



УДК 6183.3-06:616.9:578.825.11]-036.1-07
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.38-45

ДИНАМІКА КОРЕЛЯЦІЙНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ДОСЛІДЖУВАНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ДІТЕЙ ІЗ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ ІЗ TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ

Горленко О. М., Чухран Ю. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) і неонатальний сепсис є найбільш актуальними і дискусійними проблемами сучасної неонатології, зважаючи, що інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2].

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати динаміку кореляційних взаємозв'язків у досліджуваних показниках при оптимізованому лікуванні немовлят з ВУІ, народжених від матерів з ідентифікованою TORCH-інфекцією.

Матеріали та методи. Обстежувана група включала: досліджуваних новонароджених із діагнозом ВУІ (n=109), народжених від матерів (вік 31,31±2,08 рр.) із діагностованою TORCH-інфекцією та контрольна група (n=31 немовлят). Для проведення наукового дослідження група немовлят була розподілена на 2 частини з метою проведення оптимізованого лікування з додаванням препарату фармакотерапевтичної групи «Імуноглобулін людини нормальний» (2 група дослідження) з наступним порівнянням з групою немовлят (1 група), які отримували стандартне лікування.

Результати досліджень. У досліджуваній групі немовлят, народжених від TORCH-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеня важкості, респіраторний дистрес синдром, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, бронхолегенева дисплазія, вроджена пневмонія, некротичний ентероколіт. За даними нейросонограмів було ідентифіковано внутрішньошлуночкові крововиливи головного мозку, 1–4 ступенів. Тривалість респіраторної підтримки (ШВЛ) у групі немовлят тривала в діапазоні від 2,2 дня до 21 дня. При проведенні дослідження та аналізі даних імунологічних показників та факторів запальної відповіді дитячого організму були виявлені патологічні зміни рівнів. За даними кореляційного аналізу простежуються позитивні кореляційні зв'язки середнього ступеня: Іл-1 та прокальцитонін ($r=0,33$); Іл-6 та Іл-10 ($r=0,44$); Іл-10 та простагландин E2 ($r=0,44$); неоптерин та простагландин E2 ($r=0,39$), що свідчить про синергізм у виконанні біологічно активних процесів. Спостерігалися негативні кореляційні зв'язки середнього ступеня між такими параметрами: Іл-1 та гестаційний вік немовлят ($r=-0,36$); Іл-6 та Іл-8 ($r=-0,34$); γ -ІФН та ФНП- α ($r=-0,43$), що свідчить про різнонаправленість взаємодій учасників запальної відповіді дитячого організму. Динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків свідчить про наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 ($r=0,43$; $p<0,01$) у групі 2, яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою терапії, що підтверджує активність цитокинової ланки до захисних процесів.

Висновки. Значення параметрів цитокинового профілю (Іл-1, Іл-6, Іл-8, Іл-10) варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2; 14, 10; 6 разів відповідно. Динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків надає інформацію про наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 ($r=0,43$; $p<0,01$) у групі 2, яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою терапії. Проведене лікування свідчить про ефективне спрямування проведеного лікування оптимізованою терапією з включенням IgG, що включає нівелювання патологічного механізму підтримки запального процесу та активність цитокинової ланки до захисних процесів у дитячому організмі.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, цитокиновий профіль, медіатори запалення, імуноглобулін G, новонароджені.

The dynamics of correlational relationships between the studied indicators in children with IUI born to mothers with TORCH infection

Horlenko O.M., Chukhran Ju.Ju.

Abstract. Introduction. Intrauterine infections (IUI) and neonatal sepsis are the most urgent and debatable problems of modern neonatology, considering that infectious pathology determines the high level of morbidity and mortality of newborns.

Aim. To investigate the dynamics of correlational relationships in the studied indicators during the optimized treatment of infants with IUI, born to mothers with an identified TORCH infection.

Materials and methods. The examined group included: examined newborns with a diagnosis of IUI (n=109), born to mothers (age 31.31 ± 2.08 years) diagnosed with TORCH infection and a control group (n=31 infants). To conduct a scientific study, a group of infants was divided into 2 subgroups in order to carry out optimized treatment with the addition of a drug from the pharmacotherapeutic group «Human normal immunoglobulin» (study group 2), followed by a comparison with a group of infants (group 1) who received standard treatment.

