

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616-053.3;616.9

На правах рукописи

ЮСУПОВА

Мукарамхон Аслоновна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВНУТРИУТРОБНЫХ СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ У
НОВОРОЖДЕННЫХ**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08- педиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор К. И. Исмоилов

Душанбе – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5-11
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	12
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
1.1. Современные представления об этиологии, патогенезе и прогнозировании внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных...11-22	
1.2. Методы диагностики смешанных внутриутробных инфекций у новорожденных.....	23-24
1.3. Физиологические особенности иммунной системы у новорожденных.....	25-32
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Объём наблюдений и клиническая характеристика групп больных	33-35
2.2. Методы исследования новорожденных.....	36-38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Клинико-иммунологическая характеристика внутриутробных смешанных инфекций.....	39-56
3.2. Клинико-иммунологическая характеристика больных вирусно-бактериальной ассоциацией.....	57-75
3.3. Клинико-иммунологическая характеристика больных вирусно-паразитарной ассоциацией.....	76-89
3.4. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-вирусной ассоциацией.....	90-102

3.5. Состояние иммунного статуса у новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией.....	103-107
3.6.Эффективность иммунотерапии в комплексном лечении новорождённых с внутриутробной смешанной инфекцией.....	107-112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	113-125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128-145

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВУИ – Внутриутробные инфекции

ВПГ – вирус простого герпеса

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИФН – интерферон

ИН 1 – интерлейкин 1

ИВЗ – инфекционно – воспалительные заболевания

ИГВВ – иммуноглобулин внутривенный

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ОАА – отягощённый акушерский анамнез

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

СД3 –В лимфоциты

СД4 – Т- хелперы

СД8 – Т – супрессоры – цитотоксические лимфоциты

СД14 - моноциты

СД16 – естественные киллеры

СД20 – зрелые лимфоциты

СД25 –альфа субъединица рецептора для IL – 2

СД95 – Fas – рецептор (маркер апоптоза)

СДР – синдром дыхательных расстройств

УГИ – урогенитальные инфекции

ФИ – фагоцитарный индекс

ФУМТ – физиологическая убыль массы тела

ЧАНРП – частичная отслойка нормально расположенной плаценты

Введение

Актуальность. Согласно обобщенным литературным данным, более 10% новорожденных внутриутробно инфицируются различными вирусами и микроорганизмами. По данным комитета экспертов ВОЗ [серия докладов № 660, 1984], около 1,5% всех новорожденных инфицированы антенатально вирусом цитомегалии, около 1% новорожденных инфицированы токсоплазмозом и 3% новорожденных интранатально инфицированы хламидией.

Проблема внутриутробных смешанных инфекций в неонатологии является одной из актуальных проблем, в связи с неуклонным ростом данной патологии во всем мире [И. В. Абрамова 2010; Е. Е. Петрашева 2010; И. И. Бочарова 2009]. Увеличение частоты данной патологии в нашей стране также обусловлено возрастанием инфицированности женщин детородного возраста, чему могло способствовать миграция мужского населения республики Таджикистан и климатические условия.

Наличие у беременной женщины очагов урогенитальных и экстрагенитальных заболеваний являются важным фактором риска для развития различных заболеваний у плода и новорожденного, которые включают в себя: развитие эмбриофетопатий у плода, мертворождения, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипоксия плода и инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных.

Наряду с острым течением инфекции у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса. По данным некоторых исследователей, транзиторная иммуносупрессия, которая возникает во время беременности, обуславливает снижение местного и общего иммунитета у матери, приводящая к активации хронических

очагов инфекций, что в свою очередь может быть причиной развития бактериальной и вирусной инфекции у новорожденного.

Внутриутробные смешанные инфекции, являются основной причиной в формировании неблагоприятных перинатальных исходов, заболеваемости, смертности и инвалидности новорожденных, что в свою очередь определяет актуальность всестороннего изучения этой проблемы.

Продолжают оставаться недостаточно изученными современные подходы к вопросам ранней диагностики, надёжных лечебных и профилактических мероприятий по лечению, ранней реабилитации и профилактике внутриутробной инфекции.

Таким образом, в настоящее время проблема внутриутробных смешанных инфекций у плода и новорожденного являются одной из актуальных проблем в акушерстве и неонатологии. В свою очередь, профилактика перинатальных инфекций плода и новорожденного является существенным резервом снижения перинатальной заболеваемости и смертности в Республике Таджикистан, чему способствует совершенствование диагностики и тактики лечения этого контингента новорожденных, определения современных диагностических и прогностических признаков, разработки и внедрения мероприятий по лечению, ранней реабилитации и профилактике внутриутробной инфекции.

Общая характеристика работы.

Цель исследования. Изучить клинико-иммунологические проявления внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных детей, разработать критерии прогноза заболеваемости, обосновать

эффективную программу лечения, реабилитации и профилактики заболевания.

Задачи исследования.

1. Определить спектр внутриутробных микст-ассоциаций (вирусно-бактериальных, вирусно-паразитарных и вирусно-вирусных ассоциаций) у новорожденных и выявить факторы риска, способствующие их развитию.
2. Определить особенности течения внутриутробных микст-инфекций у новорожденных детей в зависимости от этиологического фактора.
3. Изучить состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с внутриутробной микст-инфекцией.
4. Оценить эффективность целенаправленной этиотропной терапии, противовирусных препаратов при комплексном лечении новорожденных детей с внутриутробной смешанной инфекцией.

Научная новизна: В работе впервые в Республике Таджикистан проведены комплексные исследования по изучению смешанных внутриутробных инфекций. Определены наиболее значимые факторы риска (отягощенный акушерский анамнез, осложнения течения настоящей беременности, отягощенный гинекологический анамнез и экстрагенитальная патология у матери) и достоверные лабораторные показатели для своевременной диагностики и профилактики внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных.

Установлены особенности общего состояния новорожденных при поступлении в стационар, их физического развития, клинических очагов

инфекции, сопутствующей патологии, осложнений и неврологического статуса новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями.

Выявлена структура заболеваемости новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией у доношенных и недоношенных детей: вирусно-бактериальной ассоциацией (60 больных), вирусно-паразитарной ассоциацией (22 больных) и вирусно-вирусной ассоциацией (48 больных).

Изучены особенности гуморального и клеточного звеньев иммунитета у госпитализированных новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией. При ассоциированных ВУИ у новорожденных отмечается уменьшение лимфоцитов с маркерами CD4 и CD20, нарастание клеток с рецепторами CD16 и CD95 в сочетании с увеличением IgM и IgA и со снижением IgG в сыворотке, что свидетельствует о дисбалансе как в клеточном, так и гуморальном звене специфического иммунитета у данной категории больных.

Установлено клинико-иммунологическая эффективность применения целенаправленной специфической этиотропной терапии в сочетании с иммунокорректирующими средствами и метаболической терапией у детей первых месяцев жизни с внутриутробной смешанной инфекцией в зависимости от клинических проявлений заболевания. Прослежен отдаленный катамнез у данной категории детей.

Положения, выносимые на защиту:

1. В современных условиях основными возбудителями внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных чаще всего явились ЦМВИ, ВПГ, токсоплазмоз и хламидии в сочетании с грамположительными и грамотрицательными бактериями, которые клинически реализовывались

в пневмонию, энтероколит, омфалит, менингит, пиелонефрит, гепатит, конъюнктивит и в единичных случаях в кардит и их различные сочетания.

2. Из достоверных различий в клинических показателях между основными группами исследования можно отметить, что наиболее тяжелые клинические проявления внутриутробных смешанных инфекций отмечалось в группе больных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией с частыми осложнениями (83%) и летальным исходом (13%).

3. При ассоциированной ВУИ у новорожденных отмечается уменьшение лимфоцитов с маркерами CD4 и CD20, нарастание клеток рецепторов CD16, CD95 в сочетании с увеличением IgM и IgA и со снижением IgG в сыворотке, что свидетельствует о дисбалансе как в клеточном, так и гуморальном звене специфического иммунитета у данной категории больных.

4. У новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями наблюдается снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов крови, указывающее на недостаточную состоятельность неспецифического иммунитета.

5. Применение специфической этиотропной терапии в сочетании с иммунокорректирующими средствами и метаболической терапией привело к более ранней положительной динамике основных клинических и лабораторных проявлений болезни. Заметно снизилось, а в последующем полностью нивелировались симптомы общей интоксикации, лучше санировались гнойные очаги инфекции, наблюдалась положительная динамика веса, повышался эритропоэз (что проявлялось повышением количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови).

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены: на материалах 59-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль медицинской науки в оздоровлении общества» (Душанбе 2011), на годичной конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 2014), на материалах 63-й годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвящённой «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи», (Душанбе 2015), а также на материалах 64-й годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Проблемы теории и практики современной медицины» (Душанбе 2016). Аprobации диссертационной работы состоялось на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 05 мая 2016г), протокол №38.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу в отделении патологии новорожденных Государственного Учреждения Национального Медицинского Центра Республики Таджикистан. Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре детских болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

Практическая значимость.

На основании проведенных исследований были определены особенности течения смешанных внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Показана информативность иммуноферментного анализа для диагностики ВУИ у детей. Спектр выделенных возбудителей ВУИ у новорожденных позволил разработать эффективную программу

лечения, реабилитации заболевания, а также профилактику отдалённых последствий ВУИ.

В зависимости от клинико-этиологического фактора заболевания предложены различные схемы иммунокоррекции в раннем неонатальном периоде, которые позволяют улучшить результаты лечения и состояния здоровья новорожденных, что в свою очередь сокращает длительность заболевания и уменьшает продолжительность антибактериальной терапии, а также снижение частоты постнатальных инфекций.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личный вклад соискателя состоит в: самостоятельно выбранном научном направлении, поставленной цели и задач исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, написание научных статей и глав диссертации. Соискатель неоднократно выступил с докладами в научных конференциях. Диссертант самостоятельно выполнял подбор и мониторинг пациентов, самостоятельно проводил регистрацию и анализ дополнительных методов исследования больных, подсчет длительности лечения и прогноза заболеваемости. Самостоятельно дифференцировал пациентов в группы, проводил статистическую обработку полученных данных.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, включающих в себя: введение, 4 основные главы, выводы, практические рекомендации и список использованных источников. Работа содержит 63 таблиц, иллюстрирована 3 рисунками. Библиографический указатель включает 184 источников, из них отечественных авторов 135 и зарубежных 49.

ВВЕДЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Современные представления об этиологии, патогенезе и прогнозировании внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных

Внутриутробные инфекции - это инфекции, проникшие к плоду от инфицированной матери до родов, т.е. в пренатальном периоде или во время родов в интранатальном периоде.

В последнее время особое внимание уделяется проблеме так называемых «оппортунистических инфекций», которые развиваются на фоне иммунодефицитных состояний. Особенностью этих инфекций является частота распространения, особенность клинического течения заболевания и разность ответной реакции организма на используемую терапию. Наиболее важная роль отводится цитомегаловирусной (ЦМВИ) и герпетической инфекциям, токсоплазмозу и их сочетанию с бактериальной инфекцией, характеризующаяся увеличением патогенности каждого из возбудителей и развитием генерализованных форм инфекций и потенцирующим иммунодефицитные состояния у новорожденных [Дроздов В.Н., 1997; Демидова Е.М. и др., 1998; Зуев В.А., 1988; Daffos F. et al., 1988]. При сочетанной инфекции степень генерализации прямо пропорционально коррелирует с выраженностью иммунодефицита [Fletcher T. L., Jordon B. S., 1990]. При этом риск развития внутриутробных инфекций зависит от типа возбудителя, здоровья беременной женщины, а также от эпидемиологической ситуации в данном регионе [Волков Н.А. и др., 1997]. Несмотря на специфические особенности различных возбудителей, выявляется определенное сходство

вызываемой ими внутриутробной патологии, что относится к TORCH-синдрому (включает *Toxoplasmosis*, *Rubeolla*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus* и другие инфекции), которые обладают выраженным тропизмом инфекций к определенным органам и системам плода, характеризующееся ранним образованием у плода антител класса IgM и формированием иммунологической толерантности, которая затрудняет диагностику и появляется необходимость использования специальных лабораторных методов исследования.

Частота внутриутробных смешанных инфекций может варьировать в широких пределах и зависит от вида возбудителя, состояния иммунитета матери и плода, от состояния плацентарного барьера, активности процесса и сроке гестации беременности на котором было действие инфекционного фактора.

Внутриутробная инфекция-это инфекционно-воспалительные очаги поражения организма новорожденного, проявляющиеся разнообразными клиническими проявлениями от единичных очагов инфекции до развернутой картины сепсиса, при котором источником заражения плода является организм инфицированной матери и требует незамедлительного назначения соответствующей терапии.

Внутриутробное инфицирование выражается лишь контактом организма плода с организмом инфицированной матери, но не имеет клинических проявлений у новорожденного. Такой больной нуждается в динамическом наблюдении. Заболевание у плода может возникнуть при истощении компенсаторно-приспособительных реакций в единой системе мать-плацента-плод, при котором развивается инфицирование плаценты и развитие заболеваний у плода [Бочарова И.И.,2009]. По данным многих авторов активность инфекционного процесса у матери не определяет активность его у плода.

Существует 5 основных путей инфицирования плода:

- 1) восходящий или вертикальный путь, вирус проникает из слизистой оболочки половых органов матери через плодные оболочки в околоплодные воды и заражает плод;
- 2) гематогенный или трансплацентарный, вирус инфицированной материнской крови, по пупочной вене проникает через плаценту к плоду;
- 3) трансвариальный, вирус из брюшной полости по маточным трубам проникает к плоду;
- 4) нисходящий путь возникновения ВУИ возможен у женщин с экстрагенитальной патологией.
- 5) контактное инфицирование происходит внутриутробно при контакте плода с инфицированными околоплодными водами и в родах при контакте с инфицированными родовыми путями матери.

По данным ряда авторов [Кан Н. И., 2007, Черняховский О. Б., 2008, Sheena Sutherland, 2002, Poss A. Me Ewan, 2002] внутриутробные инфекции могут быть вызваны как острой, так и персистирующей инфекцией во время беременности, латентной или субклинической внутриматочной инфекцией, или активацией хронической инфекции у матери, а также токсическими продуктами, образующимися при нарушении метаболизма у матери, вызванной гипертермией и гипоксией тканей.

Клинические проявления внутриутробных инфекций зависят от времени действия инфекционного фактора на развития плода, которые включают в себя эмбриональный, фетальный и антенатальный триместры. По данным некоторых авторов [Безнощенко Г. Б., Долгих Т. И., Кривчук Г.В.] в предимплантационный период (первые 6 дней после оплодотворения) под действием возбудителя зигота гибнет, или регенирирует.

В период эмбриогенеза (с 7-го дня до 8 недели) может произойти гибель эмбриона, аномалия его развития, ранние выкидыши или плацентарная недостаточность, а также пороки развития плаценты.

Во втором (фетальном) триместре беременности внутриутробные инфекции могут проявляться в виде воспалительных изменений в плаценте и формирование локальных и генерализованных очагов инфекции у плода или развития фетопатий, что может служить причиной поздних самопроизвольных выкидышей.

