

## СТАТЬИ

УДК 616.24-008.4-053.3

**ЭТИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА  
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ  
В ГОРОДЕ БИШКЕК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ****<sup>1</sup>Боконбаева С.Дж., <sup>2</sup>Урматова Б.К., <sup>1</sup>Зейвальд С.В.***<sup>1</sup>Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,  
e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru;**<sup>2</sup>Кыргызская государственная медицинская академия, Бишкек,  
e-mail: begaimkubanychbek@gmail.com*

Респираторный дистресс-синдром новорожденных занимает лидирующее место в структуре причин мертворождаемости и смертности недоношенных новорожденных детей во всем мире. Роль инфекции в невынашивании беременности и рождении недоношенных детей общепризнана. Цель исследования – определить роль специфической для перинатального периода инфекции, к которым относят цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2, микоплазм и хламидий, в развитии синдрома дыхательных расстройств. Исследование проведено в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных детей городского перинатального центра г. Бишкек. Этиология изучена методом иммуноферментного анализа у 108, методом полимеразно-цепной реакции – у 80 недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом за 2020–2021 гг. В данном исследовании при иммуноферментном анализе иммуноглобулин М не определяется ни у одной из изученных инфекций перинатального периода. Однако выявляется в относительно большом количестве иммуноглобулин G к цитомегаловирусу (43,52%) и вирусу простого герпеса 1 и 2 (42,59%), для которых маточно-плацентарный барьер проницаем. Наличие иммуноглобулина G свидетельствует о принадлежности их к материнскому организму. В то же время положительная полимеразно-цепная реакция доказывает этиологическую роль цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1 и 2 (в 23,75% и 13,75% соответственно) в развитии синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей. Однако полностью исключается этиологическая роль микоплазм и хламидий. С ростом срока гестации достоверно увеличивается риск инфицирования плода ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром, недоношенность, новорожденный, перинатальный период, инфекция

**ETIOLOGY OF THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME  
IN PREMATURE NEWBORNS IN BISHKEK CITY  
OF THE KYRGYZ REPUBLIC****<sup>1</sup>Bokonbaeva S.Dzh., <sup>2</sup>Urmatova B.K., <sup>1</sup>Zeyvald S.V.***<sup>1</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek,  
e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru;**<sup>2</sup>Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, e-mail: begaimkubanychbek@gmail.com*

Respiratory distress syndrome of newborns is the leading cause of stillbirth and mortality of premature newborns worldwide. The role of infection in pregnancy failure and premature birth is generally recognized. The aim of the study is to determine the role of perinatal period-specific infections, including cytomegalovirus, herpes simplex virus 1 and 2, mycoplasmas and chlamydia in the development of respiratory distress syndrome. The study was conducted in the neonatal intensive care and pathology departments of the City Perinatal Center of Bishkek. Etiology was studied by enzyme immunoassay method in 108 and by polymerase chain reaction method in 80 premature infants with respiratory distress syndrome for the period 2020–2021. In this study, immunoglobulin M is not detected in any of the studied perinatal infections by enzyme-linked immunosorbent assay. However, immunoglobulin G to cytomegalovirus (43.52%) and herpes simplex virus 1 and 2 (42.59%), for which the uteroplacental barrier is permeable, is detected in relatively large amounts. The presence of immunoglobulin G indicates their maternal affiliation. At the same time, positive polymerase-chain reaction proves the etiologic role of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 and 2 (in 23.75% and 13.75%, respectively) in the development of respiratory distress syndrome in premature infants. However, the etiologic role of mycoplasmas and chlamydia is completely excluded. The risk of fetal infection increases significantly with increasing gestational age ( $p < 0,001$ ).