The results. Respiratory disorders of varying degrees of severity, respiratory distress syndrome, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, bronchopulmonary dysplasia, congenital pneumonia, necrotizing enterocolitis were observed in the studied group of infants born to TORCH-infected mothers. Intraventricular hemorrhages of the brain, 1-4 degrees, were identified, according to neurosonogram data. The duration of respiratory support in the group of infants was ranged from 2.2 days to 21.0 days.

During the study and analysis of the data of immunological indicators and factors of the inflammatory response of the child's organism, pathological changes in the levels were found. According to correlation analysis, positive correlations of medium degree are noted: IL-1 and Procalcitonin ($r=0.33$); IL-6 and IL-10 ($r=0.44$); IL-10 and Prostaglandin E2 ($r=0.44$); Neopterin and Prostaglandin E2 ($r=0.39$), which indicates synergism in the performance of biologically active processes. Moderate negative correlations were observed between the following parameters: IL-1 and gestational age of babies ($r=-0.36$); IL-6 and IL-8 ($r=-0.34$); γ -IFN and TNF- α ($r=-0.43$), which indicates multidirectional interactions of the participants of the inflammatory response in the child's organism. The dynamic analysis of correlation relationships indicates the existence of reliable relationships between IL-6 and IL-10 ($r=0.43$; $p<0.01$) in group 2, which persists even after treatment with an optimized therapy scheme, which confirms the activity of cytokine links for the protective processes.

Conclusion. The values of the cytokine profile parameters (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) varied within the reference values, but with significant differences with the values of the control group, which amounted to 1.2; 14; 10; 6 times, respectively. The dynamic correlation analysis of relationships provides information about the presence of reliable relationships between IL-6 and IL-10 ($r=0.43$; $p<0.01$) in group 2, which persists even in the patients after treatment with using an optimized therapy scheme. The carried out treatment shows the effective direction of the using treatment with optimized therapy (which include IgG). We had leveling of the pathological mechanism of supporting the inflammatory process and the activity of the cytokine link to the protective processes in the child's body, as a results.

Key words: Intrauterine infection, Cytokine profile, inflammatory mediators, immunoglobulin G, newborns.

Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) і неонатальний сепсис є найбільш актуальними і дискусійними проблемами сучасної неонатології, адже інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2]. Проблеми ВУІ набули особливої актуальності, оскільки досягнення сучасної реаніматології дозволяють забезпечити виживання новонароджених, у яких була ідентифікована важка форма ВУІ [3, 4]. Отримані дані досліджень, проведених в акушерсько-гінекологічних і неонатальних клініках, продемонстрували, що різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми не лише викликають гострі і хронічні запальні процеси органів малого тазу вагітної, але й є причиною важких ВУІ плода і новонародженого, а також можуть формувати патологію, безпосередньо не пов'язану з розвитком запального процесу [5, 6]. ВУІ – це встановлений факт внутрішньоутробного проникнення до плода мікроорганізмів, при якому спостерігаються характерні для інфекційної патології патофізіологічні зміни, що виявляються пренатально або незаба-

ром після народження, а під внутрішньоутробним інфікуванням плода і новонародженого розуміють патологічний стан, що формується під впливом інфекційної патології матері та пов'язаного з нею інфікування навколоплідних вод, плаценти, пуповини, плода на тлі зміни імунологічної реактивності новонародженого без ознак інфекційної хвороби [7, 6]. Частота виявлення ВУІ остаточно не встановлена, проте, за даними літератури, поширеність ВУІ може досягати 10–15 % усіх вагітностей, а внутрішньоутробне інфікування коливається в межах від 6 до 55 %, досягаючи 80 % серед недоношених дітей. У структурі ВУІ вірусні і/або вірус-асоційовані інфекції є найбільш небезпечними і важко прогнозованими. Вірусні інфекції під час вагітності призводять до цілого ряду наслідків для матері та плода, починаючи від безсимптомного перебігу захворювання й закінчуючи критичними станами, що спричиняють важку материнську захворюваність, мертвонародження, передчасні пологи, обмеження внутрішньоутробного розвитку та вроджені аномалії плода, що стає очевидним при народженні або пізніше [5, 8]. Найбільш