В третьем триместре беременности проявлениями внутриутробных инфекций могут быть недоношенность, задержка внутриутробного развития, инфекционно-воспалительные очаги поражения органов, сужение или обтурации каналов и формирование псевдоуродств, а также иммунодефицитные состояния.

В последующем новорожденный может инфицироваться при прохождении по инфицированным родовым путям, контактируя через кожу, слизистые оболочки и верхние дыхательные пути и реализовывая после рождения инфекционно-воспалительные очаги в виде: конъюнктивита, пузырчатки, омфалита, энтероколита, отита и пневмоний.

Основными возбудителями воспаления женских половых органов наиболее часто являются кандиды, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, золотистый стафилококк, кишечная палочка, гарднереллы, трихомонады, уреоплазмы, хламидии, которые в свою очередь могут быть причиной внутриутробного инфицирования плода. В настоящее время все большее значение наряду с грамотрицательной флорой приобретают микрококки, стафилококки, стрептококки, нейсерии, синегнойная палочка.

Воспалительные процессы плода и новорожденного могут быть вызваны как моноинфекцией с наличием одного вида возбудителя воспалительного процесса, так и сочетанными, и смешанными инфекциями - с двумя и более инфекционными агентами.

Проблема микст-инфекций, приобретающая всё большую актуальность, связана с широким их распространением и тяжестью клинических проявлений. По данным ряда авторов смешанные и сочетанные инфекции представляют большой интерес, так как при этом кроме потенцированного действия инфицированных агентов возможно создание одной инфекцией благоприятных условий для развития другой (вирусные и бактериальные инфекции). Это происходит, прежде всего в результате повреждения местных защитных механизмов макроорганизма под действием микроорганизма.

Цитомегаловирусная инфекция. Возбудителем является *Cytomegalovirus hominis*, относится к семейству *Herpesviridae*. По данным Европейского регионального бюро ВОЗ, к наиболее распространенным инфекциям человека относится ЦМВИ, которая во многом будет определять будущее инфекционной патологии. По данным некоторых авторов число серопозитивных пациентов с ЦМВИ колеблется в среднем от 44 до 85%, соответственно число больных от 0,2 до 3%.

ЦМВИ обладает особенностью длительно персистировать в организме хозяина. И в зависимости от сочетания его с другими инфекциями, особенностью течения и длительностью пребывания вируса в организме, может проявляться в трёх формах: латентной, хронической и медленной. Активация персистирующего вируса может быть причиной развития острой или хронической цитомегаловирусной инфекции. Выделяют врожденную и приобретенную цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ).

Врождённая ЦМВИ может протекать в виде острой, генерализованной формы (с поражением многих органов и систем). При врождённой ЦМВИ наиболее часто развивается эмбриофетопатии внутренних органов и ЦНС, геморрагическая сыпь, вторичные тромбоцитопении, ДВС синдром, гепатоспленомегалия, патологическая желтуха, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода различного типа.

По данным некоторых авторов летальность среди недоношенных от врождённой ЦМВИ, достигает 60-70%, среди детей до 1 года достигает до 65-76%, также отмечается высокая инвалидизация детей до 1 года [Безнощенко Г.Б., 2006]. В периоде новорожденности могут отмечаться как типичные признаки генерализованной инфекции, так и воспалительные изменения в отдельных органах: гепатит, миокардит, менингит, менингоэнцефалит, хориоретинит.

Приобретённая ЦМВИ может протекать в виде латентной, острой мононуклеозной и генерализованной форм инфекции.

Токсоплазмоз относится к группе паразитарных инвазий. Возбудителем является токсоплазма Гонди, относится к числу зоонозов, наиболее опасных для здоровья человека. Первичное заражение матери происходит при употреблении сырого мяса домашнего скота и при контакте с кошкой, инфицированной токсоплазмами.

Инфицирование плода происходит транспланцентарным и алиментарным путем. Течение токсоплазмозной инфекции бывает острым, подострым и хроническим.

Острый токсоплазмоз у новорожденных проявляется в виде генерализованного септического процесса в виде: менингитов и

менингоэнцефалитов, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, патологической желтухи, ДВС синдрома, пятнисто-папулезной сыпи, пневмонии, миокардита, нефрита, отеков, анемии, выраженными симптомами общей интоксикации, парезами и параличами, поражением черепно-мозговых нервов, поражением глаз и уха.

Очень часто выявляются эмбриофетопатии внутренних органов и ЦНС. Признаки заболевания проявляются в среднем у 10-15% новорожденных, инфицированных во время беременности. Летальность новорожденных с токсоплазмозом составляет от 1 до 6%. У выживших детей отмечается высокая инвалидизация, формируется детский церебральный паралич, задержка умственного развития, глухота, слепота и деменция.

При прогрессирующем течении болезни часто наступает летальный исход или патологический процесс переходит в хроническую форму. При этом может длительно сохраняться субфебрилитет, гепатоспленомегалия, патологическая желтуха, увеличение лимфоузлов с последующим развитием задержки умственного и психомоторного развития, формирование гидроцефалии или микроцефалии с умственной отсталостью, атрофия зрительного нерва и микрофтальмия.

По данным многих авторов такие изменения регистрируются в 80-90% случаев, чем обусловлено последующая инвалидизация больных.

Хламидийные инфекции - это 4 вида патогенных облигатных внутриклеточных бактерий рода *Chlamydia*, которые занимают промежуточное звено между вирусами и бактериями. Возбудителями инфицирования плода в основном являются *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis*.

Заражение плода происходит при длительном контакте с инфицированными околоплодными водами внутриутробно или в результате аспирации инфицированных околоплодных вод при прохождении по инфицированным родовым путям.

Инфицирование новорожденных при острой хламидийной инфекции достигает 63% случаев. Генерализованная форма заболевания протекает в виде пневмоний, синдрома дыхательных расстройств различной степени тяжести, конъюнктивитов, вульвовагинитов у девочек и реже менингоэнцефалитов.

Локальные формы заболевания протекают в виде ринита, омфалита и везикулопустуллеза. Развивается иммунодефицитное состояние за счет снижения показателей фагоцитоза, вследствие чего не происходит лизис хламидий макрофагами, что приводит к циркуляции хламидий в крови и его персистенции в организме, при котором развивается многоочаговость поражения органов у новорожденного, что может явиться причиной развития подострых и хронических форм заболевания.

Смертность при хламидиозной инфекции у новорожденных по данным некоторых авторов достигает до 15% [Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В., 2006]. При хламидийной инфекции у новорожденных вырабатываются специфические антитела классов IgM, IgA и IgG.

Герпетическая инфекция имеет широкое распространение (антитела к ВПГ регистрируются до 80% в странах с низким уровнем жизни), встречается повсеместно, представляя серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения.

Различают вирусы простого герпеса 1- и 2-го типов. Вирус 1-го типа вызывает неонатальный герпес, клиническими проявлениями которого является поражение слизистых оболочек полости рта, глаз,

поражения кожи лица и органов гениталий у новорожденных. ВПГ-2 относится к инфекциям передаваемым половым путем, вызывает генерализованный герпес новорожденных, проявляющийся в виде менингоэнцефалита, поражением внутренних органов, а также характерно развитие привычных выкидышей у женщин детородного возраста.

Существует несколько видов клинических проявлений. По особенностям клинической картины выделяют типичное, атипичное и бессимптомное течение. Заражение плода происходит трансплацентарно или интранатально. При первичном заражении беременной женщины риск развития герпес инфекцией у новорожденных наиболее высокий, достигает до 75%.

Наиболее опасными являются атипичные и бессимптомные формы (выявляемость составляет 60-80%) заболевания, так как происходит активное выделение вируса без ярких клинических проявлений. Новорожденный может приобрести герпетическую инфекцию внутриутробно, во время родов или постнатально. Преимущественно заражение происходит во время родов (75-80% случаев), вследствие чего развиваются тяжёлые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных.

Внутриутробная инфекция у большинства тяжело болеющих детей может выявляться при рождении и характеризуется триадой признаков: пузырьки или рубцы на коже, заболевание глаз, микроцефалия или гидроцефалия, может быть кератит.

Если заражение произошло до родов, отмечаются преждевременные роды, поражения легких и глаз. После рождения у новорожденных появляются гипертермия или гипотермия, энцефалит с церебральными кальцификатами, геморрагический синдром, патологическая желтуха и гепатоспленомегалия.

При герпесвирусной инфекции 1-го типа характерны нейротоксикоз, пневмонии, тяжёлый геморрагический синдром, стоматит, лихорадка, гепатит, ДВС синдром, почечная недостаточность. У небольшого процента детей сразу после рождения обнаруживаются повреждения кожи или глаз (чаще, они рождаются от матерей, у которых был длительный безводный период в родах). Однако нередко клинические проявления, особенно неврологическая симптоматика, появляются и начинают нарастать с 3-6-месячного возраста, особенно при микст-инфицировании с ЦМВ, хламидиями и микоплазмами.

Генерализованная форма ВПГ-2 чаще регистрируются у новорожденных, подразделяется на висцеральные и диссеминированные ВПГ. Висцеральные: серозный менингит, энцефалит, хронический диффузный энцефалит, герпетические гепатиты, пневмонии чаще интерстициального характера.

Диссеминированные формы сопровождаются лихорадкой, поражением внутренних органов и имеют наиболее неблагоприятный прогноз. Признаки диссеминированной инфекции появляются обычно на 4-5-й день. Поражаются в основном печень, мозг и надпочечники. У 60-75% новорожденных с этой формой инфекции имеется энцефалит. У 20% кожных пузырьков вообще не бывает. Диагностика затруднена, поскольку напоминает проявления неонатального сепсиса. Сыпь может быть петехиальной, едва заметной, нарастает анемия, дыхательная и печеночная недостаточность.

Висцеральные и диссеминированные формы ВПГ-маркеры иммунодефицита.

1.2. Методы диагностики специфических внутриутробных инфекций у новорожденных.

При диагностике специфических внутриутробных инфекций большое внимание уделяется анамнезу матери (наличие урогенитальной и экстрагенитальной патология у матери), данным о течении настоящей и исходах предыдущих беременностей и родов, о наличии в семье детей с пороками развития, инвалидов с детства, с отставанием в психомоторном, умственном и речевом развитии, деменцией. Под этими диагнозами может скрываться нераспознанная внутриутробная инфекция.

Собирают данные о течении настоящей беременности, обращая внимание на акушерскую патологию и неспецифическую общеинфекционную симптоматику с поражением верхних дыхательных путей (кашель, насморк, першение и боль в горле, лимфаденопатия). Симптомы интоксикации могут быть выражены незначительно, температура субфебрильная, длительность лихорадочного периода 1-2 дня. Всем беременным с клиничко-анамнестическим подозрением на ВУИ показано УЗИ для выявления возможных пороков развития плода и структурных изменений в различных органах для оценки размеров печени и селезенки плода, для определения признаков внутриутробных инфекций (наличия многоводия или маловодия, увеличение толщины или отечность плаценты и т. д.)

При подозрение на ВУИ новорождённому проводят следующий комплекс исследований:

- развернутый анализ крови (определение уровня эритроцитов, Нв, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, подсчет лейкоформулы и инфекционного индекса);
- определение активности гепатоспецифических ферментов крови при гепатомегалии;

- ИФА, определение уровня Ig G и IgM сыворотки крови в парных сыворотках (мать и ребенок);
- определение в венозной крови уровня общего белка, белковых фракций, креатинина и мочевины, С- реактивного белка, Са, Р крови;
- ультразвуковое исследование внутренних органов, нейросонография;
- рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости и костей черепа (при кефалогематомах);
- общеклинический анализ мочи и кала;
- осмотр глазного дна;
- люмбальная пункция по показаниям;
- микробиологические исследования крови, ликвора, содержимого пупочной ранки и конъюнктивы глаз, из кала и других локусов;

В связи с широким уровнем распространенности ЦМВИ для врожденной ЦМВИ диагностически значимо 4-кратное нарастание титра антител IgG, что может быть следствием плацентарной передачи IgG от матери к плоду. В последние годы все чаще выявляются высокая концентрация Ig G в сыворотки крови у новорожденных с врожденным ЦМВИ, положительным считается уровень 1/800 и более. Обнаружение слабоположительного титра IgM 1/100, и положительного титра 1/200 в сыворотке крови новорожденного является точным критерием врожденного ЦМВИ, но в свою очередь отсутствие IgM не является основанием для снятия диагноза врожденной ЦМВИ, поскольку может иметь место иммунологическая толерантность. Для диагностики ЦМВИ также используется РИФ и ПЦР исследования.

Для лабораторной диагностики токсоплазмоза чаще всего используется ИФА, РИФ и ПЦР исследования. Диагностическим титром антитела IgG считается положительным >40 МЕ/мл. В то же время отсутствие токсо- IgM у новорожденных на фоне положительного титра IgG, а также у новорожденных родившихся от инфицированных

токсоплазмозом матерей, не дает основания исключить внутриутробное заражение.

Для диагностики хламидийной инфекции в практическом здравоохранении используются следующие методы: ИФА (IgG-слабоположительный-1/20, положительный-1/40; IgM>1/200) РИФ и ПЦР.

Для лабораторной диагностики герпетической инфекции наиболее часто используется РИФ, ИФА и ПЦР. ИФА используется для определения антител классов IgM (положительный 1/20 и более) и IgG (1/800 и более) к вирусу герпеса.

1.3. Физиологические особенности иммунной системы новорожденных

Считается, что плод внутриутробно развивается в стерильных условиях. Иммунная система плода не всегда способна защитить его от потенциально агрессивных материнских антител и от проникающих в условиях внутриутробного инфицирования инфекционных агентов.

Иммунитет здорового доношенного новорожденного ребенка характеризуется незрелостью Т- и В-систем иммунитета, низким уровнем иммунного ответа на антигенные стимулы и более высокой восприимчивостью к инфекциям, чем у взрослых. Такие особенности иммунных механизмов у новорожденных являются стимулом для развития и постепенного формирования иммунного ответа нормэргического характера. К моменту рождения периферические иммунные органы, селезенка и лимфатические узлы у новорожденных являются не до конца развитыми. У новорожденных способность к синтезу специфических антител в момент рождения вполне развита, но уровень иммуноглобулинов за исключением IgG (материнским) низок.

IgG имеют малую молекулярную массу и дополнительные рецепторы на трофобласте, за счет чего способны проникать через маточно-плацентарный барьер с 11 недели беременности, достигая в пуповинной крови у новорожденного концентраций, обнаруживаемых в плазме крови матери, и способны активировать связывание комплемента по классическому типу. Через плаценту к плоду проникают 3 подкласса IgG с различной скоростью. Срок гестации беременности влияет на уровень IgG после рождения. В организме у новорожденного материнский IgG катаболизируется в течение 30 дней, затем первые три месяца отмечается снижение его концентрации. В последующем скорость синтеза превышает скорость распада материнского IgG, и общая концентрация его постепенно увеличивается.

