

УДК 616-002-022-053.32

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

Б. Т. Тусупкалиев, А. К. Жумалина, Б. А. Жекеева, Р. М. Байжанова

**Западно-Казахстанский Государственный медицинский Университет
имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан**

Введение. Внутриутробным инфекциям принадлежит центральное место среди проблем перинатальной медицины. В условиях инфицирования организма компоненты моноцитарно-макрофагальной системы начинают продуцировать про- и противовоспалительные цитокины.

Цель исследования - изучить и сравнить уровень и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, а также сравнить проявление клинической картины внутриутробной инфекции вирусной этиологии у новорожденных в зависимости от массы тела.

Результаты. У новорожденных с весом более 2500 г отмечались более высокие показатели содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, ИЛ-1 β , ($p < 0.001$) по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных с малой массой тела при рождении. Более низкие показатели ИЛ-1 β в сыворотке крови у новорожденных с малой массой тела можно объяснить незрелостью и низкой функциональной активностью иммунных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также выше у новорожденных с весом более 2500 г по сравнению с новорожденными с малой массой тела при рождении ($p = 0.002$).

Выводы. Уровень про- и противовоспалительного цитокинов у новорожденных с малой массой тела статистическая значимость ниже, по сравнению, аналогичного цитокина у новорожденных с весом более 2500 г. У новорожденных с малой массой тела иммунный ответ на инфекционный процесс снижен, по сравнению с новорожденными сравнительной группы, что связано с незрелостью клеточно-гуморального звена иммунитета.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, новорожденные с малой массой тела, интерлейкин 1, интерлейкин 10, иммунная незрелость, моноцитарно-макрофагальная система, системно-воспалительный иммунный ответ.

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE IN NEWBORN CHILDREN WITH LOW BODY WEIGHT IN INTRAUTERINE INFECTION

B. T. Tussupkaliev, A. K. Zhumalina, B. A. Zhekeyeva, R. M. Baizhanova

**West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov,
Aktobe city. Kazakhstan**

Introduction. Intrauterine infections are considered to be of central significance among the problems of the field of perinatal medicine. In the circumstances where an organism gets infected, the components of the monocyte-macrophage system begin to produce pro- and anti-inflammatory cytokines.

Objective. Perform and compare the level and proportion between the pro- and anti-inflammatory cytokines among newborn children suffering intrauterine infection, depending on the weight of the body.

Results. In case of newborn children weighted 2500g., there have been higher levels of pro-inflammatory cytokines in the serum, IL-1 β , as compared to similar parameters among newborn children with a low body weight at the time of birth ($p < 0.001$). The lower contents of IL-1 β in the serum of

immature babies may be accounted for by considering the immaturity and the low functional activity of the immune cells that synthesize pro-inflammatory cytokines. Levels of anti-inflammatory IL-10 cytokine are also higher among mature newborn children in comparison to the ones with a low body weight at the time of birth ($p = 0.002$).

Conclusions. Level of pro- and anti-inflammatory cytokines for newborn children with a low body weight is assuredly low, as compared to the similar cytokine in mature newborns. Among newborn children with a low body weight, immune response to the infection process is significantly reduced, as compared to mature newborn children, which may be accounted for by the immaturity of the cell-humoral component of their immune systems.

Keywords: intrauterine infection, prematurity, interleukin 1, interleukin 10, immune immaturity, monocyte-macrophage system, systemic inflammatory immune response.

ҚҰРСАҚ ІШІЛІК ИНФИЦИРЛЕНГЕН САЛМАҒЫ АЗ НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ИММУНДЫ ЖАУАБЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Б. Т. Тусупкалиев, А. К. Жумалина, Б. А. Жекеева, Р. М. Байжанова

**Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті
Ақтөбе қаласы, Қазақстан**

Кіріспе. Перинатальды медицина мәселелерінің ішінде құрсақішілік инфекциялар ерекше орында. Ағзаның инфицирленуі кезінде моноцитарлы-макрофагалды жүйе қабыну және қабынуға қарсы цитокиндерін бөле бастайды.

Зерттеу мақсаты. Құрсақішілік инфицирленген жаңа туған нәрестелердің салмағына қарай қабыну және қабынуға қарсы цитокиндер деңгейін және вирусты этиологиялы құрсақішілік инфекцияның клиникалық корінісін салыстыра отырып талдау.