значимий ризик інфікування плода виникає у разі первинної інфекції вагітної [9]. Отже, ВУІ, особливо вірусні, залишаються майже некерованою причиною репродуктивних втрат, дитячої захворюваності та інвалідності. Патологічний вплив мікроорганізмів на плід під час вагітності призводить до різноманітних порушень, у тому числі переривання вагітності, формування органних вад, розвитку важкого інфекційного запалення або латентно процесу з елементами персистенції в постнатальному періоді. ВУІ інфікування нерідко супроводжується розвитком станів, загрозливих для життя новонароджених, що визначає медико-соціальну значимість проблеми і потребує подальших поглиблених досліджень.

Мета дослідження

Вивчити та проаналізувати динаміку кореляційних взаємозв'язків у досліджуваних показниках при оптимізованому лікуванні немовлят із ВУІ, народжених від матерів з ідентифікованою ТОРЧ-інфекцією.

Матеріали та методи

Обстежувана група включала новонароджених з діагнозом ВУІ ($n=109$), народжених від матерів (вік $31,31 \pm 2,08$ рр.) із діагностованою ТОРЧ-інфекцією. Для проведення наукового дослідження група немовлят була розподілена на 2 частини з метою оцінки проведення оптимізованого лікування, з додаванням препарату фармакотерапевтичної групи «Імуноглобулін людини нормальний» (2 група дослідження) з наступним порівнянням із даними групи немовлят (1 група), які отримували

стандартне лікування. Середня вага новонароджених $1877,69 \pm 981,78$ г (min – 600 г; max – 4000 г). Спостереження та лікування новонароджених проводилось у відділенні невідкладної допомоги НКП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської Ради. Обстеження включало загально-клінічні, імунологічні дослідження, дослідження маркерів запальної відповіді дитячого організму. Статистичний аналіз результатів обстеження хворих здійснювався за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA). Оцінка отриманих результатів виконувалася з використанням параметричних і непараметричних методів.

Результати досліджень

У досліджуваній групі немовлят, народжених від ТОРЧ-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеня важкості, респіраторний дистрес синдром, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, вроджену пневмонію, некротичний ентероколіт. За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньо-шлуночкові крововиливи головного мозку, 1–4 ступенів. Тривалість респіраторної підтримки (ШВЛ) у групі немовлят тривала в діапазоні від 2,2 дня до 21 дня.

При вивченні та аналізі даних імунологічних показників і факторів запальної відповіді дитячого організму були виявлені патологічні зміни рівнів показників. Проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків між досліджуваними параметрами на старті дослідження, та було виявлено достовірні кореляційні коефіцієнти різного ступеня (табл. 1).

Таблиця 1

Статистично значимі кореляційні зв'язки між досліджуваними лабораторними параметрами

Параметри	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	Статистична достовірність, p
Іл-1 Прокальцитонін	0,33	0,04
Іл-1 Гестаційний вік	-0,36	0,02
Іл-6 Іл-8	-0,34	0,03
Іл-6 Іл-10	0,44	0,005
γ -ІФН ФНП- α	-0,43	0,006
Пг E2 Іл-10	0,44	0,006
Пг E2 Неоптерин	0,39	0,02

Отже, за даними таблиці 2, спостерігається кореляційний зв'язок середнього рівня Іл-6 - Іл-10 ($r=0,44$) та Іл-6 - Іл-8 ($r=-0,34$), що відповідає фізіологічним закономірностям взаємовпливів між інтерлейкінами. Іл-1, 6 складають групу прозапальних інтерлейкінів, а Іл-10 відноситься до складу проти-запальних. Іл-10 викликає супресію продукції практично всіх прозапальних цитокінів та перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (Іл-6, Іл-8, ФНП- α) [8]. За даними провідних вчених доведено, що Іл-10 інгібує ефект інтерферона- γ та синтез неоптерина моноцитами/макрофагами [2, 6, 9].

Повноцінна імунна відповідь забезпечена лише за активної взаємодії між цитокінами. Біологічний ефект одного цитокіна, зазвичай, реалізується разом із дією інших.