IgM внутриутробно у плода синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа собственным организмом плода, но обладая высокой молекулярной массой не проникает через плаценту и содержится в более низких концентрациях, чем IgG. Период полураспада более короткий по сравнению с IgG. Низкий IgM синтезируется в организме самого ребёнка и к 9 месячному возрасту достигает уровня у взрослых. А также у новорождённых первых суток жизни в пуповинной крови обнаруживаются следовые количества IgA, IgE и IgD.

Купферовские клетки печени плода, которые формируются в первом триместре беременности, как и зрелые макрофаги, способные вырабатывать ИЛ-1, играют важную роль в противоинфекционной защите плода.

T- и B- системы иммунитета у новорожденного к моменту рождения являются более сформированными, но остаются функционально незрелыми, отмечается сниженная ответная реакция на бактериальные антигены, снижение продукции интерлейкина-2 и

интерферона, а также подавленная киллерная активность лимфоцитов, которое достигает нормы только к 1 году жизни ребёнка.

У плода супрессорные лимфоциты формируются достаточно рано, активность которых в эмбриогенезе обеспечивает подавление патогенных клеток матери, которые проникают к плоду через плаценту. После рождения отмечается избыточный уровень супрессорных CD8 Т-клеток, которые в свою очередь мешают полноценной реакции лимфоцитов на антигены новорожденного, и к 11 месяцем после рождения уровень их достигает нормы.

Также у новорождённых отмечается снижения числа клеток антителопродуцентов, IgM и IgA клетки снижены, IgG клетки отсутствуют, и концу 1-го месяца постнатальной жизни IgM продуценты достигают нормы [1, 24, 26], а IgA и IgG продуцирующие клетки остаются низкими. Антитела матери, которые поступают, с молоком при грудном вскармливании в организм новорожденного компенсируют недостаток собственных иммуноглобулинов у новорожденных.

Реализация внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде зависит от состояния здоровья беременной женщины и состояния иммунитета новорожденного к моменту рождения. Особенность течения беременности играет важную роль в формировании иммунного статуса плода и новорожденного первые сутки жизни, являясь причиной осложнённого течения периода ранней адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни.

Урогенитальные инфекции у матери во время беременности, и активация хронической инфекции вызывают длительную антигенную стимуляцию иммунной системы плода. В связи, с чем происходит нарушение формирования адекватного иммунного ответа новорожденного, развивается функциональная незрелость лейкоцитов,

неполноценное формирование клеточного иммунитета, которое приводит к иммуносупрессии и является основной причиной высокой предрасположенности новорожденного к инфекциям.

По данным многих исследований, внутриутробное инфицирование, не всегда реализовывается в инфекционный процесс у плода и новорожденного. Иммунологическая толерантность организма к инфекциям может быть причиной развития медленной инфекции, что в свою очередь приводит к формированию нарушений функции внутренних органов, ЦНС, и эндокринной системы у детей первых лет жизни. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных с внутриутробными инфекциями характеризуется слабостью первичного иммунного ответа, что служит причиной присоединения вторичных инфекций и развития микст-инфекций [41, 42, 53, 60]. Важным является то, что внутриутробные инфекции могут быть причиной врождённого иммунодефицита [1, 24, 41]. Воздействие инфекционно-воспалительных заболеваний у матери во время беременности приводят к более выраженной иммунодепрессии у плода, чем новорожденного после рождения.

По данным многих исследований наиболее уязвимым при этом является клеточное звено иммунитета. Отмечается снижение абсолютного и относительного содержания Т- лимфоцитов, при повышенном содержании процентной и абсолютной пропорции Т-лимфоцитов. По данным некоторых авторов отмечается снижении Т-хелперов и зрелых Т-лимфоцитов, также незрелость лимфоцитов и снижении активности цитотоксических реакций, что можно рассматривать как проявление особенной реакции иммунной системы новорожденного на инфекционный процесс. Незрелость лимфоцитов характерно преимущественно недоношенным детям, которая проявляется снижением количества CD3+ Т- лимфоцитов, увеличение содержания

CD19+ В-лимфоцитов и низким уровнем CD40. У новорожденных значительно выражена супрессорная активность иммунного ответа, которая проявляется снижением количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+DR+ и преобладанием непраймированных CD45RA+ Т-лимфоцитов, продуцирующих преимущественно ИЛ-2 и являющихся индукторами супрессорных механизмов, а также снижением цитотоксической активности клеток иммунной системы.

Многими исследованиями доказано, что ранний ИФН у новорожденных отличается от ИФН взрослого: гидрофобностью, сниженным антивирусным, антипролиферативным свойствами, а также участие раннего ИФН в развитии и дифференцировке клеток плода. Снижение цитотоксического потенциала клеток иммунной системы новорожденных по сравнению с детьми более старшего возраста, может явиться причиной резистентности новорожденных к определенным бактериям, грибам и вирусам. Снижение цитотоксической активности естественных киллеров (CD16) и депрессия Т-хелперов, снижение циркулирующих нейтрофилов и предшественников миелоидного ряда, увеличивают чувствительность клеток новорожденных к инфекциям и являются исходным фоном для развития вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных [1, 24, 26]. У новорожденных также отмечается снижение функциональных характеристик иммунного ответа, таких как хемотаксис, фагоцитоз, адгезия и киллинг патогенных клеток. Важным прогностическим критерием для оценки состояния иммунной системы новорожденного являются показатели цитокинового статуса и количество моноцитов в периферической крови новорожденного [1, 24,42].

Перечисленные данные позволяют сделать вывод, что для новорожденных характерна врождённое иммунодефицитное состояние, которая затрагивает все звенья иммунной системы, обуславливая

повышенный риск развития и восприимчивость новорожденных к тяжелым внутриутробным инфекциям. При физиологическом иммунодефицитном состоянии у новорожденных компенсирующим звеном является передача материнского иммунитета при естественном грудном вскармливании. Иммуноглобулины, которые содержатся в материнском молоке, частично компенсируют незрелость иммунной системы новорожденного, обеспечивая иммунитет против многих инфекционных заболеваний. Выявленные изменения в иммунном статусе у новорожденных может стать предпосылкой к назначению специфической терапии новорожденным с внутриутробными смешанными инфекциями, а также для целенаправленного использования антибиотиков и основанием для назначения иммунокорректирующих препаратов заместительного действия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объём наблюдений и клиническая характеристика групп больных

Данная работа выполнена на базе отделения патологии новорождённых государственного учреждения национального медицинского центра РТ с 2004 по 2015 годы. Для успешного выполнения поставленной цели и задач нами было комплексно обследовано 130 новорождённых с внутриутробными смешанными инфекциями, которые были разделены на 3 основные группы в зависимости от вида возбудителя и от клинического диагноза внутриутробных инфекций:

- 1 группа-60 (46%) новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией;
- 2 группа-22 (17%) новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной ассоциацией;
- 3 группа-48 (37%) новорожденных с внутриутробной вирусно-вирусной ассоциацией;

Контрольную группу составили 20 новорожденных, родившихся у неинфицированных, соматически здоровых матерей. Критериями для включения в контрольную группу детей служили: отсутствие или диагностически незначимые титры специфических IgG к различным возбудителям внутриутробных инфекций, отсутствие аномалий развития органов, роды в срок, нормальные массо - ростовые показатели детей при рождении.

Диагноз внутриутробных смешанных инфекций новорожденных верифицировался на основании серологических и иммунологических

исследований, клинических, биохимических, бактериологических исследований.

Таблица 2.1.1.-Группы исследования новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией

№ гр.	число больных	Название групп
1	60 (46%)	Вирусно-бактериальной этиологии
2	22 (17%)	Вирусно-паразитарной этиологии
3	48 (37%)	Вирусно-вирусной этиологии
4	20	Контрольная группа
	150	Всего

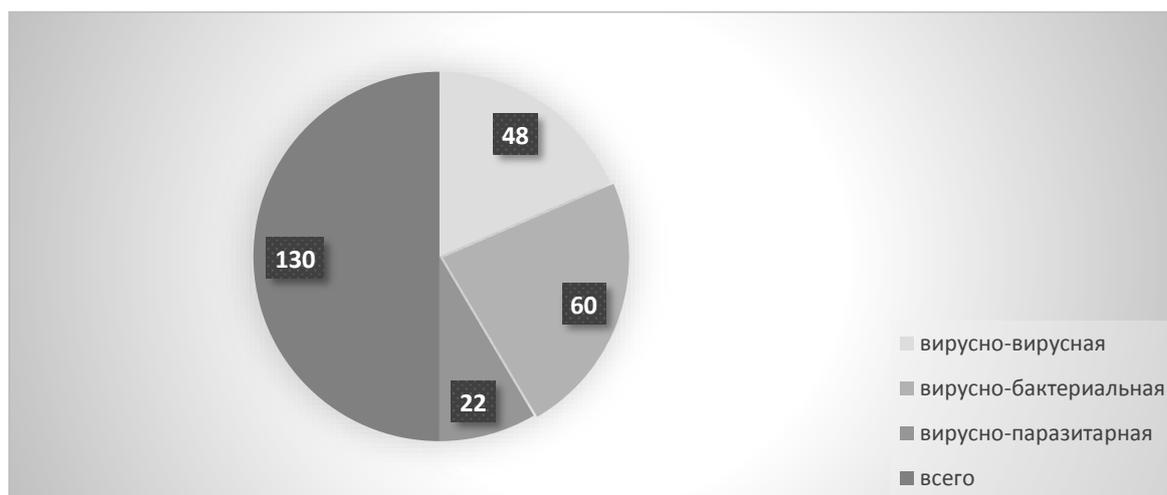


Рисунок 2.1.1.- Группы исследования новорождённых с внутриутробной инфекцией

В группе новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией было 117 (90%) доношенных и 13 (10%) недоношенных младенцев. Среди доношенных новорожденных 31 больных (26,5%) - с признаками ЗВУР различной степени выраженности и 86 (73,5%) родились с нормальными физиологическими параметрами. Среди больных с ВУИ смешанной этиологии девочек было 38 (29%), мальчиков 92 (71%). С ЗВУР по гипотрофическому типу 19 случаев (61%), по гипопластическому типу 5 случаев наблюдения (16%) и 7 случаев (23%) наблюдения было с ЗВУР по диспластическому типу.

Таблица 2.1.2.-Характеристика групп новорожденных по степени зрелости

Название групп	Количество
Доношенные	117 (90%)
Недоношенные	13 (10%)
ЗВУР всего:	31 (24%)
ЗВУР по гипотрофическому типу	19 (61%)
ЗВУР по гипопластическому типу	5 (16%)
ЗВУР по диспластическому типу	7 (23%)
Низкая масса тела	9 (69%)
Очень низкая масса тела	2 (15%)
Экстремально низкая масса тела	2 (15%)
Мальчиков	92 (71%)
Девочек	38 (29%)

Особенно хочется отметить проявления диспластического варианта ЗВУР, в данной группе больных выявлены такие эмбриофетопатии как: гидроцефалия 1 (14%) случай наблюдения, ВПС 4 (57%) случая, незаращение твёрдого и мягкого нёба и расщелина верхней губы 1 (14%) случай и болезнь Дауна 1 (14%) случай наблюдения. Среди недоношенных с экстремально низкой массой тело было 2 (15%) случая наблюдения, очень низкой массой тело 2 случая (15%) и с низкой массой тело 9 случаев наблюдения (69%),

Распределение пациентов по половым признакам проявляется тенденцией к преобладанию новорожденных мужского пола.

2. 2. Методы исследования

В схему обследования больного входило:

1. Сбор жалоб, анализ соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матери, особенностей течения беременности и родов, течение периода адаптации новорожденного и начало болезни;
2. Тщательное обследование и динамическое наблюдение новорожденных с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования;
3. Физическое развитие ребёнка определялось по масса-ростовому коэффициенту, которые сравнивались с таблицей Г. М. Деметьевой и Е. В. Короткой; по массе тела при рождении и при поступлении в стационар, определение роста, окружности головы и груди.
4. Неврологический статус новорожденных исследовался по схеме, предложенной Ю. И. Барашневым: учитывалась поза и положение новорожденного, общий вид, реакция его на осмотр, уровень сознания,

мышечный тонус, двигательная активность, состояние черепно-мозговых нервов, условные и безусловные физиологические рефлексы, наличие патологических рефлексов, угнетение или отсутствие их;

5. Для оценки состояния новорожденных при поступлении в стационар применялись общеклинические методы исследования, которые включали в себя: определение в периферической крови уровня гемоглобина и эритроцитов, подсчет лейкоцитарной формулы, уровня лейкоцитов, а также определение общего анализа мочи и кала общепринятыми методами;

6. Биохимический анализ крови: определение уровня общего билирубина, прямой и непрямой её фракций, креатинина, мочевины крови, печеночных ферментов, Алт, Аст, общий белок крови стандартными методами;

7. Микробиологические исследования проводились всем новорожденным с ВУИ из крови, зева, кала, по показаниям из пупка и ликвора и других локусов. По числу колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) оценивалась степень обсемененности исследуемых локусов.

8. Определялся титр специфических антител IgG и IgM к возбудителям ВУИ в парных сыворотках мать и ребёнок, который оценивался методом ИФА с тест-системами ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

9. Определение иммунного статуса, определялось количество Т-и В-лимфоцитов по Mendes, фагоцитарная активность и фагоцитарное число лейкоцитов (нейтрофилов) в исследуемых группах.

10. Ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография) по методике В.В. Гаврюшова с помощью прибора «Sono-Scare», оснащенного микроконвексным датчиком с частотой 5 МГц, в общепринятых плоскостях через большой родничок.

11. Рентгенография органов грудной и брюшной полости;

12. Свертывающая система крови и люмбальная пункция;

13. В ходе лонгитудинального исследования были изучены отдаленные последствия развития детей данной группы.

2.3. Метод статистической обработки данных

Для статистической обработки результатов полученных исследований использовались стандартные статистические программы Microsoft Excel (версия 7.0) «STATISTICA» 6,0. («Stat SoftInc», USA, 2001) с учётом вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины.

Для проведения математической обработки материала были использованы непараметрические методы математической статистики.

Изучаемые количественные признаки были представлены в виде формулы $M \pm m$, где, m -стандартное отклонение, M -средняя величина.

Значимость различий сравниваемых величин были обработаны методами дисперсионного анализа. Для определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Различия между группами и корреляционная связь считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией.

Клиническая оценка состояния здоровья детей при поступлении в стационар проводилось по показателям физического развития (масса тела, длина, окружность груди и головы, масса-ростовому коэффициенту), наличию пограничных состояний и сопутствующих заболеваний, наличие пиемических очагов инфекции, а также с учетом анамнестических данных течения беременности и родов. Отмечалась время первого кормления грудью и отпадения пупочного остатка, сроки появления желтушного синдрома и гипертермии, другие транзиторные состояния новорожденных, и их продолжительность. Исследовалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, ЖКТ и билиарной системы, а также других систем новорожденных исследуемых групп.