Нәтижелер. Туғандағы салмағы аз нәрестелермен салыстырғанда салмағы 2500 г аса салмақтағы нәрестелерде қан сарысуында қабыну цитокиндерінің анағұрлым жоғары көрсеткіштері ИЛ-1 β анықталды ($p < 0.001$). Аз салмақты нәрестелер қан сарысуында анықталған ИЛ-1 β -ның салыстырмалы төмен көрсеткіштерін қабыну цитокиндерін өндіретін иммунды жасушалардың жетілмеуімен және қызметтік белсенділігінің төмендігімен түсіндіруге болады. Салмағы 2500 г аса салмақтағы нәрестелерде ИЛ-10 қабыну цитокинінің деңгейі туғандағы салмағы аз нәрестелермен салыстырғанда анағұрлым жоғары ($p = 0.002$).

Қорытынды. Туғандағы салмағы аз нәрестелердің қабыну және қабынуға қарсы цитокиндер деңгейі салмағы 2500 г аса салмақтағы нәрестелермен салыстырғанда төмен екенін нақты айтуға болады. Туғандағы салмағы аз нәрестелердің жұқпалы процесске қайтаратын жауабы салмағы 2500 г аса салмақтағы нәрестелермен салыстырғанда біршама төмен, бұл өз кезегінде иммунитеттің жасуша-гуморалдық тізбегінің толық жетілмеуімен түсіндіріледі.

Негізгі сөздер: құрсақішілік инфицирлену, салмағы аз нәрестелер, интерлейкин 1, интерлейкин 10, иммундық жетілмеу, моноцитарлы – макрофагалды жүйе, жүйелі қабынудың иммунды жауабы.

Библиографическая ссылка:

Тусупкалиев Б. Т., Жумалина А. К., Жекеева Б. А., Байжанова Р. М. Особенности иммунного ответа у новорожденных с малой массой тела при внутриутробном инфицировании // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 5. С. 52-60.

*Tussupkaliev B. T., Zhumalina A. K., Zhekeyeva B. A., Baizhanova R. M. Features of immune response in newborn children with low body weight in intrauterine infection. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 5, pp. 52-60.*

Тусупкалиев Б. Т., Жумалина А. К., Жекеева Б. А., Байжанова Р. М. Құрсақ ішілік инфицирленген салмағы аз нәрестелердің иммунды жауабының ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 5. Б. 52-60.

Введение

На сегодняшний день, проблема выхаживания детей с малой массой тела остается одной из наиболее актуальных вопросов в отечественной перинатологии и неонатологии. Внутриутробные инфекции являются наиболее актуальными и дискуссионными проблемами современной неонатологии. Внутриутробным инфекциям принадлежит центральное место среди проблем перинатальной медицины. Частота их колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей [3,4]. Частота внутриутробного инфицирования составляет 10% всех беременностей и сильно влияет на показатели репродуктивных потерь. В структуре ВУИ вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются наиболее опасными и трудно диагностируемыми из-за клинической малосимптомности или асимптомности [1,15].

Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусной инфекцией колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8% [1].

Инфекционный процесс является важным специфическим комплексом, поражающим внутренние органы при внедрении в организм возбудителей [4,16]. Патогенез инфекционного процесса включает ряд последовательных этапов, захватывающий в патологический процесс все органы и системы человека. Тем временем формируется специфическая реакция со стороны иммунной системы. В условиях инфицирования организма с последующим развитием эндо- и экзотоксикоза тканевые макрофаги и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы, активированные микробными антигенами, начинают продуцировать ряд цитокинов. Цитокины и другие медиаторы воспаления, формирующиеся в процессе антигенной стимуляции иммунной системы, являются медиаторами межклеточных реакций, участвующими в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления и т. д.; они также обеспечивают взаимодействие иммунной системы с другими системами организма [16, 11, 10, 20].

Все медиаторы организма можно отнести к двум основным группам – провоспалительные

(инициирующие реакцию воспаления) и противовоспалительные (блокирующие воспалительные процессы). К провоспалительным агентам относят: фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, эластазу нейтрофилов, ИНФ- γ , протеинкиназу, хемоаттрактантные белки моноцитов 1 и 2, фактор ингибции лейкемии или D-фактор, тромбоксан, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адгезивные растворимые молекулы, вазоактивные нейропептиды, фосфолипазу A2, тирозинкиназу, ИАП-1, свободные кислородные радикалы, простаглицлин, простагландины, CD 14 и многие другие [6,17].

