 13,7±3,5%		
Гемодинамические изменения геморрагического характера:	58** 26,4±3,0%	57*** 48,3±4,6%	31** # 32,6±4,8%	$\chi^2=30,5$ $p<0,001$	F=10,8 $p<0,001$
ПВК I степени	36 16,4±2,5%	34 28,8±4,2%	21 22,1±4,3%		
ПВК II степени	16 7,3±1,8%	20 19,3±3,5%	8 8,4±2,8%		
ПВК III степени	6 2,8±1,0%	3 2,5±1,4%	2 2,1±1,5%-		
Гемодинамические изменения инфекционного характера	34 15,5±2,4%	20 16,9±3,5%	18^^^ # 18,9±4,0%	$\chi^2=7,1$ $p=0,069$	F=2,4 $p=0,068$
Вентрикулит	33** 15,0±2,4%	16 13,6±3,2%	16 16,8±3,8%		
Менингит	2 0,9±0,6%	4 3,4±1,7%	3 3,2±1,8%		
Кальцификаты	9 4,1±1,3%	14 11,9±3,0%	-		
Порок развития головного мозга.	2 0,9±0,6%	11 0,8±0,8%	2 2,1±1,4%		

Перивентрикулярные кисты	16 7,3±1,8%	21 17,8±3,5%	1 1,7±3,6%		
Минерализационная васкулопатия	12 5,5±1,5%	16 13,6±3,2%	2 2,1±1,4%		
Вентрикуломегалия	45 20,5±2,6%	30 25,4±4,6%	22 23,4±4,4%		

**Примечание:**

1. Статистическая достоверность разницы: с показателями контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$

В скобках указан 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя граница)

2.  $\chi^2$ ;  $p_{\text{кн}}$  – результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела-Уоллиса

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

Таблица 2.

Нейроиммунологические показатели в крови у недоношенных с перинатальными инфекциями

Показатели, пг/мл	Контрольная группа	I группа (n=14)	II группа (n=9)	III группа (n=21)	$\chi^2$ ; $p_{ku}$	F; p
ИЛ-1 $\beta$	2,8 $\pm$ 0,2 (2,4 – 3,2)	14,2 $\pm$ 2,5 (8,8-19,5)	9,5 $\pm$ 1,9 (5-13,9)	21,8 $\pm$ 3,4 (14,2-29,3)	$\chi^2=27,0$ ; p < 0,001	F = 10,1; p < 0,001
ИЛ-6	3,4 $\pm$ 0,1 (3,2 – 3,7)	12,7 $\pm$ 1,6 (9,3-16,1)	16,1 $\pm$ 2,0 (11,6-20,7)	28,2 $\pm$ 2,2 (23,4-33,1)	$\chi^2=34$ ; p < 0,001	F = 35,6; p < 0,001
НСЕ	6,0 $\pm$ 0,8 (4 – 12)	20,3 $\pm$ 1,3 (7-29)	29,6 $\pm$ 2,5 (14-41)	20,3 $\pm$ 1,9 (7,9-31)	$\chi^2=20,3$ ; p < 0,001	F = 9,1; p < 0,001
НСЕ в динамике	14,5 $\pm$ 1,1 (8-21,2)	14,5 $\pm$ 1,1 (8-21,2)	20,7 $\pm$ 1,8 (12,8-32)	18,0 $\pm$ 1,5 (9,9-23,5)	$\chi^2=0,9$ ; p < 0,001	F = 0,53; p = 0,006

**Примечание:**

1. Статистическая достоверность разницы: с показателями контрольной группы: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001

В скобках указан 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя граница)

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

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