Анализируя данные женщин по числу беременности можно отметить, что в исследуемых группах преимущественное число повторнородящих матерей 73 (56%), а число первородящих матерей составило всего 45 (35%). Число родов от повторной беременности, но первых родов, которые составили, группу риска по внутриутробным инфекциям всего было выявлено 12 случаев (9%). В возрастной категории матерей основных исследуемых групп особых отличий не выявлено, при этом 82% матерей были моложе 30 лет, в том числе всего 4 женщины (3%) были моложе 20 лет. Остальные 18% (23) матерей были старше 30 лет.

Таблица 3.1.1.-Распределение женщин по числу беременностей

Число беременностей	Исследуемая группа	% (n=130)
1 беременность / 1 роды	45	35
Непервая беременность / 1 роды	12	9
Непервая беременность / непервые роды	73	56

Отягощенный акушерский анамнез был отмечен в 83 (64%) наблюдениях и встречались во всех трёх основных группах. Анализируя данный показатель у матерей в основной и контрольной группах исследования, можно отметить, то, что отягощённый акушерский анамнез в виде высоких перинатальных потерь наиболее часто встречается в основной группе исследования, составляя 44% по сравнению с контрольной группой (20%).

Таблица 3.1.2.-Характеристика отягощенного акушерского анамнеза у матерей в основной и контрольной группах больных

Показатели	Группы		p
	Основная группа (n=130)	Контрольная группа (n=20)	
Перинатальные потери n (%)	57 (44%)	1 (5%)	<0,05
Самопроизвольные выкидыши n (%)	28(21,5%)	1 (5%)	<0,05
Медицинские аборт n (%)	10 (13%)	1 (5%)	<0,05
ВУИ у предыдущих n (%)	4(3%)	-	-

Неразвивающаяся беременность n (%)	2 (1,5%)	-	-
Аномалии развития n(%)	2 (1,5%)	-	
Умершие от предыдущих родов n(%)	13 (10%)	1 (5%)	<0,05
Мертворождения n (%)	7 (5%)	1 (5%)	<0,05
Внематочная беременность n (%)	1 (1%)	-	

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

В целом отягощенный акушерский анамнез, т.е. число перинатальных потерь, самопроизвольные выкидыши, умершие от предыдущих родов, внутриутробная инфекция, неразвивающаяся беременность, а также аномалии развития в предыдущих беременностях одинаково часто наблюдались во всех трёх основных исследуемых группах.

Таблица 3.1.3.-Характеристика отягощенного акушерского анамнеза у матерей в основных исследуемых группах

Показатели	Группы исследования		
	I (n=60)	II (n=22)	III (n=48)
Перинатальные потери n (%)	25 (42%)	13 (59%) P ¹ <0,05	19 (39,5%) P ¹ <0,05 P ² <0,05
Самопроизвольные выкидыши n (%)	12 (20%)	9 (41%) P ¹ <0,05	7 (14,6%) P ¹ < 0,05 P ² <0,05

Медицинский аборт n (%)	7 (12%)	1 (4,5%) $P^1 < 0,05$	2(4%) $P^1 < 0,05$ $P^2 < 0,05$
ВУИ у предыдущих n (%)	3 (5%)	-	1(2%) $P^1 < 0,05$
Неразвивающаяся беременность n (%)	1 (2%)	1(4,5%) $P^1 < 0,05$	-
Аномалии развития n (%)	1 (2%)	1(4,5%) $P^1 < 0,05$	-
Умершие от предыдущих родов	5 (8%)	1(4,5%) $P^1 < 0,05$	-
Мертворождения n (%)	2 (3,33%)	1(4,5%) $P^1 < 0,05$	4(8%) $P^1 < 0,05$ $P^2 < 0,05$
Внематочная беременность n (%)	1 (1,67%)	-	-

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса). P^1 – статическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе; P^2 – статическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во II группе. (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализ экстрагенитальной патологии женщин, показал наличие патологии внутренних органов во всех основных группах исследования. Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей имели 51 (39%) обследованных и состоящих на учёте в женской консультации матери детей, родившихся с внутриутробной смешанной инфекцией. Наиболее частой патологией в данной исследуемой группе было ОРИ (60%, 50% и 56%) и как сопутствующая патология анемия встречается достоверно чаще во всех трёх основных группах (62%, 64% и 60% соответственно).

Инфекционные заболевания были отмечены у 13 матерей, что составила 10%. Гестоз легкой и средней степени тяжести отмечалось у 42 (32%) матерей, из них преэклампсия развилась у 4 больных (10%), угроза прерывания беременности наблюдалось у 74 (57%) матерей, многоводие или маловодие было отмечено у 33 (25%) больных основной группы.

По мнению многих авторов, многоводие и ОРИ, во время беременности у женщин является фактором риска развития внутриутробных инфекций у новорождённых [4,5,20, 58, 102].

Таблица 3.1.4.- Анализ экстрагенитальных заболеваний у матерей между основной и контрольной группой

Патология женщин	Группы		<i>P</i>
	Основная группа (n=130)	Контрольная Группа (n=20)	
Заболевания почек и мочевыводящих путей	51 (39%)	1 (5%)	<i><0,05</i>
ОРИ во время беременности	74 (57%)	1 (5%)	<i><0,01</i>
Нейроциркуляторная дистония	7 (5%)	-	
Инфекционные заболевания	13 (10%)	1 (5%)	<i><0,05</i>
Анемия	80 (61%)	12 (60%)	<i><0,05</i>

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Таблица 3.1.5.-Анализ экстрагенитальных заболеваний у матерей между основной группой исследования

Патология женщин	Исследуемые группы матерей		
	I (n=60)	II (n=22)	III (n=48)
Заболевания почек и мочевыводящих путей	26 (45%)	8(36%) P ¹ <0,05	17(35%) P ¹ <0,05 P ² < 0,05
ОРИ во время беременности	36 (60%)	11(50%) P ¹ <0,05	27 (56%) P ¹ <0,05 P ² <0,05
Нейроциркуляторная дистония	1 (2%)	2(9%) P ¹ < 0,05	4 (8%) P ¹ <0,05 P ² <0,05
Инфекционные заболевания	9 (15%)	-	4(8%) P ¹ <0,05
Анемия	37 (62%)	14(64%) P ¹ <0,05	29(60%) P ¹ <0,05 P ² <0,05

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса). P¹ – статическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе; P² – статическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во II группе. (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

При изучении гинекологического анамнеза у матерей исследуемых групп было выявлено, что урогенитальные инфекции, во время настоящей беременности встречались довольно часто во всех трёх основных группах по сравнению с контрольной группой (28%, 36%, 25% соответственно),

что явилось прямым риском развития внутриутробных инфекций у новорождённых.

**Таблица 3.1.6.-Гинекологический анамнез матерей
исследуемых групп**

Гинекологические заболевания у матерей	Исследуемые группы матерей			Контрольная группа IV (n=20)
	I (n=60)	II (n=22)	III (n=48)	
Бесплодие	4 (7%)	2 (9%)	3 (6%)	1 (5%)
Эндометрит	11 (18%)	4 (18%)	6 (12,5%)	1 (5%)
Кальпит	5 (8%)	4 (18%)	6(12,5%)	1 (5%)
Цервицит	1 (2%)	-	-	-

Естественным путем родоразрешены всего 119 (91,5%) беременных в основной группе больных, что составило более 90% и 18 (90%) контрольной группы, из них на долю домашних родов приходилось 14 (11%) и 2 (10%) больных контрольной группы. Путем Кесарева сечения родоразрешены всего 11 (8,5%) беременных основной группе и 2 (10%) рожениц в контрольной группе больных. В основной группе по экстренным показаниям путём Кесарево сечения были родоразрешены 8 (73%) рожениц и 3 рожениц (27%) родоразрешены в плановом порядке. Значимых различий в методе родоразрешения у матерей основных групп исследования не было, число домашних родов составило всего 11 (8,5%), в контрольной группе домашних родов не было [6, 55, 68,72].

**Таблица 3.1.7.- Методы родоразрешения беременных
исследованных групп новорожденных**

Группы, n	Самопривольные роды, n (%)	Домашние роды, n (%)	Кесарево сечение, n (%)
I (n=60)	57 (95%)	8 (13%)	3 (5%)
II (n=22)	20 (91%)	2 (9%)	2 (9%)
III (n=48)	42 (87,5%)	4 (8%)	6 (12,5%)
Всего (n=130)	119 (91,5%)	14 (11%)	11 (8,5%)
Контрольная группа (n=20)	18 (90%)	-	2 (10%)

Длительный безводный промежуток отмечался у 24 (18,5%) рожениц основной исследуемой группы, преждевременное излитие околоплодных вод отмечалось у 5 (4%) рожениц, что также является, по мнению многих авторов, прямым риском развития внутриутробного инфицирования плода и новорожденного. Роды осложнились слабостью родовой деятельности в 65 случаев (50%), затяжными родами в 13 случаев (10%), быстрыми родами у 26 (20%) матерей, ЧАНРП у 5 рожениц (4%). В стимуляции в родах нуждались 45 (35%) женщин, неправильное положение плода в родах отмечалось у 4 (3%), асфиксия в родах отмечалась у 26 (20%) новорождённых, 35 (27%) новорожденных родились с обвитием пуповины вокруг шеи, умер в родах 1 плод из двойни.

Как видно из данных таблицы подавляющее большинство новорожденных родились с массой более 3000,0, что составило 103 новорождённых (63%). Новорожденные, родившиеся с массой менее

2500,0 и с признаками ЗВУР 32 (24%) больных основной группы и недоношенные составили 13 больных (10%).

Таблица 3.1.8.- Масса тела новорожденных исследуемых группах

Группы исследования	Доношенные		Недоношенные			
	$M \geq 3000$	$M \geq 2500$	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
I группа (n=60)	40 (67%)	16 (27%)	3 (5%)	-	1 (2%)	-
II группа (n=22)	13 (59%)	7 (32%)	2 (9%)	-	-	-
III группа (n=48)	33 (69%)	8 (17%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
Всего	86 (66%)	31(24%)	8 (6%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)

В группах исследования доношенных новорожденных составило всего 113 (90%), с задержкой внутриутробного развития всего 31 (24%) и недоношенных всего 13 (10%), у 1/3 больных отмечались признаки морфофункциональной незрелости.

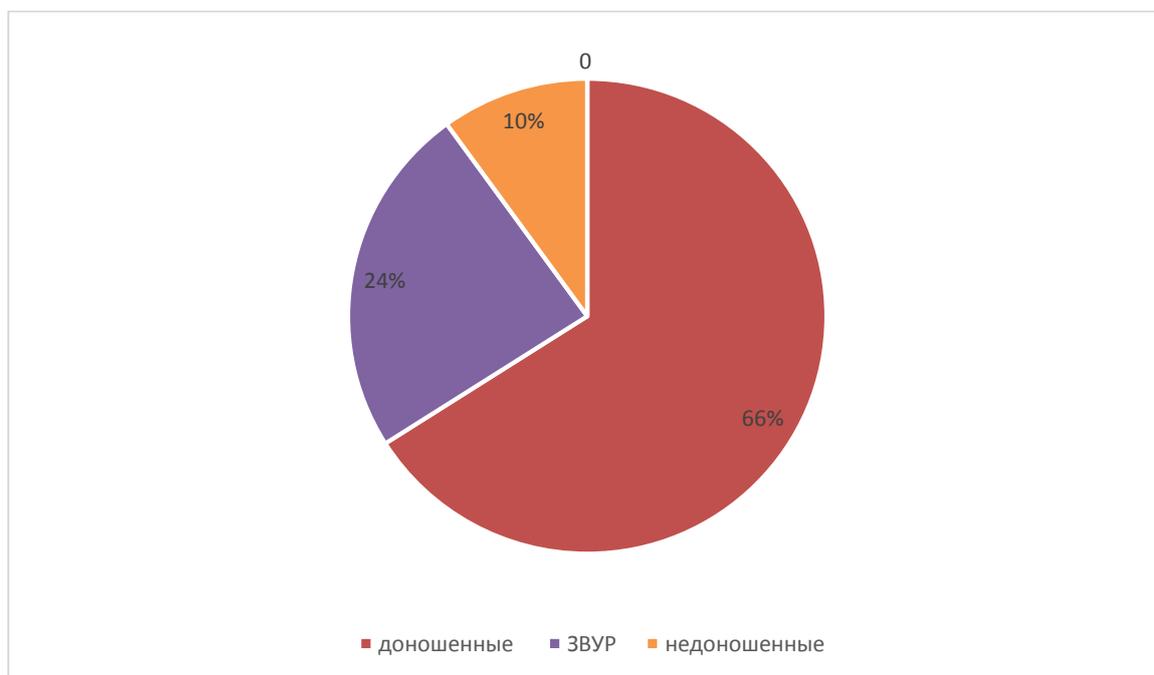


Рисунок 3.1.1.- Распределение группы по сроку гестации

У новорожденных со смешанной внутриутробной инфекцией во всех трёх группах исследования течение раннего неонатального периода осложнилась развитием пограничных состояний новорожденных: гипербилирубинемией (82%), повышенной транзиторной потерей массы тела (78%) а также отёчным синдромом (56%). Эти осложнения у недоношенных детей были более выраженными, чем у доношенных и носили более пролангированный характер. Транзиторная гипербилирубинемия в 2 раза чаще диагностирована у новорожденных, с внутриутробной смешанной инфекцией; она была более интенсивной и продолжительной, что указывало на низкую ферментативную активность печени на антенатальном этапе развития, и выраженность гемолиза эритроцитов в раннем неонатальном периоде развития, чему могли способствовать внутриутробные инфекции. Отёчный синдром наблюдался одинаково часто в 3 основных группах, повышенная транзиторная потеря жидкости (более 10%), была отмечена у 78% новорожденных с ВУИ, преимущественно у недоношенных детей, что

составила 59%, ее восстановление было медленным и завершилось к 20 дню жизни [7, 51, 67].