К противовоспалительным агентам относят: ИЛ-1 β растворимый рецептор, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, тип II рецептора ИЛ-1, липополисахаридсвязывающие белки, ИЛ-2 растворимый рецептор, трансформирующий фактор роста-b, адреналин, ФНО- α растворимый рецептор, антагонист рецептора лейкотриена B4, растворимый CD 14, белки «теплового шока» и многие другие [11,16]. В физиологическом состоянии цитокины содержатся в крови на минимальном уровне.

При физиологическом состоянии иммунная система препятствует беспорядочной продукции цитокинов и медиаторов воспаления и обеспечивает адекватную ответную реакцию организма на воспалительный процесс. При первичном контакте организма с инфекционным агентом в ответ на их токсины и продукты жизнедеятельности в крови начинают одновременно продуцироваться как про-, так и противовоспалительные цитокины. Если в организме этот контакт прекращается про- и противовоспалительные цитокины начинают подавлять активность друг друга. В результате чего отмечается более благоприятное течение воспалительного процесса, и очаг воспаления ограничивается [5,23].

Провоспалительные цитокины являются необходимыми медиаторами адекватного противоинфекционного ответа, однако наряду с защитным эффектом, могут оказывать повреждающее действие на организм, обуславливая развитие септического шока и полиорганной недостаточности. Противовоспалительные цитокины проявляются в качестве механизма негативного контроля за воспалительной реакцией, но могут вызывать

глубокое угнетение иммунитета и вести к иммуносупрессии, обуславливая высокую летальность, особенно среди недоношенных [24]. Представления о системном воспалительном ответе и цитокиновая концепция патогенеза сепсиса в клиническую практику введены R.C. Bone и W. Ertel [11]. R. Bone выделил три стадии развития системного воспалительного ответа. В I стадии в реакцию, прежде всего, вовлекаются клеточные факторы неспецифической резистентности – грануло- и моноцитарные фагоциты, которые с помощью цитокинов и гуморальных факторов репарации локализуют процесс на местном уровне.

Во II стадии малые количества цитокинов высвобождаются из продуцирующих их клеток в системный кровоток и активируют регионарный адаптивный иммунитет и системные механизмы естественной резистентности организма. При этом уровень цитокинов с провоспалительной активностью тонко контролируется выработкой противовоспалительных цитокинов. При чрезмерном воздействии на организм повреждающего фактора, а также при неадекватной продукции цитокинов, обусловленной дефицитом и функциональной несостоятельностью клеток гранулоцитарно-моноцитарного ряда, при несостоятельности и истощении факторов и механизмов естественной резистентности нормальное формирование адаптивного иммунитета нарушается, воспалительный процесс последовательно генерализуется и закономерно переходит в III стадию. Происходит лавинообразное нарастание уровня провоспалительных цитокинов и их преобладание над противовоспалительными цитокинами, что клинически проявляется в форме сепсиса с множественными органами и системными дисфункциями или септическим шоком. Затем происходит истощение адаптационных механизмов, включая возможности иммунной системы, и развивается глубокий и продолжительный компенсаторный противовоспалительный ответ, сопровождающийся ранним и тяжелым иммунодефицитом [4,11,13].

Доказано, что вирус простого герпеса и цитомегаловирус обладают иммуносупрессивным свойством, а также способны угнетать активность макрофагов, Т-лимфоцитов,

продукцию антител, цитокинов, интерферонов и т.д. [2, 6].

Цель исследования – изучить и сравнить уровень и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при внутриутробной инфекции вирусной этиологии у новорожденных в зависимости от массы тела.

Материалы и методы. Настоящее исследование является проспективным сравнительным и открытым. Протокол исследования утвержден на заседании локальной этической комиссии (выписка из протокола №5 Заседания Локального биоэтического комитета при ЗКГМУ им. М. Оспанова от 08.11.13г). Все процедуры проводились согласно Хельсинской декларации [25]. Нами было обследовано 120 детей с внутриутробным инфицированием. В зависимости от веса они были разделены на 2 группы: основную и сравнительную. В основную группу вошли 60 новорожденных, которые родились с массой тела менее 2500 г от преждевременных родов.