Відомо, що цитокіни володіють широким спектром біологічних властивостей – взаємодіють між собою, утворюють універсальну мережу, яка запускає і регулює каскад запальних, імунних, метаболічних процесів – як локальних, так і системних, направлених на нейтралізацію і елімінацію патогенних агентів. До медіаторів запалення, які беруть участь у розвитку запальної відповіді, крім цитокінів, включені інтерферони. Головними прозапальними медіаторами є ФНП- α та Іл-1. Роль ФНП- α у розвитку сепсису пов'язана з: підвищенням прокоагуляційних властивостей ендотелію, активацією адгезії нейтрофілів, індукції виділення інших прозапальних цитокінів, стимуляції катаболізму, лихоманки, синтезу гострофазних білків.

Важливість ІФН- γ в імунній системі частково зумовлена його здатністю безпосередньо інгібувати реплікацію вірусів, а також здатністю імуностимулюючого та імуномодельючого характеру. За нашими даними різнонаправлена кореляційна залежність між рівнями γ -ІФН та ФНП- α у крові обстежених новонароджених складає $r=-0,43$, яка зумовлена характерологічними даними розглянутих показників.

Інтерлейкіни – це цитокіни, відповідальні за передачу інформації між лейкоцитами. При їх застосуванні одна група лейкоцитів може впливати на іншу. Інтерлейкін 6 (Іл-6) є різноспрямованим. Він продукується моноцитами та макрофагами. Іл-6 безпосередньо і дієво стимулює запальні процеси. Однак висока концентрація цієї речовини може

обмежити розвиток запалення. Це пов'язано з тим, що інтерлейкін-6 блокує синтез запальних цитокінів через механізм інгібування зворотного зв'язку. Іл-6 є прозапальним цитокіном із двома напрямками дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію гострофазових білків, сприяє активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імуноглобулінів, стимулює гемопоез та утворення тромбоцитів. Синтезується активованими макрофагами і Т-клітинами [9, 10]. Підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів. Іл-10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (Іл-6, Іл-8, ФНП- α) Позитивно направлений коефіцієнт кореляції між інтерлейкінами 6 та 10 ($r=0,44$) продемонстрував відповідність перебігу класичним правилам.

Інтерлейкін 1 (Іл-1) – це назва, яка визначає цілу групу цитокінів, які мають вирішальне значення в процесі запалення, є основним тригерним механізмом для ініціації продукції інших прозапальних цитокінів. І як наслідок розвивається біохімічний та функціональний каскад запальних патобіохімічних процесів. Він виробляється у відповідь на різноманітні антигени. Тест на прокальцитонін має також високий діагностичний потенціал, який простежується у наших дослідженнях і дозволяє максимально діагностувати захворювання, визначати важкість, перебіг і подальший прогноз.

Важливою віхою у дослідженнях відіграє гестаційний вік немовлят, який має вагомий вплив на розвиток захворювання та характеристику запального процесу. Заслужують на увагу особливості неспецифічної резистентності у плода та новонародженого. Внутрішньоутробно здатність фагоцитуючих клітин порівняно незначна. Після народження дитини фагоцитарна здатність лейкоцитів збільшується. У той же час і нейтрофіли, і моноцити в перші 6 місяців життя дитини не справляються із завершальною фазою фагоцитозу – знищенням ліганду, що особливо проявляється по відношенню до



патогенних мікроорганізмів. У цьому віці фагоцити дитини не здатні боротися з пневмококами, що пояснює досить часто виникнення пневмоній і відносно високу летальність у немовлят. У новонародженої дитини, поряд з недосконалістю фагоцитозу, відзначається низька здатність синтезувати інтерферони [1, 8]. У зв'язку з цим у новонародженого є схильність до генералізації бактеріального запалення та виникнення сепсису. Дані закономірності спостерігаються і в наших дослідженнях. Взаємозв'язки Іл-1 та гестаційний вік мають зворотний кореляційний зв'язок середнього рівня ($r=-0,36$). Даний факт можна оцінювати таким чином: чим менший гестаційний вік, тим більше буде продукція Іл-1 у зв'язку із фізіологічними віковими особливостями.