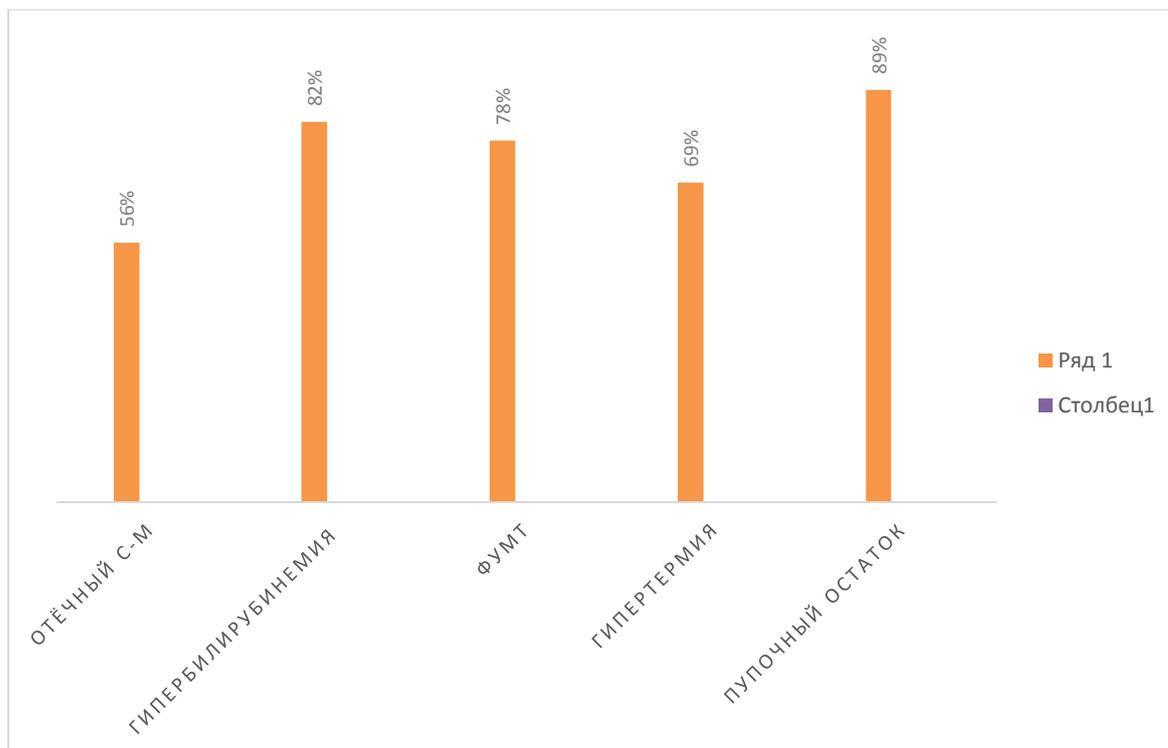


Рис. 3.1.2.- Пограничные состояния в основной группе исследования

Также у новорожденных с ВУИ, чаще, чем у новорожденных контрольной группе больных (23%) отмечалось транзиторная гипертермия 90 (69%), позднее отпадение пуповинного остатка (89%) и заживления пупочной ранки. Состояние гипотермии отмечалось преимущественно у недоношенных и маловесных новорожденных с ВУИ всего 9 наблюдений, что составило 7%. Это говорит о том, что у новорожденных с ВУИ процессы приспособления к новым условиям жизни снижены и не соответствуют норме, что могло быть результатом врождённого иммунодефицита этой группы больных. Из сопутствующих заболеваний в основной группе обследованных детей часто выявлялись признаки морфофункциональной незрелости: пушковое оволосение на спине и на плечах, склонность к быстрому переохлаждению, отёчность мягких тканей ниже пупка и в паховой области, у мальчиков яички

находились в верхней трети мошонки, недоразвитие грудных желез, сухая и дряблая кожа. Также у новорожденных с ВУ смешанными инфекциями часто наблюдались пупочные или пахомошоночные грыжи, гипо- или эписпадия [2, 4, 12].

Состояние новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией при поступлении расценено преимущественно как тяжелое и крайне-тяжелое во всех трёх основных группах больных. Клинические проявления заболевания у данной категории больных протекало в виде тяжёлого генерализованного септического процесса с поражением всех органов и систем, с грозными осложнениями (138) и летальным исходом (18 случаев 14%). Эмбриофетопатии в основной группе больных отмечалось всего у 23 (18%) больных, из них: пороки развития мозга 9 случаев (39%), врождённые пороки сердца 5 случаев (22%), аномалии развития скелета 6 (26%), аномалии развития глаза 3 (13%) случая наблюдения и болезнь Дауна 1 случай (4%).

При комплексном обследовании новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией были выявлены инфекционно-воспалительные очаги заболевания, преимущественно пневмонии от 67% до 95% в исследуемых группах. У половины новорожденных отмечено судорожное, аритмичное или поверхностное дыхание с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры, всего у 34% в лёгких выслушивалось ослабленное дыхание, причем преимущественно у недоношенных новорожденных (82%), у 38% из общего количество больных выслушивалось жесткое дыхание, а у 54% выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы. Нарушение дыхания у новорожденных проявлялись тахипноэ или брадипноэ, сочетающиеся с кратковременными и частыми приступами апноэ, особенно у недоношенных новорожденных. Такие больные часто нуждались в искусственной вентиляции легких. У 98% новорожденных исследуемых

групп отмечался цианоз носогубного треугольника разной степени выраженности и акроцианоз.

**Таблица 3.1.9.-Очаги поражения органов
новорождённых со смешанной ВУИ**

Очаги поражения	Число наблюдений % (n=130)	Контрольная группа (n=20)	P
Менингит	40 (31%)	1 (5%)	< 0,05
Конъюнктивит	16 (12%)	1 (5%)	< 0,05
Эндофтальмит	1 (1%)	-	-
Пневмония	104 (80%)	2 (10%)	<0,05
Кардит	1 (1%)	-	-
Гепатит	19 (15%)	1 (5%)	< 0,05
Пиелонефрит	25 (19%)	1 (5%)	< 0,05
Энтероколит	95 (73%)	3 (15%)	<0,001
Омфалит	88 (68%)	2 (10%)	<0,05
Поражение кожи	7 (5%)	1 (5%)	< 0,05
Анемия	25 (19%)	-	-
Отёчный синдром	11 (8%)	-	-
Склерема	1 (1%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Со стороны сердечно-сосудистой системы у 72% новорожденных патология проявлялась в виде приглушения тонов сердца, при сохранных показателях сердечных сокращений в пределах 120-140 ударов в минуту, у 3% детей выслушивался грубый систолический шум на верхушке сердца, что было связано с органической патологией сердца. У 2% новорождённых с внутриутробными смешанными инфекциями

наблюдалось нарушение сердечного ритма в виде пароксизмальной тахикардии преимущественно центрального генеза. В контрольной группе больных преимущественно органами мишенью явились легкие (75%), кишечник (85%), пупочная ранка (55%) и кожа (30%).

Наиболее часто встречающимися осложнениями внутриутробных смешанных инфекций явилось ДН (28%), гипотрофия различной степени выраженности (21%), ДВС синдром (18,5%), ОПН (15%) парез кишечника (10%). Такие грозные осложнения как отёк мозга (6%), и надпочечниковая недостаточность (4%) встречались реже. В контрольной группе больных больше встречались ДН (5%), ДВС синдром (5%) и гипотрофия (5%).

Таблица 3.1.10.-Осложнения ВУИ смешанных инфекций

Осложнения	Исследуемая группа (n =130)	Контрольная группа(n=20)	P
Отёк мозга	8 (6%)	-	-
Отёк легкого	1 (1%)	-	-
Дыхательная недостаточность	36 (28%)	1 (5%)	<0,001
ДВС	24 (18,5%)	1 (5%)	<0,05
ОБДЛ	2 (1,5%)	-	-
Надпочечниковая недостаточность	5 (4%)	-	-
Парез кишечника	13 (10%)	1(5%)	<0,05
Гипотрофия	27 (21%)	1 (5%)	<0,05
Полиорганная недостаточность	3 (2%)	-	-
ОПН	19 (15%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

При обследовании новорожденных с ВУИ во всех группах был выявлен ряд неврологических нарушений, которые проявлялись различными синдромами: у доношенных новорожденных наиболее часто встречался синдромом внутричерепной гипертензии 73 (62%), затем судорожный синдром 34 (29%), синдром угнетения ЦНС 8 (7%) и гидроцефальным синдромом 2 случая наблюдения (2%). У недоношенных новорожденных поражения ЦНС наиболее часто проявлялся в виде синдрома угнетения 6 (46%), судорожного синдрома 4 (31%), реже встречался гипертензионный 2 (15%) и гидроцефальный синдром 1 (8%). В контрольной группе больных преимущественно наблюдался синдром внутричерепной гипертензии 16 (80%), реже судорожный синдром 3 (15%) и 1 случай (5%) синдрома угнетения ЦНС.

Таблица 3.1.11.-Неврологические синдромы новорождённых с внутриутробной смешанной инфекцией

Синдромы	Доношенные		Недоношенные	
	абс (n=117)	%	абс (n=13)	%
Синдром угнетения	8	7	6	46
Судорожный синдром	34	29	4	31
Гидроцефальный синдром	2	2	1	8
Гипертензивный синдром	73	62	2	15

Вышеперечисленные синдромы проявлялись повышенным или сниженным мышечным тонусом, ригидностью затылочных мышц, запрокидыванием головы назад, выбуханием и пульсацией большого родничка, преходящим симптомом Грефе, тремором подбородка и

конечностей, снижением или угнетением физиологических рефлексов, общем беспокойством или вялостью и судорогами, от локальных мимических подергиваний до распространенных тонических или клонико-тонических судорог, а также поражением черепно-мозговых нервов.

Для выяснения топической диагностики неврологических нарушений и доказательства диагноза проводилась ультразвуковое исследование головного мозга и люмбальная пункция. По результатам исследования можно судить, что основной причиной развития неврологической симптоматики у детей с внутриутробными смешанными инфекциями явились инфекционно-воспалительные и гипоксически-ишемические поражения головного мозга.

Кровоизлияния в мозг различной локализации и дилатация желудочков мозга, наличие субэпидемальных кист диагностировались достоверно часто в группе новорожденных со смешанной внутриутробной инфекцией по сравнению с контрольной группой [1, 7, 18], что соответствует литературным данным, о сочетанном поражении ЦНС и внутренних органов как органов мишеней при внутриутробных инфекциях.

Анализ клинических данных показал, что новорожденные основной группы исследования не имеют особых различий между собой по клиническим проявлениям и нередко характеризуется развитием инфекционно-воспалительных очагов инфекций в нескольких органах одновременно. Клиническая характеристика внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных исследуемых групп не имела характерных специфических проявлений, в данной категории детей часто отмечалось асфиксией в родах, пневмония, раннее появление и затяжное течение физиологической желтухи, отечный и ДВС синдромы, поражение внутренних органов и неврологическая симптоматика, обусловленная гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Но необходимо отметить, что наиболее тяжело протекает проявления данного заболевания у

недоношенных и маловесных новорожденных детей. Из достоверных различий в клинических показателях между основными группами исследования можно отметить, что наиболее тяжелые клинические проявления внутриутробных смешанных инфекций отмечается в первой группе больных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией.

Обобщая полученные результаты исследования, можно отметить, что внутриутробные смешанные инфекции у новорожденных оказывают выраженное влияние как на состояние ребёнка при рождении, так и на течение раннего периода адаптации. При этом необходимо подчеркнуть, что недоношенный ребёнок тяжелее переносит заболевания, чем доношенный новорожденный, что можно объяснить незрелостью внутренних органов и защитных сил организма.

Показатели физического развития новорожденных также гораздо ниже у недоношенных, по сравнению с доношенными новорожденными. Из патофизиологических состояний у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями преобладали физиологическая убыль массы тела более 10%, транзиторная гипербилирубинемия и отечный синдром. У 30 больных (23%) отмечался синдром задержки внутриутробного развития, у 1/3 больных (33%) отмечались признаки морфофункциональной незрелости [1, 10, 67]. Необходимость более длительного стационарного лечения отмечается в основных группах исследования (в среднем 20 - 21 дней) по отношению к контрольной группе (12). Летальные исходы наиболее часто отмечались во всех трех основных группах исследования (13%, 9% и 10% соответственно), но преимущественно в I группе больных. В контрольной группе летальность не отмечено.

**Таблица 3.1.12.-Длительность пребывания в стационарах и летальность
в основной группе исследования**

Признак	Исследуемые группы							
	I		II		III		IV	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Койко-дни	52	21,46	20	20,4	43	18,92	20	12,3
Летальность	8	13	2	9	5	10	-	-

3.2.Клинико–иммунологическая характеристика больных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией.

Первую группу новорожденных с вирусно-бактериальной ассоциацией составили 60 новорожденных (46%) из общего числа обследованных (130) больных. В группе новорожденных с вирусно-бактериальной ассоциацией было 4 (7%) недоношенных и 56 (93%) доношенных новорожденных. Среди доношенных 16 (29%) новорожденных с признаками задержки внутриутробного развития: гипотрофический вариант 9 (15%), гипопластический вариант 4 (7%) и диспластический вариант 3 (5%) и 40 (71%) новорождённых родились с нормальными физиологическими параметрами. Среди недоношенных было с экстремально низкой массой тела 1 (2%) случай наблюдения, очень низкой массой тела 1 (2%) и 2 (5%) младенца с признаками низкой массы тела. Среди больных этой группы девочек было 21 (35%) и мальчиков 39 (65%).

Таблица 3.2.1. Характеристика новорожденных по степени зрелости I группы

Степень зрелости	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	P
Доношенные	56 (93,3%)	20 (100%)	<0,05
Недоношенные	4 (6,7%)	-	-
ЗВУР всего:	16(26,7%)	-	-
Гипотрофический вариант	9 (15%)	-	-
Гипопластический вариант	4 (6,7%)	-	-
Диспластический вариант	3 (5%)	-	-
Низкая масса тела	2 (3,3%)	-	-
Очень низкая масса тела	1 (1,67%)	-	-
Экстремальная масса тела	1 (1,67%)	-	-
Мальчики	39 (65%)	12 (60%)	<0,05
Девочки	21 (35%)	8 (40%)	0<0,05

Примечание: Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализ соматической патологии матерей I группы показал то, что доминирующей патологией, как и в контрольной группе больных являлось анемия (62%), что согласуется с данными других исследователей [1, 2, 7]. Обращает на себя внимание то, что более чем у 50% женщин отмечались острые респираторные инфекции (60%) во время беременности, чаще были диагностированы заболевания почек и мочевыводящих путей 26 (45%), у большинства матерей имелись хронические очаги инфекции. Что в свою

очередь является свидетельством того, что матери больных основной группы исследования имеют разной степени иммунодефицитное состояние и наличие хронических очагов инфекции, что могло явиться причиной внутриутробного инфицирования данной группы больных. Инфекционные заболевания были отмечены у 9 матерей, что составило 15%.

**Таблица 3.2.2.-Анализ экстрагенитальных заболеваний
у матерей I группы**

Патология женщин	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа(n= 20)	P
Заболевания почек и м/в путей	26 (45%)	1 (5%)	<0,05
ОРИ во время беременности	36 (60%)	1 (5%)	<0,05
Инфекционные заболевания	9 (15%)	1 (5%)	<0,05
Анемия	37 (61,7%)	12 (60%)	<0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Как видно по таблице, при изучении гинекологического анамнеза у матерей I группы было выявлено, что воспалительные заболевания органов гениталий в данной группе больных наиболее часто встречается в виде эндометрита 11 (18%) и кольпита 5 (8%), что свидетельствует о высоком риске перинатального инфицирования плода по вертикальному пути передачи инфекции.

Таблица 3.2.3.-Гинекологический анамнез у матерей I группы

Гинекологические заболевания у матерей	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	P
Эндометрит	11 (18%)	1 (5%)	<0,05
Кальпит	5 (8%)	1 (5%)	<0,05
Бесплодие	4 (6,7 %)	1 (5%)	<0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Изучая отягощённый акушерский анамнез у матерей новорожденных первой группы больных, необходимо отметить повышенную частоту встречаемости перинатальных потерь (42%) а также самопроизвольных выкидышей (20%). Число умерших детей (8%) и перенесённые внутриутробные инфекции от предыдущих беременностей (5%) также остаются высокими, что свидетельствует о хроническом носительстве внутриутробных инфекций в данной группе матерей и не исключается вероятность их обострения во время настоящей беременности.