42 (70%) новорожденных при рождении имели низкую массу тела (2500-1500 г - НМТ). 16 (26%) детей при рождении имели очень низкую массу тела (1500-1000 г - ОНМТ) и 2 (3,3%) новорожденных имели экстремально низкую массу тела (менее 1000г - ЭНМТ). В группу сравнения включены 60 детей, родившиеся с массой тела более 2500 г. Из 120 обследуемых умерли в неонатальном периоде 4 новорожденных (масса тела менее 2500 г.).

Критерии включения в исследование: информированное согласие родителей или опекунов новорожденных участвовать в исследовании, для основной группы – новорожденные с малой массой тела при рождении (менее 2500 г), для контрольной – новорожденные с массой тела более 2500 г, а также подтвержденная внутриутробная инфекция вирусной этиологии. Исключенных новорожденных не было.

Новорожденных мы обследовали на базе отделения патологии новорожденных, отделения реанимации и интенсивной терапии ОПЦ г. Актобе в период с 01.12.2013-31.08.2015 гг. Наблюдение за инфицированными детьми проводили в динамике, начиная с первых дней поступления в стационар, а также выявляли клинические признаки

врожденной вирусной инфекции с определением гематологических и биохимических показателей крови, микроэлементов. Провели ультразвуковое исследование паренхиматозных органов и головного мозга.

Детей отбирали в группы на основании клинических проявлений внутриутробной инфекции вирусной этиологии в периоде новорожденности, а также по сроку гестации и массе тела. Лабораторная диагностика внутриутробной инфекций проводилась на ранних этапах наблюдения за детьми в отделении реанимации и интенсивной терапии, отделении патологии новорожденных.

Подтверждение диагноза осуществлялось с использованием серологических и молекулярно-биологических методов с определением уровня IgM и IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типов, цитомегаловируса (ЦМВ) и хламидий методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора MULTISKAN ASCENT (Финляндия) с использованием Т-системы «Хемо» и обнаружением ДНК-вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у детей (тест системы ДНК технологии).

Определение содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-10 в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием реагентов Siemens («IMMULITE 1000», Москва, Россия).

Анализ результатов проводился с использованием средней арифметической, с

помощью сравнения 2-х независимых групп по критерию Манна-Уитни, корреляцию по Спирмену, критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия между группами при $p \leq 0.05$. Статистическую обработку материала полученных результатов проводили с помощью программы «SAS» версия 9.2.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов клинического обследования детей среди основных нозологических форм у новорожденных с весом более 2500г были выявлены три основные формы (либо их сочетание): TORCH – синдром (анг. Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) – у 13%, врожденная пневмония – у 23,5% и Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) – у 46,1% детей. У новорожденных с малой массой тела нозологические формы распределились следующим образом: врожденная пневмония у 43 (71,6%), фетальный гепатит - 12 (19,04%) и Внутрочерепные кровоизлияния (ВЧК) у 23 (38,3%) детей, врожденные пороки развития - 9 (15%).

У новорожденных с малой массой тела в клинической картине отмечалась анемия различной степени. Анемия легкой степени выявлялась у 40% детей (24 новорожденных), анемия средней степени у 15% (9 детей), анемия тяжелой степени у 3 новорожденных 5%.

Таблица 1.

Верификация возбудителей при помощи ИФА.

Вид возбудителя	Новорожденные с массой тела более 2500г n = 60	Новорожденные с малой массой тела, n = 60
Ассоциированная вирусная (ЦМВ + ВПГ)	53 (44%)	57 (47,5%)
Вирус простого герпеса	4 (3,3%)	2 (1,6%)
Цитомегаловирус	3 (2,5%)	1 (0,8%)
Всего	60	60

В результате проведенных исследований внутриутробная инфекция диагностирована, в основном, у всех новорожденных. В структуре ВУИ преобладали ассоциированная вирусная инфекция (ЦМВ + ВПГ). Моноинфекции составили ЦМВИ в 3,3%, тогда как герпетическая инфекция (ВПГ) была выявлена в 4,9% случаев. Хламидиоз не был

диагностирован ни в одном случае. Можно предполагать, что подтверждение этиологии внутриутробной инфекции наиболее возможно в более поздние сроки течения инфекционного процесса, что, скорее всего, связано со степенью зрелости и развитием иммунной системы. И, наоборот, трудность выявления в начальные сроки инфекционного процесса,

вероятно, связана со свойствами вирусов (способностью их ускользнуть от иммунного надзора), незрелостью самой иммунной системы, особенно, у недоношенных детей (невозможностью реализовать полноценный иммунный ответ). Таким образом, в структуре

ВУИ преобладают ассоциированные вирусные инфекции.