Дія Іл-6 реалізується після взаємодії з двома компонентами специфічного гетеродимерного рецептора (gp130 і Іл-6Р). Інтерлейкін 8 (Іл-8) один із основних прозапальних хемокінів, утворений макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Іл-8 – це цитокін, який стимулює міграцію імунних клітин по всьому тілу. Це означає, що він стимулює рух і поширення Т-лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів. Ця дія має оборонний характер [8]. За нашими даними спостерігається кореляційний взаємозв'язок середнього рівня ($r=0,44$), що презентує одна-напраленість взаємодії біологічно активних субстратів.

У запальному процесі важлива роль належить медіаторам запалення – цитокінам. Але концентрація окремих цитокінів відображає лише обмежений погляд на взаємодію між ними та імунокомпетентними клітинами. Тому найоптимальнішим є вимірювання рівня неоптерину (НП). Неоптерин – речовина, яка синтезується моноцитами та макрофагами під впливом інтерферону γ та меншою мірою активованими клітинами судинного ендотелію. НП грає певну роль у реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів. Його концентрація відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагов.

Простагландини мають надзвичайно широкий спектр фізіологічних ефектів, відносяться до найактивніших біогенних речовин, які виконують в організмі три основні функції: підтримуючу, молекулярну, медіаторну. Доведена участь простагландинів у запальному процесі. Вони здатні змінювати активність ферментів, впливати на синтез гормонів та коригувати їхню дію на різні органи та тканини. Дисбаланс у тому синтезі призводить до розвитку багатьох захворювань. Так, у тканинах дихальних шляхів утворюються простагландини F2 і E2, зокрема E синтезується в легеневій тканині у бронхах і здатний викликати скорочення м'язу бронхів. Простагландини можна віднести до внутрішньоклітинних низькомолекулярних регуляторів, але є активними і в позаклітинному просторі. Кореляційний аналіз отриманих результатів показав позитивні залежності середнього рівня концентрації НП від Простагландину E2 ($r=0,39$, $p=0,02$).

За нашими даними спостерігаються достовірні кореляційні взаємозв'язки також між рівнями Іл-10 та простагландином E2. При запальному процесу Простагландин E2 бере участь у всіх процесах, що призводять до класичних ознак запалення: почервоніння, набряк, біль, також має імуномодельючі властивості та вплив на ріст, структуру кісток, що дуже важливо для немовлят. Іл-10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів, інгібує ефект інтерферону на синтез неоптерину моноцитами/макрофагами. Підвищення рівня протизапального цитокіну Іл-10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів [8, 9].

За результатами кореляційного аналізу презентовано позитивний середнього ступеня взаємозв'язок Простагландину E2 до Іл-10 ($r=0,44$, $p=0,006$).

Також проведено динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків з урахуванням різних схем лікування у немовлят (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка кореляційних зв'язків залежно від схеми терапії

Параметри	Немовлята до лікування (кореляційний коефіцієнт Пірсона (r); статистична достовірність (p))	I група (n=40) після лікування (кореляційний коефіцієнт Пірсона (r); статистична достовірність (p))	2 група (n=40) після лікування (кореляційний коефіцієнт Пірсона (r); статистична достовірність (p))
Іл-1 Прокальцитонін	r=0,33; p=0,04	r=0,15; p=0,31	r=0,28; p=0,03
Іл-6 Іл-8	r=-0,34; p=0,03	r=-0,26; p=0,09	r=-0,18; p=0,14
Іл-6 Іл-10	r=0,44; p=0,005	r=0,17; p=0,29	r=0,43; p<0,01
γ-ІФН ФНП-α	r=-0,43; p=0,006	r=0,03; p=0,87	r=0,03; p=0,82
Пг E2 Іл-10	r=0,44; p=0,006	r=0,12; p=0,43	r=0,15; p=0,23
Пг E2 Неоптерин	r=0,39; p=0,02	r=-0,15; p=0,32	r=-0,08; p=0,53
Іл-1 Гестаційний вік	r=-0,36; p=0,02	-	-

За даними таблиці 2 можна припускати, про ефективне спрямування проведеного лікування оптимізованою терапією з включенням імуноглобулінів G. Підтвердженням є наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 (r=0,43; p<0,01), яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою лікування, що свідчить про готовність цитокінової ланки до активних захисних процесів. За умовного поділу цитокін залежно від індукованих ним біологічних ефектів розподіляють на групи. Іл-6 відноситься до групи регуляторів природної резистентності. У плані активації і регуляції неспецифічних реакцій організму із захисту від колонізації носіїв чужорідної генетичної інформації. Іл-6 бере участь у регуляції майже у всіх фізіологічних захисних реакціях та сприяє розвитку імунної відповіді дитячого організму.