**Keywords:** respiratory distress syndrome, prematurity, newborn, infection, perinatal period

**Введение**

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) или синдром дыхательных расстройств новорожденных (СДРН) – наиболее тяжелая и часто встречающаяся перинатальная патология, раз-

вивающаяся вследствие дефицита сурфактанта и незрелости легких [1, с. 578]. Проблема РДСН в Кыргызстане обусловлена тем, что перинатальная патология вышла на первое место в структуре детской заболеваемости и смертности. Значимость

изучения проблем недоношенных детей возросла с переходом страны на критерии живорожденности ВОЗ. По данным исследований ЮНИСЕФ (2017), в нашей стране РДСН является одной из основных причин мертворождаемости и смертности недоношенных новорожденных детей [2, с. 53]. Роль инфекции в невынашивании беременности и рождении недоношенных детей общепризнана. Указывают на роль TORCH-синдрома и ИВЛ-ассоциированной инфекции в развитии и причине смерти глубоко недоношенных новорожденных детей [3]. Т.В. Осьмирко с соавт. установлено что 83% новорожденных с TORCH-синдромом были недоношенными, что подтверждает значимость инфекционного фактора в риске невынашивания беременности и рождении недоношенных детей в зарубежных и собственных исследованиях [4; 5]. Дискутабельным остается вопрос этиологии РДС у недоношенных детей. По классическому определению РДСН относят к пневмопатиям, что определяет неинфекционную теорию его развития [1, с. 580].

Таким образом, сведения о роли инфекции в развитии у недоношенных детей СДРН крайне противоречивы – от ее значимости до полного отрицания. Большинство исследователей единодушны во мнении, что инфекция, в том числе внутриутробная – одна из основных причин недоношенности [6; 7]. Роль инфекции в реализации РДСН до конца не изучена.

**Цель исследования** – изучить роль специфической для перинатального периода инфекции в развитии РДСН, иммунологическим (ИФА) и генетическим методом (ПЦР), что в стране еще не проводилось.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проведено в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных детей городского перинатального центра (ГПЦ) г. Бишкек. Этиология РДСН изучена методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 108, методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) – у 80 недоношенных детей с РДС за 2020–2021 гг.

При ИФА использовались тест-наборы: ВектоВПГ – 1,2 Ig G и Ig M, -: ВектоЦМВ – Ig G и Ig M; ВектоТоксо – Ig G и Ig M; ВектоУреаплазма урелитикум – Ig G и Ig M, Россия. ИФА проводился на оборудовании MR-96A Mindray (Китай).

Метод ПЦР проводился с помощью тест-систем АО «ВекторБест», Россия. Выделение ДНК проводили с помощью тест набора «РеалБест ДНК-экспресс». Детекцию выделенного ДНК проводили с помощью

тест-наборов: «РеалБест ДНК *Chlamydia trachomatis*», «РеалБест ДНК *Mycoplasma genitalium*», «РеалБест ДНК *Mycoplasma hominis*», «РеалБест ДНК *Ureaplasma urealyticum*», «РеалБест ДНК ВПГ-1/ВПГ-2», «РеалБест ДНК ЦМВ» на амплификаторе ДТ-96 (Россия) в соответствии с инструкциями к наборам. В качестве материала для исследования использовались соскобы клеток из носовой и ротовой полости ребенка и сыворотка пуповинной крови.

#### Результаты исследования и их обсуждение

ИФА-методом изучен спектр иммуноглобулинов IgM и IgG к специфичной флоре перинатального периода. Наличие IgM, непроницаемого для маточно-плацентарного барьера, свидетельствует о самостоятельной выработке его плодом в ответ на инфицирование. В то же время IgG может быть двойного генеза, так как он проникает для маточно-плацентарного барьера. Установлено, что только в единичных случаях (в 2–3%) в организме недоношенных с СДР выявляются IgM к ЦМВ и ВПГ герпеса 1-го и 2-го типа. А к микоплазмам и хламидиям IgM не выявлен. В то же время IgG выявляется практически в равных количествах ( $p > 0,05$ ) к ЦМВ (в 43,52%) и ВПГ (в 42,59%). К микоплазмам и хламидиям IgG выявлен в единичных случаях (табл. 1).

Таблица 1

Этиоструктура перинатальной флоры у недоношенных с СДР при ИФА

Специфическая перинатальная флора	Количество	%
IgG ЦМВ	47	43,52**
IgM ЦМВ	3	2,77
IgG ВПГ герпеса 1-го и 2-го типа	46	42,59**
IgM ВПГ герпеса 1-го и 2-го типа	2	1,85
IgG Хламидиям	3	2,77
IgM Хламидиям	–	–
IgG Микоплазмам	7	6,48
IgM Микоплазмам	–	–
Всего	108	100

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ .

Следовательно, ИФА не дает статистически значимых доказательств роли практически всей специфической перинатальной патологии в развитии СДР недоношенных детей.

В этом плане наиболее доказательно применение генетических исследований –

ПЦР с выявлением ДНК/РНК специфических патогенов. В исследованиях положительные результаты выявлены у 37 (46,25%) недоношенных. Микст-инфекция выявлена у 5 (6,25%) детей, у троих положительна ПЦР к ВПГ-1, ВПГ-2 и к микоплазме, у двоих – к ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ. Статистически значимо чаще положительная ПЦР выявляется к ЦМВ, чем к ВПГ 1 и 2 (в 23,75% и в 13,75%,  $p < 0,05$ ). Микоплазменная инфекция обнаружилась у 6 (7,5%), хламидии обнаружены у 1 (1,25%), (табл. 2).

**Таблица 2**

Этиоструктура перинатальной флоры у недоношенных детей с СДР методом ПЦР

ПЦР +	Кол-во	%
ДНК ЦМВ	19	23,75*
ДНК ВПГ 1, 2	11	13,75
ДНК Микоплазм	6	7,5
ДНК Хламидий	1	1,25
Отрицательная реакция	43	53,75
Всего	80	100

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Полученные данные доказывают роль ЦМВ в развитии СДРН, практически в четверти случаев. Реже выявлена роль ВПГ 1, 2 ( $p < 0,05$ ). В единичных случаях выявляется микст-инфекция. В этиологии СДРН микоплазмы и хламидии практически роли не играют.

При сравнительном анализе двух методов исследования отмечается, что ПЦР выявляется с высокой степенью статистической значимости, в 7,5–8,5 раз чаще ( $p < 0,001$ ) наличие в организме больных детей ДНК ЦМВ и ВПГ, чем IgM при ИФА (23,75% против 2,77% и 13,75% против 1,85%) (табл. 3).

Проведен сравнительный анализ частоты внутриутробного инфицирования недоношенных детей с СДР в зависимости от степени недоношенности по массе тела ребенка при рождении. Положительная ПЦР практически не выявляется у детей с ЭНМТ. С ростом срока гестации статистически значимо увеличивается число недоношенных детей с положительной ПЦР (с 25,81% до 58,06%,  $p < 0,001$ ), достигая максимума у детей и НМТ. Низкий показатель ПЦР с детей с ЭНМТ, даже при возможном инфицировании, связан с коротким временем для репликации вирусной инфекции (табл. 4).

**Таблица 3**

Сравнительные показатели ПЦР и ИФА

ПЦР	Кол-во (%)	ИФА	
		Кол-во (%)	
ДНК ЦМВ	19 (23,75%)	IgM	IgG
		3 (2,77%)	47 (43,52%)
ДНК ВПГ 1, 2	11 (13,75%)	2 (1,85%)	46 (42,59%)
ДНК Микоплазмы	6 (7,5%)	–	–
ДНК Хламидии	1 (1,25%)	–	3 (2,77%)
Отрицательная	43 (53,75%)	103 (95,37%)*	4 (3,7%)
Всего	80 (100%)	108 (100%)	

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

**Таблица 4**

Частота положительной ПЦР в зависимости от степени недоношенности детей с СДРН по массе тела

ВУИ ПО ВЕСУ		
	Кол-во	%
ЭНМТ до 1000 ГР	2	6,45
ОНМТ 1000–1500 ГР	8	25,81
НМТ 1500–2500 ГР	18	58,06**
Норм. МТ 2500 И БОЛЕЕ	3	9,68
Всего больных с ПЦР +	31	100

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ .

Результат ПЦР в зависимости от времени забора биоматериала

Дни забора материала	Количество недоношенных с ПЦР+	Количество недоношенных с ПЦР-	всего
0–2 дня	4 (5,00%)	17 (21,25%)	21 (26,25%)
3–5 дней	28 (35,00%)	31 (38,75%)	59 (73,75%)
Всего	32 (40,00%)	48 (60,00%)	80 (100%)

Для подтверждения полученных результатов проведено изучение результатов ПЦР у детей в зависимости от дней забора биоматериала. Отмечается, что у детей положительный результат ПЦР увеличивается в 7 раз при взятии анализа на 3–5 день, чем в первые 2 дня (табл. 5).

Как известно, IgM непроницаем для маточно-плацентарного барьера, и его наличие свидетельствует о самостоятельной выработке его плодом в ответ на инфицирование [8; 9]. В наших исследованиях при ИФА IgM не определяется ни у одной из изученных инфекций перинатального периода. Однако выявляется в относительно большом количестве IgG к ЦМВ и ВПГ 1 и 2, для которых маточно-плацентарный барьер проницаем, что подтверждают и зарубежные коллеги в своих исследованиях [4]. Наличие IgG свидетельствует о принадлежности их к материнскому организму [9]. Однако не исключается внутриутробное инфицирование, на которое плод уже способен самостоятельно вырабатывать IgG, что и может лежать в основе преждевременных родов и развития у них СДРН. Таким образом, наличие IgG может быть обусловлено двумя причинами: переходом их от матери через плаценту и выработкой самим ребенком при инфицировании в антенатальном периоде. В этом случае возможна дифференцировка материнских и фетальных IgG определением их авидности [10], что требует дополнительных исследований. Роль хламидий и микоплазм в реализации заболевания не существенна.

### Заключение

Наиболее достоверно определение этиологии заболевания генетическим методом – ПЦР. Однако время исследования ПЦР зависит от степени недоношенности ребенка и срока забора исследуемого биоматериала с учетом времени репликации инфекта. Следует подчеркнуть, что в этио-

структуре СДРН недоношенных детей наиболее значимы ЦМВ и ВПГ 1 и 2.

### Список литературы

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. Т. 1. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 704 с.
2. Mahdis Kamali, James Wright, Nadia Axiir, Hana Tasik, Kaitlin Conway, Saman Brar, Arjumand Rizvi, Zulfiqar Bhutta. Progress and determinants of newborn mortality in Kyrgyzstan. 2017. P. 50–59.
3. Боконбаева С.Дж., Насирдинов Ф.Р., Афанасенко Г.П., Ким Е.Г. Профилактика вентилятор-ассоциированных пневмоний у детей до двух месяцев жизни // Вестник КГМА. 2022. № 5. С. 106–112.
4. Осмирко Т.В., Лялина Л.В., Атласов В.О., Долгий А.А., Егорова Н.В., Пожидаева Л.Н. Клинико-эпидемиологическое обоснование и определение факторов риска рождения детей с TORCH-синдромом // Медицинский альманах. 2015. № 5. С. 75–83.
5. Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Ким Е.Г. Факторы риска и структура заболеваемости и смертности недоношенных детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2022. № 6. С. 27–33. DOI: 10.17513/mjprfi.13393.
6. Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Айламазян Э.К. Мертворождение: предпосылки и факторы риска // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. № 5. С. 634–640.
7. Evan J. Anderson, John P. DeVincenzo, Eric A.F. Simões, Leonard R. Krilov, Michael L. Forbes, Pia S. Pannaraj, Claudia M. Espinosa, Robert C. Welliver, Leslie I. Wolkoff, Ram Yogev, Paul A. Checchia, Joseph B. Domachowske, Natasha Halasa, Scott J. McBride, Veena R. Kumar, Kimmie K. McLaurin, Christopher P. Rizzo, Christopher S. Ambrose. SENTINEL1: Two-Season Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis // American Journal of Perinatology. 2020. Vol. 37, Is. 04. P. 421–429. DOI: 10.1055/s-0039-1681014.
8. Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 4. С. 36–43.
9. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мерденова З.С., Цораева Л.К., Шляйхер А.Н., Касохова В.В., Мазур А.И. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24370> (дата обращения: 25.05.2024).
10. Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.Л. Значение выявления авидности антител в крови при герпесвирусных инфекциях // Медицинский алфавит. 2016. Т. 2, № 18. С. 31–34.