Также у новорожденных с внутриутробной инфекцией были определены уровни про- и противовоспалительного цитокинов.

Таблица 2.

Показатели содержания ИЛ-1 β, ИЛ-10 в сыворотке крови детей с внутриутробной инфекцией (ЦМВ, ВПГ).

Показатель, пг/мл	Новорожденные с весом более 2500 г., n = 60	Дети с малой массой тела при рождении, n = 60	p
ИЛ-1β	154,2 ± 22,5	59,2 ± 4,5	p = 0.001
ИЛ-10	19,3 ± 4,8	6,17 ± 1,6	p = 0.002

В таблице 2 приведены результаты исследования содержания противовоспалительных агентов в сыворотке крови больных детей с врожденной инфекцией. У детей сравнительной группы отмечались более высокие показатели содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, ИЛ-1β по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных с малой массой тела при рождении, что свидетельствует о более выраженном воспалительном ответе у новорожденных с весом более 2500 г с врожденной вирусной инфекцией (p<0.001). При этом цитокины из факторов защиты организма от инфекций, могут превратиться в фактор агрессии, способствуя развитию деструктивных процессов и формированию полиорганной недостаточности [6,10]. Более низкие показатели ИЛ-1β в сыворотке крови у детей с малой массой тела при рождении можно объяснить как меньшим количеством иммунокомпетентных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, так и их низкой функциональной активностью у данной группы пациентов. У новорожденных с малой массой тела вирусы в большей степени подавляют интерферон-синтезирующий механизм клеток за счет угнетения синтеза активирующих белков и протеинкиназы[18]. У новорожденных с массой более 2500 г отмечается более высокие показатели содержания провоспалительного цитокина в сыворотке крови ИЛ-1β, (p<0.001) по сравнению с аналогичным показателем у новорожденных с малой массой тела, что свидетельствует о более выраженном воспалительном ответе у детей

сравнительной группы с врожденной вирусной инфекцией. Более низкие показатели ИЛ-1β в сыворотке крови у новорожденных с малой массой тела можно объяснить незрелостью и низкой функциональной активностью иммунных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также выше у новорожденных с массой более 2500 г по сравнению с новорожденными с малой массой тела при рождении (p<0.005). Таким образом, как видно из таблицы 2, у новорожденных сравнительной группы происходит значительное статистически значимое увеличение уровня ИЛ-1β, что можно объяснить активацией клеток моноцитарно-макрофагальной природы в ответ на воздействие вирусной инфекции с первых дней жизни. Подобные исследования ранее не проводились.

Выводы:

1. У новорожденных с врожденным инфицированием выявлено наличие дисбаланса в цитокиновой сети с повышением уровня провоспалительного цитокина (ИЛ-1β) и значительным снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-10).
2. Уровень провоспалительного цитокина (ИЛ-1β) у новорожденных с малой массой тела статистически значимо ниже, по сравнению с уровнем аналогичного цитокина у новорожденных с весом более 2500 г при рождении.
3. У новорожденных с малой массой тела иммунный ответ на инфекционный процесс (ВПГ и ЦМВ) статистически значимо снижен по сравнению с новорожденными, имевшими вес при рождении более 2500 г, что связано с

незрелостью клеточно-гуморального звена иммунитета.