Таблица 3.2.4.-Характеристика ОАА у матерей I группы

Показатели	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	P
Перинатальные потери	25 (41,7%)	1 (5%)	<0,05
Самопроизвольные выкидыши	12 (20%)	1 (5%)	<0,05
Медицинский аборт	7 (11,7%)	1 (5%)	<0,05
ВУИ у предыдущих детей	3 (5%)	-	-
Умершие от предыдущих беременностей	5 (5%)	1 (5%)	<0,05
Мертворождение	2 (3,33%)	1 (5%)	<0,05

Неразвивающаяся беременность	1 (1,67)	-	-
Аномалия развития	1 (1,67)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Из осложнений течения настоящей беременности у матерей по сравнению с контрольной группой наиболее часто отмечалось угроза прерывания беременности (58%) и многоводие (20%), что свидетельствует о внутриутробном инфицировании новорожденных этой группы. Внутриутробная гипоксия плода как следствие анемии различной степени у матерей одинаково часто встречалось как в группе больных вирусно-бактериальной ассоциацией (12%), так и в контрольной группе больных (10%) [72, 73, 77].

Таблица 3.2.5.-Осложнения течения настоящей беременности в I группе

Осложнения во время беременности	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	P
Угроза прерывания беременности	35 (58,3%)	1 (5%)	<0,05
Гестозы беременных	21 (35%)	1 (5%)	<0,05
Многоводие	12 (20%)	-	-
Внутриутробная гипоксия плода	7 (11,7 %)	1 (5%)	<0,05
Маловодие	3 (5%)	-	-
ЧАНРП	3 (5%)	-	-
Плацентит	2 (3,33%)	-	-
Многоплодная беременность	2 (3,33%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализ течения родов в данной исследуемой группе, по сравнению с контрольной группой, показал, что более чем в 50% случаев роды осложнились: первичной слабостью родовой деятельности (53%), стимуляцией (33%) и асфиксией в родах (30%), обвитием пуповины вокруг шеи плода (23%), и быстрыми родами (22%), что явилось причиной гипоксического поражения головного мозга у новорожденных в I группе исследования. С наименьшей частотой диагностировано дискоординация родовой деятельности и аномальное (асинклитическое) вставление головки плода 3 (5%). Большинство новорождённых исследуемой группы родились с признаками асфиксии различной степени тяжести, что явилось причиной тяжести их состояния после рождения и результатом дезадаптации к условиям внеутробной жизни [1, 72,77, 85].

**Таблица 3.2.6.-Осложнения течения родов у матерей
в I группе больных**

Показатели	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная (n=20)	P
Слабость родовой деятельности	32 (53,3%)	2 (10%)	<0,05
Стимуляция в родах	20 (33,3%)	1 (5%)	<0,05
Асфиксия в родах	18 (30%)	1 (5%)	<0,05
Обвития пуповины вокруг шеи	14 (23,3 %)	1 (5%)	<0,05
Стремительные роды	13 (21,7 %)	1 (5%)	<0,05
Затяжные роды	8 (13,3%)	1 (5%)	<0,05
Длительный безводный период более чем 12 часов	7 (11,7 %)	-	-

Тазовое или ягодичное предлежание	3 (5%)	1 (5%)	<0,05
Аспирация околоплодных вод	2 (3,33%)	-	-
Грязные околоплодные воды	3 (5%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализируя данную таблицу можно отметить, что у $\frac{3}{4}$ новорожденных данной группы исследования отмечалось гипертермия (77%), что связано, по всей видимости, с этиологической структурой заболевания, а гипотермия отмечалась у 10% больных, в основном в группе недоношенных и маловесных детей, что вероятно связано с морфофункциональной незрелостью органов и систем.

Состояние новорождённых в данной исследуемой группе при поступлении в отделение расценено как тяжелое и крайне-тяжёлое. Заболевание у них протекало в виде генерализованного септического процесса с наличием множественных воспалительных очагов инфекции, с частыми тяжелыми осложнениями и летальным исходом (всего 8-13% больных до 1 года)

Таблица 3.2.7.-Характеристика терморегуляции у новорожденных с вирусно-бактериальной инфекцией

Клинический признак	Исследуемая группа (n=60)	%
Гипертермия	46	76,7 %
Гипотермия	6	10%
Нормотермия	8	13%

Наиболее частыми очагами инфекции у новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией отмечались энтероколиты (59%), пневмонии (51%), омфалит (37%), анемии (23%) и менингиты (19%). Реже гепатиты (9%), конъюнктивиты (8%) и пиелонефриты (7%). При изучении топической диагностики пневмоний выявлено: очаговая пневмония справа 33 (65%) случая, двухсторонняя очаговая пневмония 6 (12%) случаев, очаговая пневмония слева 5 (10%) случаев, долевая пневмония 4 (8%) случая и очагово-сливная пневмония 3 (5%) случая наблюдения. У этих больных отмечалась дыхательная недостаточность различной степени тяжести, тахипноэ или брадипноэ, накопление мокроты в верхних дыхательных путях и набивание пены изо рта (такие больные часто нуждались в санации верхних дыхательных путей и ингаляциях небулайзером). У недоношенных больных также отмечались периодические приступы апноэ, иногда такие больные нуждались в искусственной вентиляции легких. У 95% новорожденных исследуемой группы отмечался цианоз носогубного треугольника разной степени выраженности и акроцианоз (такие больные нуждались в дотации увлажнённого кислорода).

Со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных отмечалось приглушение тонов сердца и склонность к тахикардии, что вероятно было связано с симптомами общей интоксикации новорожденных при внутриутробных смешанных инфекциях. Поражение кишечника, проявлялось клиникой гастроэнтероколита, с проявлениями инфекционного токсикоза с частыми вздутиями живота, синдромом рвоты и срыгивания, частым жидким стулом с примесью зелени и слизи.

Язвенно-некротические энтероколиты встречались сравнительно реже, но протекали более тяжелее, что проявлялось патологическими примесями в виде прожилок крови, иногда дёгтеобразного стула. Такие больные неоднократно наблюдались детскими хирургами. Одним из частых проявлений внутриутробных смешанных инфекций были менингит и

менингоэнцефалит (32%), диагноз при котором был подтвержден на основании исследования ликвора. В клинической картине у таких больных превалировало картина инфекционного токсикоза и судорожный синдром или синдром угнетения ЦНС (чаще у недоношенных) с проявлениями дыхательной недостаточности и нарушением сознания различной степени тяжести.

Проявлениями омфалита в данной исследуемой группе больных было позднее отпадение пупочного остатка и облитерация пупочной ранки, серозное или гнойное отделяемое из пупочной ранки, гиперемия и отёк пупочного кольца, что является доказательством снижения местного иммунитета новорожденного данной исследуемой группы и, по всей вероятности, явилось входными воротами для бактериальной инфекции.

Также одним из частых проявлений внутриутробной инфекции явилось анемия различной степени тяжести, которая наблюдалась у 38% больных. Причиной анемии новорожденных в данной группе больных, явился повышенный гемолиз эритроцитов вследствие внутриутробной гипоксии плода, угнетение эритропоэза, действие внутриутробных инфекций на антенатальном и постнатальном этапах развития новорожденных на красный костный мозг и аутоиммунные процессы организма [91, 96, 100].

Таблица 3.2.8.-Очаги поражения органов у новорожденных с вирусно-бактериальной инфекцией

Очаги поражения	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	P
Менингит	19 (31,7%)	1 (5%)	<0,05
Пневмония	51 (85%)	2 (10%)	<0,01
Энтероколит	59 (98%)	3 (15%)	<0,05
Омфалит	37 (61,7%)	2 (10%)	<0,05

Анемия	23 (38,3 %)	-	<0,05
Пиелонефрит	7 (11,7 %)	1 (5%)	<0,05
Конъюнктивит	8 (13,3 %)	1 (5%)	<0,05
Гепатит	9 (15,0 %)	1 (5%)	<0,05
Отечный синд-м	7 (11,7 %)	-	-
Склерема	2 (3,33%)	-	-
Эндофтальмит	1 (1,67%)	-	-
Поражение кожи	3 (5 %)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

В данной исследуемой группе больных по сравнению с контрольной группой наиболее частыми осложнениями были дыхательная недостаточность различной степени тяжести (30%), гипотрофия (27%), ДВС синдром (18%), ОПН (10%) и парез кишечника (8%). ДВС синдром в данной группе исследования проявлялось желудочно-кишечными кровотечениями и кровотечением с мест инъекций. Следует отметить, что на фоне пареза кишечника у 2 новорождённых с внутриутробной смешанной инфекцией развилась клиника перитонита, что была причиной перевода больных в ДХО.

Такое грозное осложнение как отёк мозга развилась у 3 (5%) больных с разным уровнем сознания и судорожным синдромом. У 1 больного на фоне очагово-сливной пневмонии развилась острая бактериальная деструкция легких. Перечисленные осложнения заметно усложняли лечение и выхаживание таких больных.

**Таблица 3.2.9.-Осложнения внутриутробных
вирусно-бактериальных инфекций**

Осложнения	Исследуемая группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	P
Дыхательная недостаточность	18(30%)	1 (5%)	<0,05
Гипотрофия	16 (26,7%)	1 (5%)	<0,05
ДВС синдром	11 (18,3%)	1 (5%)	<0,05
ОПН	6 (10%)	-	-
Парез кишечника	5 (8,3%)	1 (5%)	>0,05
Отёк мозга	3 (5%)	-	-
Надпочечниковая недостаточность	1 (1,67%)	-	-
Отёк легкого	1 (1,67%)	-	-
ОБДЛ	1 (1,67%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Также у всех новорожденных данной исследуемой группы больных имело место неврологическая симптоматика различной степени тяжести, свидетельствующая о поражении ЦНС гипоксического или инфекционного генеза, что было подтверждено с данными ультразвуковой диагностики головного мозга. У доношенных новорожденных неврологическая симптоматика проявлялась, чаще синдромом внутричерепной гипертензии 32 (53%) и судорожным синдромом всего 19 (32%), реже синдромом угнетения ЦНС всего 4 больных (17%). Гидроцефальный синдром 1 случая наблюдения (2%) и 1 случай клиники ядерной желтухи у больного с гемолитической болезнью новорожденных (поздняя госпитализация). У недоношенных новорожденных наиболее часто отмечался синдром

угнетения (3%), гидроцефальный (2%) и судорожный синдром (2%). Клинические проявления синдрома угнетения отмечались в виде снижение двигательной активности и слабого монотонного крика, угнетением безусловных рефлексов, плавающих глазных яблок, сходящегося косоглазия и нистагма, а также гипо- или атонии мышц конечностей. Особенностью судорожного синдрома являлись чаще генерализованные тонические или клонические судороги, монотонный мозговой крик, гипертонус мышц конечностей, реже поза опистотонуса и поражение черепно-мозговых нервов, что по всей вероятности связано, с тяжестью асфиксии и степенью задержки внутриутробного развития.

Таблица 3.2.9.-Неврологические синдромы у новорожденных с вирусно-бактериальной ассоциацией

Синдромы	Доношенные (n=56)		Недоношенные (n=4)	
	абс	%	абс	%
Угнетения	4	6,7	2	3,3
Судорожный синдром	19	31,7	1	1,67
Гидроцефальный синдром	1	1,67	1	1,67
Синдром внутричерепной гипертензии	32	53,3	-	-

Анализируя данные нейросонографии у новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией можно отметить, что у

1/3 больных исследуемой группы отмечалась кровоизлияния в мозг и дилатация желудочков, у ¼ больных субэпидемальные постгипоксические кисты, около 7% больных выявлено гидроцефалия.

Таблица 3.2.10.-Данные нейросонографии больных с вирусно–бактериальной инфекцией

Признак	Число исследований (n=60)	%
Дилатация желудочков	20	33,3
Кровоизлияния в мозг	19	31,7
Субэпидемальные кисты	16	26,7
Гидроцефалия	4	6,7
Порэнцефалия	1	1,67

Анализ частоты и микробного пейзажа у новорожденных с вирусно-бактериальной ассоциацией дал возможность выявить ряд особенностей, которые могли позволить оценить риск развития внутриутробных смешанных инфекций и тяжести его проявления. Этиологическим фактором развития внутриутробных вирусно-бактериальных инфекций у новорожденных в исследуемой группе больных, преимущественно был *St.aureus* высеванным в посевах крови, в сочетании с ЦМВИ, что составило 23 случая (38%) наблюдения. Наряду с высоким представительством *St.aureus* у новорожденных с тяжелыми формами ВУИ выражена роль *Streptococcus pyogenus* (13случаев -22%), что явилось свидетельством высокой колонизации новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией, анаэробной микрофлорой, что безусловно связано с состоянием здоровья матерей во время беременности и имеющейся флорой родового канала.

По показателям данной таблицы также необходимо отметить, что в данной группе отмечается высокая частота сочетания ЦМВИ с условно – патогенной, грамотрицательной микрофлорой, как *Klebsiella* + ЦМВИ 4 (7%), затем по частоте сочетания микробной контаминации отмечается такие инфекции как: ЦМВИ+chlamidia+*St. aureus*- 3 случая наблюдения (5%), ЦМВИ+ ВПГ+*St. aureus* – 3 случая (5%). Также в 1 случае наблюдения было выявлено Краснуха + *St.aureus*, что составляло 1,67% [1,91, 96, 98].

Таблица 3.2.11.-Особенности микробной контаминации новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией

№	Микробное сочетание	(n=60)	%
1	<i>St. aureus</i> +ЦМВИ	24	38,3
2	<i>Str. pyogenus</i> +ЦМВИ	13	21,7
3	<i>Chlamidia pneumoniae</i> +ЦМВИ	9	15
4	<i>Klebsiella</i> +ЦМВИ	4	6,7
5	<i>Chlamidia</i> + <i>St. aureus</i> +ЦМВИ	4	5
6	ВПГ+ <i>St. aureus</i> +ЦМВИ	3	5
7	ВПГ+ <i>St. aureus</i>	2	3,33
8	Краснуха + <i>St.aureus</i>	1	1,67

Из данных таблицы по показателям сывороточных иммуноглобулинов крови матери и новорожденных с вирусно-бактериальной инфекцией можно сказать, что наиболее частым антигеном в данной исследуемой группе явилась ЦМВИ. В крови у новорожденных IgG к ЦМВИ в диагностическом титре (1:800) отмечался в 24 (40%) случаях, а в более высоких титрах отмечался у 29 (48%) случаях наблюдения, что не отличалось от таковых материнских IgG (22 + 27). Тогда как IgM были выявлены в 6 (10%) случаях

материнской крови, что является доказательством наличия преимущественно хронической ЦМВИ у матерей данной группы исследования.