Іл-10 відноситься до групи, які регулюють запальний процес та мають протизапальні властивості. Основним напрямком дії є сприяння розвитку гуморальної імунної відповіді та виражена протизапальна дія [10]. Інші динамічні кореляційні взаємозв'язки між показниками є недостовірними та свідчать про нівелювання патологічного механізму підтримки запального процесу в дитячому організмі.

Сучасні дослідження демонструють, що найчастіше внутрішньоутробне зараження

плода викликають саме вірусні інфекції матері. Спектр вірусів, що зумовлюють вроджену патологію, постійно розширюється. Окрім вірусу краснухи, ВПГ, ЦМВ, її можуть викликати віруси вітряної віспи, гепатиту В і С, грипу, аденовіруси, парво- і ентеровіруси та деякі інші. Для плода особливо небезпечні збудники інфекційних захворювань матері під час вагітності, оскільки у плода відсутній як активний, так і пасивний імунітет щодо мікроорганізмів, що визначає розвиток інфекційного процесу. Оскільки більша частина захворювань вагітних, що призводять до ВВІ, перебігає в субклінічній, латентній формі з активацією процесу при будь-якому порушенні гомеостазу, це утрудняє клінічну діагностику. При цьому діагностика щодо клінічних проявів, без залучення специфічних мікробіологічних досліджень, призводить до діагностичних помилок у 90–95% випадках. Імунологічна незрілість новонародженого може призвести до порушення реакції на збудники інфекції. Різні інфекційні збудники є своєрідним «первинним афектом» сепсису як комплексного патологічного процесу, що охоплює організм, і кожна з інфекцій відрізняється своїми особливостями розвитку патологічного процесу, а сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги для дослідження. Доведено, що внутрішньоутробна



інфекція має негативний вплив на гомеостатичні показники немовлят, зокрема, на показники запальної відповіді дитячого організму.

Симптоматичні запальні біомаркери можуть бути використані для ідентифікації патологічного стану немовляти як доповнення для допланових лабораторних досліджень, з метою ранньої корекції наслідків ВУІ. Ця затримка у виявленні уражених немовлят може призвести до тривалої та непотрібної терапії, виникнення стійких штамів мікроорганізмів, зростання витрат на лікування та, зокрема, більш високий ризик ускладнень, таких як церебральний параліч або внутрішньопушечковий крововилив.

Висновки

1. Значення параметрів цитокінового профілю (Іл-1, Іл-6, Іл-8, Іл-10) варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2;14, 10;6 разів відповідно

2. Рівні запальних медіаторів (γ -IFN, Прокальцитоніна, Неоптерина, ФНП- α , Пг Е2) достовірно відрізнялися від даних контрольної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 1,3,3;25;4 рази відповідно.

3. За даними кореляційного аналізу відмічаються позитивні кореляційні зв'язки середнього ступеня: Іл-1 та прокальцитонін ($r=0,33$); Іл-6 та Іл-10 ($r=0,44$); Іл-10 та простагландин Е2 ($r=0,44$); неоптерин та простагландин Е2 ($r=0,39$), що свідчить про синергізм у виконанні біологічно активних процесів.

4. Спостерігалися негативні кореляційні зв'язки середнього ступеня між такими параметрами: Іл-1 та гестаційний вік немовлят ($r=-0,36$); Іл-6 та Іл-8 ($r=-0,34$); γ -ІФН та ФНП- α ($r=-0,43$), що свідчить про різнонаправленість взаємодій учасників запальної відповіді дитячого організму.

5. Динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків надає інформацію про наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 ($r=0,43$; $p<0,01$) у групі 2, яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою терапії, що свідчить про готовність цитокінової ланки до активних захисних процесів.

6. Проведене лікування свідчить про ефективне спрямування оптимізованої терапії з додаванням препарату фармакотерапевтичної групи «Імуноглобулін людини нормальний», що презентує нівелювання патологічного механізму підтримки запального процесу в дитячому організмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. 2012 Dec; 27 (6): 616-22. doi: 10.1016 / j.jcrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12; 22 (2): 707. doi: 10.3390 / ijms22020707.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-30. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. [Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy]. *J Virol*. 2020 Dec 22; 95 (2): e01381-19. doi: 10.1128 / JVI.01381-19.
5. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, Andalus-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014 Oct; 276 (4): 404-12. doi: 10.1111 / joim.12265.
6. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР, Коляндарецька СВ, Волошинович НС. Внутрішньоутробне інфікування плода – реалії діагностики та лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;Том 11;2(40): 27-32. doi: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5
7. Aidyn G, Salmanov1,2, Oleg M. Ishchak3, Serhii A. Dobarin4 et alt. Perinatal Infections in Ukraine: Results of Multicenter Study. *Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 9 PART 1, SEPTEMBER 2021;2025-2032*. doi: 10.36740/WLek202109101
8. Кузнецова ЛВ., Бабаджан ВД., Харченко НВ. Імунологія: підручник. 2013; Вінниця Меркьюрі Поділля: 565.
9. Пипа ЛВ., Мургіна ММ. Сучасні уявлення про патогенез і діагностику гнійно-септичних станів у дітей (частина 1). *Інфекційні хвороби*; 2017,2(88):32-40. doi: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998



10. Шаповал СД, Савон ІЛ, Трибушний ОВ., Максимова О.О., Софілканич М.М. Цитокиновий статус хворих на сепсис. Запорізький медичний журнал. 2020, Т. 22, 4 (121):515-519 doi:10.14739/2310-1210.2020.4.208375

REFERENCES

1. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. 2012 Dec; 27 (6): 616-22. doi: 10.1016 / j.jcrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12; 22 (2): 707. doi: 10.3390 / ijms22020707.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-30. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. [Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy]. *J Virol*. 2020 Dec 22; 95 (2): e01381-19. doi: 10.1128 / JVI.01381-19.
5. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, Andalus-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014 Oct; 276 (4): 404-12. doi: 10.1111 / joim.12265.
6. Semenyak AV, Andriyets' OA, Nitsovych IR, Kolyandrets'ka SV, Voloshynovych NS. Vnutrishn'outrobne infikuvannya plodu – realiyi diahnostryky ta likuvannya. [Intrauterine infection of the fetus - the realities of diagnosis and treatment Neonatology, surgery and perinatal medicine]. 2021 Vol 11 ;2(40): 27-32. doi: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5 (in Ukrainian).
7. Aidyn G. Salmanov^{1,2}, Oleg M. Ishchak³, Serhii A. Dobarin⁴ et al. Perinatal Infections in Ukraine: Results of Multicenter Study. *Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 9 PART 1, September 2021;2025-2032*. doi: 10.36740/WLek202109101
8. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV. Immunolohiya : pidruchnyk. [Immunology: a textbook]. 2013; Vinnytsya Merk'yuri Podillya: 565. (in Ukrainian).
9. Pyra LV, Murhina MM. Suchasni ufvlennya pro patohenez i diahnostryku hniyno-septychnykh staniv u ditey (chastyna 1). Infektsiyni khvoroby. [Modern information on the pathogenesis and diagnosis of purulent-septic conditions in children (part 1). Infectious diseases]. 2017;2(88):32-40. doi: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998 10. (in Ukrainian).
10. Shapoval SD, Savon IL, Trybushnyy OV, Maksymova O.O., Sofilkanych M.M. Tsytokinovy status khvorykh na sepsys. Zaporozhskyy medychnyy zhurnal. [Cytokine status of patients with sepsis. Zaporozhye Medical Journal]. 2020, T 22, 4 (121):515-519. doi:10.14739/2310-1210.2020.4.208375. (in Ukrainian).

Отримано 09.12.2022 р.