Литература:

1. Алямовская Г. А., Кешищян Е. С. Выявление прямых маркеров цитомегаловируса и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. 2005. №1. С. 14-19.
2. Барычева Л. Ю. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекции // Рос. вест. перинат. и педиатрии. 2004. № 3. С. 48-54.
3. Белоконь В. В. Нарушения цитокин-продуцирующей функции мононуклеаров крови при персистентных вирусных инфекциях: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Томск, 2005. 26 с.
4. Володин Н. Н., Дегтярева М. В. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы // Педиатрия. 2001. №4. С. 4-8.
5. Тусупкалиев Б. Т., Толегенова Г. А., Шалекенова С. Е., Герасименко Н. И. Внутриутробные инфекции у новорожденных детей. Актобе, 2004. С. 9.
6. Черных Е. Р. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунол. 2001.Т.3, № 3. С. 415–429.
7. Anne Greenough, John Osborne Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection Text. / G. Nigro [et al]. // 2000. Vol. P. 110.
8. Benitz W. E. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection // Pediatrics. 1998. №102. P.41.
9. Berger C. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk of septicaemia // Eur.J.Pediatr. 1995. №154. P.138-144.
10. Berner R. Elevated gene expression of interleukin – 8 in cord blood is a sensitive marker for neonatal infection // Eur. J. Pediatr 2000. Vol.159. P.205-210.
11. Bone R. S. The pathogenesis of sepsis. // Ann.Intern.Med. 1991.Vol. 115. P. 457-468.
12. Boskabadi H. Evaluation of serum interleukins – 6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality // Iranian Journal of Basic Medical Sciences 16 (12).2013. P. 1232 – 1237.
13. Caruso C., Buffa S, Candore G. et al, Mechanisms of immunosenescence. Immun. Ageing. 2009 Jul 22;6:10. doi:10.1186/1742-4936-10.
14. Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome / M.F. Gayant, E.A.Steegers, B.A.Semmecort [et al.] // Obstet. Gynecol.Surv. 2002. Vol.57. P.245-256.
15. Dessi A. et.al. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: Metabolomics // Early Human Development 90 (SUPPL. 1). 2014. P. 19-S21.
16. Kimura H. et al. Relapse of neonatal herpes simplex virus infection // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. 2003. Vol.88, № 6. P. 483–486.
17. Kurokawa C.S. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes // Turkish Journal of Pediatrics. 2013. 55(6). P. 598-605.
18. Lusyati S. et.al. Cytokines patterns in newborn infants with late onset sepsis // Journal of Neonatal. Perinatal Medicine. 2013. 6(2). P. 153–163.
19. Offermanns, S. and W. Rosenthal, 2008. Encyclopedia of Molecular Pharmacology, 2nd. Springer, pp: 437-438.
20. Staras S. A., Dollard S. C., Radford K. W., Flanders W. D., Pass R. F. and Cannon M. J. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin. Infect. Dis.2006 Nov 1; 43(9): 1143-51. Epub 2006 Oct 2.
21. Sugitharini V., Prema A., Berla Thangam. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis // Inflammation Research 62(12). 2013. P. 1025-1034.
22. Shah B. A. Neonatal sepsis an old problem with new insights / B.A. Shah, J.F. Padbury // Virulence 5 (1). 2014. P. 163-171.
23. Tussupkaliev B., Zhusupova J. T., Utegenova D. T. Intrauterine cytomegalovirus infection in newborns. In the Proceedings of the International Conference “Modern Clinical Medicine: the Study of the Etiology and Pathogenesis of Diseases, Methods of Prevention, Diagnosis and Treatment”, Section 10, Pediatrics, Moscow, pp: 173-177.

24. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stresscritically ill. // Bratisl Lek Listy. 2001. Vol.102, №1. P.5-14.

25. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. June 1964. (59th WMA General Assembly, Seoul, Oktober 2008).

References:

1. Alyamovskaya G. A., Keshishchyan E. S. Vyyavlenie pryamykh markerov tsitomegalovirusa i protivovirusnykh antitel u detey rannego vozrasta [Identification of direct markers of cytomegalovirus and antiviral antibodies in infants]. Voprosy virusologii [Questions of Virology]. 2005. №1. P. 14–19.

2. Barycheva L. Yu. Osobennosti immunooy adaptatsii u detey rannego vozrasta s vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii [Features of the immune adaptation in infants with congenital CMV infection] Ros. vest. perinat. i pediatrii Ros [Gazette of. perinat. and pediatrics] 2004. № 3. P. 48–54.

3. Belokon' V. V. Narusheniya tsitokinproduktiruyushchey funktsii mononuklearov krovi pri persistentnykh virusnykh infektsiyakh [Violations of cytokine function of mononuclear cells in the blood of persistent viral infections. Doct. Diss]: avtoref. dis. . kand. med. nauk. Tomsk. 2005. 26. P.