Положительные титры антител к ВПГ были выявлены в 5 (8%) случаях детской и в 6 (10%) случаях материнской крови. У новорожденных данной группы исследования сочетание с хламидийной инфекцией была выявлена в 6 (10%) случаях исследования, также аналогично у матерей. У одного новорождённого было диагностировано врождённая краснуха в сочетании с *St. aureus*. Клиническими проявлениями заболевания были менингит, пневмония, конъюнктивит, энтероколит и анемия на фоне эмбриофетопатий в виде: врождённой верхней – затылочной мозговой грыжи, внутренней гидроцефалии, диффузной катаракты, расщелины верхней губы, незаращения твёрдого и мягкого нёба.

Таблица 3.2.12.- Показатели сывороточных иммуноглобулинов крови матерей и новорожденных с вирусно-бактериальной инфекцией

Нозология	Новорождённые				Матери			
	IgG	%	Ig M	%	IgG	%	Ig M	%
1:200		-	2	3,33		-	3	5
1:400	4	6,7			2	3,3	2	3,3
1:800	24	40	1	1,67	22	36,7	1	1,67
1:1600	15	25	-	-	12	20	-	-
1:3200	12	20	-	-	10	16,7	-	-
1:6400	2	3,33	-	-	5	8,3	-	-
ВПГ1:800	4	6,7	-	-	4	6,7	-	-
1:1600	1	1,67	-	-	2	3,33	-	-
Хламидии 1:20	7	11,7	-	-	5	8,3	-	-

1:40	5	8,3	-	-	2	3,33	-	-
1:80	1	1,67	-	-	4	6,7	-	-
Краснуха	0	0	0	0	Полож	1	0	0

В микробной контаминации новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией в посевах исследуемых локусов крови и зева ведущая роль принадлежала грамположительной аэробной флоре в частности, *St. aureus* и *Str.pyogenus*. Частота выявления, которого из крови составила 53% и 23% соответственно, из зева составила 22% и 21% соответственно, реже грамотрицательная флора в виде *Klebsiella* (7%). В посевах кала преимущественно высевалась грамотрицательная условно-патогенная флора (55%), реже грамположительная (26%), (*Str. Pyogenus* в сочетании с условно-патогенной флорой).

Таблица 3.2.13.-Результаты микробиологических исследований основных локусов I группы

Возбудитель	Кровь		Зев		Кал	
	n=60	%	n=60	%	n=60	%
<i>St. aureus</i>	32	53,3	11	18,3	2	3,3
<i>St.epidermidis</i>	-	-	6	10	-	-
<i>St.aureus+str.pyogenus</i>	-	-	5	8,3	-	-
<i>Str.pyogenus</i>	13	21,7	8	13,3	-	-
<i>Str.fecalis+Candida</i>	-	-	7	11,7	3	5
<i>Str.fecalis+Klebsiella</i>	-	-	6	10	10	16,7
<i>Str.fecalis+E.Coli</i>	-	-	-	-	1	1,67
<i>Klebsiella</i>	4	6,7	1	1,67	12	20
<i>Klebsiella+ E.Coli</i>	-	-	-	-	2	3,33

Klebsiella+Candida	-	-	-	-	2	3,33
Candida	-	-	-	-	2	3,33
E. Coli	-	-	-	-	10	16,7
Proteus	-	-	-	-	4	6,7
Proteus + Candida	-	-	-	-	3	5

Анализируя данную таблицу можно отметить, что при внутриутробных вирусно-бактериальных инфекциях, чаще развивались аномалии развития мозга (12%), затем одинаково часто аномалия развития глаза (5%) и врождённые пороки сердца (5%), реже аномалия развития скелета (3%). В контрольной группе аномалии развития не наблюдались.

**Таблица 3.2.14.-Врождённые аномалия развития
органов у новорожденных I группы**

Аномалии развития	Число наблюдений (n=60)	%
Порэнцефалия	1	1,67
Гидроцефалия	5	8,3
ВПС	3	5
Spina bifida	1	1,67
Незаращение твёрдого и мягкого нёба	1	1,67
Катаракта	1	1,67
Глаукома	1	1,67
Микрофтальм, колобома	1	1,67
Сгибательная контрактура	1	1,67
Всего	15	25

Таким образом, клиническими проявлениями внутриутробных вирусно-бактериальных ассоциацией у новорожденных, явились инфекционно-воспалительные заболевания органов, её тяжелое течение и осложнения, аномалии развития органов и систем, снижение антропометрических показателей, неврологическая симптоматика и сопутствующая патология, проявления которых прямо пропорционально активности инфекционного агента и времени действия его в период внутриутробного развития [6, 9, 29,72]. В контрольной группе пороков развития не наблюдалось.

Внутриутробные инфекции, по данным Европейского регионального бюро Всемирного Организация Здравоохранения, признан одним из бесспорных тератогенов, которые нередко сочетаются с различными эмбрио- и фетопатиями, чаще с аномалиями развития центральной нервной системы: микроцефалией, гидроцефалией, аплазией различных систем мозга, оптической атрофией, микрофтальмией. Экстраневральные дефекты при врожденных внутриутробных инфекциях, встречаются реже и спорадически. К ним относятся деформации стоп, паховые грыжи, сердечная патология, “готическое небо”, гипоспадия и другие стигмы дисэмбриогенеза.

3.3. Клинико-иммунологическая характеристика больных с внутриутробной вирусно-паразитарной ассоциацией.

Во II основную группу новорожденных с вирусно-паразитарной инфекцией были включены 22 новорожденных (17%) из общего числа обследованных (130). Данную группу больных преимущественно составляли доношенные новорожденные (91%), реже недоношенные (9%). Среди доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития было всего 7 (32%) больных, из них ЗВУР по гипотрофическому типу было 4 (18%) и по диспластическому типу ЗВУР 3 (14%) больных. С низкой массой

тела в данной группе исследования составило 2 (9%) больных. Число мальчиков в этой группе преваляло (64%) над числом девочек (8).

Таблица 3.3.1.-Характеристика II группы новорожденных по степени зрелости

Название групп	Число наблюдений (n=22)	%
Доношенные	20	90,9
Недоношенные	2	9
Низкая масса тела	2	9
ЗВУР всего	7	31,8
Гипотрофический тип	4	18
Диспластический тип	3	13,6
Мальчики	14	63,6
Девочки	8	36,4

Анализируя соматический статус матерей новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией и сравнивая с данными первой группы и контрольной группой больных можно отметить, что преваляющей соматической патологией является анемия (64%), которая по сравнению с I группой (62%) исследования имеет тенденцию к росту, затем второе место занимают ОРИ (50%), но заметно больше показателей в контрольной группе исследования (25%), и наконец, третье место занимают заболевания почек и мочевыводящих путей (36%), что также является относительно меньше по сравнению с I группой (45%), но заметно выше показателей контрольной группы исследования (20%). Следует отметить, что в отличие от I группы исследования у матерей в данной исследуемой группе не отмечаются перенесенные инфекционные заболевания.

Таблица 3.3.2.-Экстрагенитальная патология у матерей II группы

Патология женщин	Исследуемая группа (n=22)	Контрольная группа (n=20)	P
Заболевания почек и м/в путей	8 (36,4%)	1 (5%)	<0,05
ОРИ	11 (50%)	1 (5%)	<0,05
Анемия	14 (63,6%)	12 (60%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализируя данные гинекологического анамнеза матерей данной исследуемой группы нужно отметить, что больше чем каждая третья мать новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией перенесла эндометрит (18%) или кальпит (18%), данный показатель несколько выше показателей I группы (26%) исследования, что также является высоким риском инфицирования новорожденных по восходящему пути инфицирования. Бесплодие тоже в данной группе исследования выявлено больше (9%) по отношению с I группой исследования. Данные показатели заметно выше показателей контрольной группы.

Таблица 3.3.3.-Гинекологический анамнез у матерей II группы исследования

Гинекологические заболевания	Число наблюдений (n=22)	Контрольная группа (n=20)	P
Эндометрит	4 (18%)	1 (5%)	<0,05
Кальпит	4 (18%)	1 (5%)	<0,05
Бесплодие	2 (9%)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализируя и сравнивая показатели отягощенного акушерского анамнеза у данной группы исследования следует отметить, что перинатальные потери (59% по отношению к 47%), и самопроизвольные выкидыши (41% по отношению к 20%) в данной группе больных заметно выше, что, по всей вероятности, связано с более выраженным тератогенным фактором на плод вирусно-паразитарных инфекций, по сравнению с вирусно-бактериальными инфекциями. В контрольной группе данные показатели заметно ниже (20% и 10% по отношению к 59% и 41%).

Таблица 3.3.4.-Характеристика отягощённого акушерского анамнеза у матерей II группы

Показатели	Число наблюдений (n=22)	Контрольная группа (n=20)	P
Перинатальные потери	13 (59%)	1 (5%)	<0,05
Самопроизвольные выкидыши	9 (40%)	1 (5%)	<0,05
Медицинский аборт	1 (4,54%)	1 (5%)	>0,05
Умершие от предыдущих беременностей	1 (4,54%)	1 (5%)	>0,05
Неразвивающаяся беременность	1 (4,54%)	-	-
Аномалия развития	1 (4,54%)	-	-
Мертворождение	1 (4,54%)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Изучая данную таблицу необходимо отметить, что угроза прерывания беременности остаётся одиноково высоким в обеих основных группах исследования (59% и 58%), во II группе отмечается некоторое уменьшение частоты встречаемости гестозов беременных (27% и 35%) и внутриутробной

гипоксии (9% и 12%). Также отмечается заметный рост показателя маловодия (5% и 14%) и некоторый рост показателя многоводия (20% и 23%), что по всей вероятности связано с особенностями внутриутробной вирусно-паразитарной инфекции. Показатели гестоза и угрозы прерывания беременности в данной исследуемой группе по сравнению с показателями контрольной группы заметно выше (27% и 59% по сравнению с 15% и 10%), но показатели внутриутробной гипоксии плода особенно не отличаются (9% и 10%).

Таблица 3.3.5.-Осложнения течения настоящей беременности II группы

Осложнения	Число наблюдений (n=22)	Контрольная группа(n=20)	P
Угроза прерывания	13 (59%)	1 (5%)	<0,01
Гестоз	6 (27,3 %)	1 (5%)	<0,05
Многоводие	5 (22,7%)	-	-
Маловодие	3 (13,6 %)	-	-
Внутриутробная гипоксия	2 (9%)	1 (5%)	>0,05
ЧАНРП	1 (4,54%)	-	-
Преэклампсия	1 (4,54%)	-	-
Плацентит	1 (4,54%)	-	-

Примечание: P-статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Из данной таблицы по осложнениям в течении родов видно, что во II группе больных заметно больше по сравнению с I группой стимуляции в родах (59% и 33%), длительного безводного периода (27% и 12%) и грязных околоплодных вод (9% и 5%), несколько больше наблюдалось слабость родовой деятельности (59% и 53%) и намного снизилось число быстрых

родов и асфиксии. По сравнению с контрольной группой данные показатели заметно выше.

Таблица 3.3.6.-Осложнения течения родов у матерей с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией

Показатели	Число наблюдений (n=22)	Контрольная группа (n=20)	P
Слабость родовой деятельности	13 (59%)	2 (10%)	<0,05
Стимуляция в родах	13 (59%)	1 (5%)	<0,01
Быстрые роды	2 (9%)	1 (5%)	<0,05
Затяжные роды	3 (13,6 %)	1 (5%)	<0,05
Длительный безводный период	6 (27,3%)	-	-
Асфиксия	3 (13,6%)	1 (5%)	<0,05
Обвитие пуповины	6 (27,3%)	1 (5%)	<0,05
Ягодичное предлежание	1 (4,54%)	1 (5%)	>0,05
Грязные о/п воды	2 (9,09%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Следует отметить, что гипертермия как в I группе наблюдения является частым клиническим признаком внутриутробных инфекций у новорожденных, по сравнению со II группе (64% по отношению к 77%), что связано, по всей вероятности, с особенностями реактивности и иммунной системы новорожденных первых месяцев жизни.

**Таблица 3.3.7.-Характеристика терморегуляции
у новорожденных II группы**

Клинический признак	Число наблюдений (n=22)	%
Гипертермия	14	63,6
Гипотермия	4	18,2
Нормотермия	4	18,2

В группе вирусно-паразитарной инфекции наиболее частыми органами мишенями как и в I группе являются лёгкие, кишечник, пупочная ранка, затем мозг (менингит 23%) и красная кровь (анемия 32%). Топическая диагностика пневмоний данной исследованной группы включили в себя: пневмония очаговая справа 10 случаев (45,5%), пневмония очаговая слева 4 случая наблюдения (18%), двухсторонняя очаговая пневмония 3 случая (14%), 1 случай верхнедолевой пневмонии справа (4,5%), отёчный синдром 2 случая (9%), тимомегалия 2 случая наблюдения (9%).

Обращает на себя внимание то, что внутриутробные смешанные инфекции протекают в виде тяжелого генерализованного септического процесса с поражением всех органов и систем, и снижением местного и общего иммунитета, часто вызывая полиорганную недостаточность [1, 70, 78, 90].

Как было отмечено выше, при всех внутриутробных инфекциях одним из сопутствующих состояний является, неврологическая симптоматика, которая проявляется синдромами поражения ЦНС.

Таблица 3.3.8.-Очаги поражения органов у новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией

Очаги поражения	Число наблюдений (n=22)	Контрольная группа (n=20)	P
Менингит	5 (22,7 %)	1 (5%)	<0,05
Пневмония	21 (95,4 %)	2 (10%)	<0,05
Конъюнктивит	4 (18,2 %)	1 (5%)	<0,05
Омфалит	15 (68,2 %)	2 (10%)	<0,05
Энтероколит	20 (90,9 %)	3 (15%)	<0,05
Пиелонефрит	2 (9,09)	1 (5%)	>0,05
Гепатит	2 (9,09)	1 (5%)	>0,05
Отёчный синдром	3 (13,6 5)	-	-
Анемия	7 (31,8 %)	-	-
Поражение кожи	3 (13,6 %)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Наиболее частыми осложнениями в данной группе больных, как и в предыдущей группе явились дыхательная недостаточность (18%), дессиминированное внутрисосудистое свёртывание крови (14%) разной степени тяжести и гипотрофия (14%). Одинаково часто встречались острая почечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность, полиорганная недостаточность и отёк мозга. Тогда как в контрольной группе наиболее частым осложнением по частоте встречаемости отмечено парез кишечника (20%), дыхательная недостаточность (15%), затем ДВС синдром (10%). В 19 (86%) случаях из 22 наблюдений в основной исследуемой группе отмечались те или иные осложнения.

**Таблица 3.3.9.-Осложнения внутриутробных
вирусно-паразитарных инфекций у новорожденных**

Осложнения	Число наблюдений (n=22)	Контрольная группа (n=20)	P
ДВС синдром	3 (13,6 %)	1 (5%)	<0,05
ДН	4 (18,2 %)	1 (5%)	<0,05
ОПН	2 (9,09%)	-	-
Парез кишечника	1 (4,54%)	1 (5%)	>0,05
Отёк мозга	2 (9,09%)	-	-
Надпочечниковая недостаточность	2 (9,09%)	-	-
Гипотрофия	3 (13,6 %)	1 (5%)	<0,05
Полиорганная недостаточность	2 (9,09%)	-	-

Примечание: P-статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Превалирующим синдромом поражения ЦНС у доношенных новорожденных как I группе исследования отмечался синдром внутричерепной гипертензии (54%), затем судорожный синдром (23%) и на 3 месте по частоте встречаемости синдром угнетения (14%) ЦНС. В группе недоношенных новорожденных, с одинаковой частотой отмечались синдром угнетения и судорожный синдром (что вероятно связано с незрелостью структур мозга у недоношенных детей). Проявления клинических симптомов поражения ЦНС особо не отличались от таковых с больными I группы исследования.