4. Volodin N. N., Degtyareva M. V. Immunologiya perinatal'nogo perioda: problemy i perspektivy [Immunology perinatal period: problems and prospects]. Pediatriya [Pediatrics]. 2001. №4. P. 4–8.

5. Tusupkaliev B. T. Tolegenova G. A. Shalekenova S. E. Gerasimenko N. I. Vnutriutrobnye infektsii u novorozhdennykh detey [Intrauterine infection in newborns]. Aktobe. 2004, P. 79.

6. Chernykh E. R. i dr. Tsitokinovyy balans v patogeneze sistemnogo vospalitel'nogo otveta: novaya misha' immunoterapevticheskikh vozdeystviy pri lechenii sepsisa [Cytokine balance in the pathogenesis of systemic inflammatory response: a new target for immunotherapeutic effects in the treatment of sepsis]. Med. immunol. [Med. immunol]. 2001. T.3, № 3. P. 415–429.

7. Anne Greenough, John Osborne. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings

in pregnant woven with primary cytomegalovirus infection Text. 2000. Vol. 110.

8. Benitz W. E. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998. №102. P.41.

9. Berger C. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk of septicaemia. Eur.J.Pediatr.1995. №154. P.138-144.

10. Berner R. Elevated gene expression of interleukin – 8 in cord blood is a sensitive marker for neonatal infection. Eur. J. Pediatr. 2000. Vol.159. P.205-210.

11. Bone R. S. The pathogenesis of sepsis. Ann.Intern.Med. 1991. Vol.115. P.457-468.

12. Boskabadi H. Evolution of serum interleukins – 6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 16 (12). 2013. P. 1232 – 1237.

13. Caruso C., Buffa S, Candore G. et al. Mechanisms of immunosenescence. Immun. Ageing. 2009 Jul 22;6:10. doi:10.1186/1742 49336-10.

14. Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome / M.F. Gayant, E.A.Steegers, B.A.Semmecort. Obstet. Gynecol.Surv. 2002.Vol.57. P.245-256.

15. Dessi A. et.al. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: Metabolomics Early Human Development 90 (SUPPL. 1). 2014. P. 19-S21.

16. Kimura H. et al. Relapse of neonatal herpes simplex virus infection. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. 2003. Vol.88, № 6. P. 483–486.

17. Kurokawa C. S. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes. Turkish J. of Pediatrics. 2013. 55(6). P. 598-605.

18. Lusyati S. et.al. Cytokines patterns in newborn infants with late onset sepsis. Journal of Neonatal. Perinatal Medicine. 2013.6(2).P. 153-163.

19. Offermanns, S. and W. Rosenthal, 2008. Encyclopedia of Molecular Pharmacology, 2nd. Springer, pp: 437-438.

20. Staras S. A., Dollard S. C., Radford K. W., Flanders W. D., Pass R. F. and Cannon M.J. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin. Infect. Dis.2006 Nov 1; 43(9): 1143-51. Epub 2006 Oct 2.

21. Sugitharini V., Prema A., Berla Thangam. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis. *Inflammation Research* 62(12). 2013. P. 1025-1034.

22. Shah B.A. Neonatal sepsis an old problem with new insights. *Virulence* 5 (1). 2014. P. 163-171.

23. Tussupkaliev B., Zhusupova J. T., Utegenova D. T. Intrauterine cytomegalovirus infection in newborns. In the Proceedings of the International Conference «Modern Clinical Medicine: the Study of the Etiology and

Pathogenesis of Diseases, Methods of Prevention, Diagnosis and Treatment». Section 10, Pediatrics, Moscow. pp: 173-177.

24. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stresscritically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001. Vol.102, №1. P. 5-14.

25. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. June 1964. 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.

Контактная информация:

Жекеева Ботагоз Аманжоловна - PhD докторант, кафедра детских болезней №1 Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета имени Марата Оспанова. г. Актобе Казахстан.

Почтовый адрес: Казахстан, г. Актобе, 030000, ул. Бр. Жубановых 283, корпус 3 кв.25.

E-mail: zh.botagoz@mail.ru

Телефон: 87014207584