Таблица 3.3.10.-Неврологические синдромы новорожденных II группы

Синдромы поражения ЦНС	Доношенные (n=20)		Недоношенные (n=2)	
	абс	%	абс	%
Синдром угнетения	3	13,6	1	4,54
Судорожный синдром	5	22,7	1	4,54
Синдром в/ч гипертензии	12	54,5	-	-

Анализируя данные нейросонографии и сравнивая её с данными группы вирусно-бактериальных инфекций можно отметить, что около у 2/3 больных отмечается кровоизлияния в мозг, что в 2 раза превышает данные в I группы (64% по отношению к 32%), также отмечается более чем двукратный рост дилатации желудочков (59% по отношению к 33%). Хотелось бы подчеркнуть рост частоты выявления кальцификатов мозга (32%) при ультразвуковых исследованиях, что является характерным для токсоплазмозной инфекции и совпадает с данными многих исследователей [1, 70, 73].

Таблица 3.3.11.-Данные нейросонографии II группы исследования

Признак	Число наблюдений	% (n=22)
Субэпидемальные кисты	1	4,54
Кровоизлияния в мозг	14	63,6
Дилатация желудочков	13	59,1
Гидроцефалия	1	4,54
Кальцификаты мозга	7	31,8

Анализируя микробную контаминацию новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией следует отметить, что наиболее частой этиологической структурой в данной группе явилась сочетание Токсоплазмоз + ЦМВ (15 случаев наблюдения - 68%), затем по частоте встречаемости второе место занимает сочетание Токсоплазмоз + ЦМВ + *Klebsiella* (3 случая наблюдения - 14%), на третьем месте Токсоплазмоз + ЦМВ + *St.aureus* (2 случая наблюдения – 9%) и с одинаковой частотой отмечалось такое сочетания инфекций как Токсоплазмоз + ЦМВ + *Str.pyogenus* (1 случай наблюдения 4,5%) и Токсоплазмоз + ЦМВ + *St.epidermidis* (также 1 случай наблюдения 4,5%). Из перечисленных данных видно, что возбудителем данной группы заболевания новорожденных являлось сочетание паразитарно-вирусной и паразитарно-вирусно-бактериальной инфекции, что не только усугубляло течение данного заболевания, но и усложняло лечение и выхаживание больных с данной патологией.

**Таблица 3.3.12.-Микробная контаминация новорожденных
II группы исследования**

Микробное сочетание	Число наблюдений	% (n=22)
Токсоплазмоз+ЦМВ	15	68,2 ± 9,9
Токсоплазмоз+ЦМВ+ <i>Klebsiella</i>	3	13,6 ± 7,3
Токсоплазмоз+ЦМВ+ <i>Str.pyogenus</i>	1	4,54
Токсоплазмоз+ЦМВ+ <i>St.aureus</i>	2	9,09
Токсоплазмоз+ЦМВ+ <i>St.epidermidis</i>	1	4,54

По показателям сывороточных иммуноглобулинов, обнаруженным в крови у новорожденных и у их матерей данной группы больных видно, что

наиболее часто токсоплазмоз сочетался с цитомегаловирусной инфекцией в диагностических титрах.

Таблица 3.3.13.-Показатели сывороточных иммуноглобулинов крови матерей и новорожденных вирусно-паразитарной ассоциации

Возбудитель	Новорождённые				Матери			
	Ig G	% n=22	Ig M	% n=22	Ig G	% n=22	Ig M	%
ЦМВИ								
1:100	-	-	1	4,54	-	-	1	4,54
1:200	-	-	2	9,09	-	-	1	4,54
1:400	2	9,09	-	-	2	9,09	-	-
1:800	10	45,4	-	-	9	40,9	-	-
1:1600	4	18,2	-	-	4	18,2	-	-
1:3200	4	18,2	-	-	4	18,2	-	-
1:6400	2	9,09	-	-	3	13,6	-	-
Ток-з 100МЕ	2	9,09	-	-	-	-	2	9,09
125МЕ	2	9,09	-	-	-	-	0	-
150МЕ	8	36,4	-	-	-	-	2	9,09
200МЕ	3	13,6	-	-	-	-	4	18,2
250МЕ	1	4,54	-	-	-	-	3	13,6
400МЕ	5	22,7	-	-	-	-	4	31,8
500МЕ	1	4,54	-	-	-	-	2	9,09
800МЕ	-	-	-	-	-	-	2	9,09

В микробной контаминации новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией в исследуемых локусах крови и зева, как и в первой группе исследования доминирующей флорой является

грамположительная бактериальная флора, т.е. *St. aureus* (27%), *Str. pyogenus* (14%) и *St. epidermidis* (9%). В посевах кала превалировала грамотрицательная, условно-патогенная флора (78%), наиболее часто встречалось *E. Coli* (45%) и её сочетание с грибами рода *Candida* (14%), также часто отмечалось сочетание *Klebsiella+Str.pyogenus* (14%).

Таблица 3.3.14.-Результаты микробиологических исследований основных локусов II группы исследования

Возбудитель	Кровь		Зев		Кал	
	n=22	%	n=22	%	n=22	%
<i>St. aureus</i>	2	9,09	4	18,2	-	-
<i>St. epidermidis</i>	1	4,54	-	-	1	4,54
<i>Str. pyogenus</i>	3	13,6	-	-	-	-
<i>Str. fecalis</i>	-	-	-	-	1	4,54
<i>Klebsiella</i>	1	4,54			3	13,6
<i>Klebsiella+Str.pyogenus</i>	-	-	3	13,6	-	-
<i>Klebsiella + E.Coli</i>	-	-	-	-	1	4,54
<i>E. Coli + Candida</i>	-	-	-	-	3	13,6
<i>E. Coli</i>	-	-	-	-	10	45,4

Анализируя пороки развития органов и сравнивая данные с предыдущей группой можно отметить, что число пороков развития во второй группе по сравнению с первой группой меньше (18% по отношению к 25%) и превалирует пороки развития лицевого скелета (9%) тогда как в первой

группе больных преобладали пороки развития мозга (12%), таковых пороков во второй группе не отмечено, что, по всей вероятности, связано с периодом действия ВУИ на органогенез плода данной категории больных. В контрольной группе пороков развития не наблюдалось.

Таблица 3.3.15.-Врожденные аномалии развития у новорожденных II группы исследования

Аномалия развития	Число наблюдения (n=22)	%
Незаращение твердого и мягкого нёба	2	9,09
Гидроцефалия	1	4,54
ВПС (ООО)	1	4,54

3.4. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-вирусной ассоциацией.

В группу новорожденных с вирусно-вирусной инфекцией были включены 48 (37%) новорожденных из общего числа обследованных (130 больных) с цитомегаловирусной инфекцией в сочетании с ВПГ [15, 19, 27, 33]. В данной группе как и в предыдущих группах преобладало число доношенных 41 (85%) новорожденных, число недоношенных составило всего 7 (15%), со ЗВУР всего 8 больных (17%), из них гипотрофический вариант ЗВУР 6 (75%), диспластический вариант ЗВУР 2 (25%) случая наблюдения, число мальчиков преобладало (81%) над числом девочек (19%).

**Таблица 3.4.1.-Характеристика новорожденных
по степени зрелости III группы**

Название групп	Число наблюдений (n=48)	%
Доношенные	41	85,4
Недоношенные	7	14,6
ЗВУР всего:	8	16,7
Гипотрофический вариант	6	12,5
Диспластический вариант	2	9
Низкая масса тела	5	10,4
Очень низкая масса тела	1	2,08
Экстремально низкая масса тела	1	2,08
Мальчики	39	81,2
Девочек	9	18,7

Анализируя соматическую патологию матерей во всех трёх группах исследования следует отметить, что заболевания почек и мочевыводящих путей с наибольшей частотой диагностировалось в группе вирусно-бактериальных инфекций (45%), и одинаково часто встречались во II и III группах (36% и 35% соответственно). Более чем ½ женщин во время беременности перенесли ОРИ в I группе (60%) и во III группе (56%) больных и чуть меньше в II группе (50%). Почти одинаково часто во всех трёх основных группах и в контрольной группе исследования встречается анемия (62%, 64%, 60% и 60% соответственно).

**Таблица 3.4.2.-Анализ экстрагенитальных заболеваний
у матери новорожденных III группы**

Патология женщин	Число наблюдений (n=48)	Контрольная группа(n=20)	P
Заболевание почек и мочевыводящих путей	17 (35,4 %)	1 (5%)	<0,05
ОРИ во время беременности	27 (56,2%)	1 (5%)	<0,05
Анемия	29 (60,4%)	12 (60%)	>0,05
Инфекционные заболевания	4 (8,3%)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализируя данные гинекологического анамнеза матерей новорожденных с внутриутробной вирусно-вирусной ассоциацией можно отметить, что у матерей данной исследуемой группы в отличие от контрольной группы, частой патологией является урогенитальные инфекции (26%, 36% и 25% соответственно) и первичное бесплодие (7%, 9% и 6% соответственно), что является косвенным доказательством внутриутробных инфекций [1,10, 18, 35].

Таблица 3.4.3.-Гинекологический анамнез у матерей III группы

Патология матери	Число наблюдений % (n=48)	Контрольная группа (n=20)	P
Эндометрит	6 (12,5 ± 4,8)	1 (5%)	<0,05
Кальпит	6 (12,5 ± 4,8)	1 (5%)	<0,05
Бесплодие	3 (6,2 ± 3,5)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

По данным характеристики отягощенного акушерского анамнеза у матерей исследуемых групп можно отметить, что достаточно высокий показатель перинатальных потерь отмечается в II группе исследования (59%), в группе вирусно-паразитарных ассоциаций по отношению к I (47%) и III группе (40%). В числе умерших от предыдущих родов и мертворождений самый высокий показатель отмечается в группе вирусно-вирусных ассоциаций (23%), в отличие от I и II групп больных (12% и 9% соответственно) и самый высокий показатель самопроизвольных выкидышей отмечается во II группе исследования (41%) по отношению к I (20%) и III группам (15%) больных. По сравнению с контрольной группой в основной группе исследования, т. е. в группе больных с внутриутробной смешанной инфекцией число перинатальных потерь остаётся высоким, что доказывает тератогенное действие данных инфекций преимущественно на плод [1, 29, 59, 55].

Таблица 3.4.5.-Характеристика ОАА у матерей III группы

Показатели	Число наблюдений (n=48)	Контрольная группа (n=20)	P
Перинатальные потери	19 (39,6 %)	1 (5%)	<0,05
Самопроизвольные выкидыши	7 (14,6 %)	1 (5%)	<0,05
Медицинский аборт	2 (4,17%)	1 (5%)	>0,05
ВУИ у предыдущих детей	1 (2,08%)	-	-
Умершие от предыдущих родов	7 (14,6 %)	1 (5%)	<0,05
Мертворождение	4 (8,3 %)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

По данным осложнений течения беременности у матерей новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией необходимо отметить, что во всех трёх группах исследования между данными показателями особых отличий не выявлено, но они остаются достаточно высокими по сравнению с контрольной группой исследования. Так, например, частота встречаемости гестоза в основных группах исследования (35%, 27% и 31%), угроза прерывания беременности (58%, 59% и 54%) и многоводие (20%, 23% и 19%) достоверно выше в основной группе исследования по сравнению с контрольной группой (5%) .

Таблица 3.4.6.-Осложнения течения настоящей беременности в III группе

Осложнения	Число наблюдений % (n=48)	Контрольная группа(n=20)	P
Угроза прерывания беременности	26 (54,2 ± 7,2)	1 (5%)	<0,001
Гестоз	15 (31,2 ± 6,7)	1 (5%)	<0,05
Многоводие	9 (18,7± 5,6)	-	-
Внутриутробная гипоксия плода	3 (6,2 ± 3,5)	1 (5%)	>0,05
Маловодие	1 (2,08)	-	-
ЧАНРП	2 (4,17)	-	-
Изоиммунизация	1 (2,08)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

По данным осложнений течения родов у матерей новорожденных с вирусно-вирусной ассоциацией хочется отметить, что показатели патологии в родах во всех трёх основных группах в отличие от контрольной группы остаются высокими, что является доказательством того, что для новорождённых с тяжелыми внутриутробными инфекциями характерно гипоксия плода и аномальное течение родов с последующим исходящими из этого последствиями.

Таблица 3.4.7.-Осложнения течения родов у матерей III группы

Показатели	Число наблюдений % (n=48)	Контрольная группа (n=20)	P
Слабость родовой деятельности	20 (41,7 ± 7,1)	2 (10%)	<0,05
Стимуляция	12 (25,0 ± 6,2)	1 (5%)	<0,05
Быстрые роды	11 (22,9 ± 6,1)	1 (5%)	<0,05
Затяжные роды	2 (4,17)	1 (5%)	>0,05
Длительный безводный период	11 (22,9 ± 6,1)	-	-
Аспирация околоплодных вод	1 (2,08)	-	-
Асфиксия в родах	9 (18,7 ± 5,6)	1 (5%)	<0,05
Обвитие пуповины вокруг шеи	11 (22,9 ± 6,1)	1 (5%)	<0,05
Тазовое или ягодичное предлежание	2 (4,17)	1 (5%)	>0,05
Грязные околоплодные воды	7 (14,6 ± 5,1)	-	-
Реанимация в родах	6 (12,5 ± 4,8)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Анализируя реакцию терморегуляции новорожденных с тяжелыми ВУИ можно отметить, что реакция гипертермии на инфекционный агент одинаково высокий во всех трёх основных группах исследования (77%, 64% и 65% соответственно), реакция гипотермии преимущественно характерно недоношенным новорожденным и группе больных со ЗВУР, что видимо связано с реактивностью их организма.

Таблица 3.4.8.-Характеристика терморегуляции новорожденных с внутриутробной вирусно-вирусной ассоциацией

Клинический признак	Число наблюдений (n=48)	%
Гипертермия	31	64,6
Гипотермия	6	12,5
Нормотермия	11	22,9

Сравнивая данные очагов поражения органов при внутриутробной вирусно-вирусной ассоциацией можно отметить, высокую частоту встречаемости пневмоний и энтероколитов во всех трёх основных группах исследования, но отмечается заметный рост частоты пиелонефритов в данной исследуемой группе по сравнению с предыдущими группами (33% по отношению к 12% и 9%). При сравнение данных контрольной группы с данными группы вирусно-вирусной ассоциацией отмечается высокая частота пневмоний (75% и 10%), энтероколитов (85% и 15%) и поражений кожи (30% и 5%).

**Таблица 3.4.9.-Очаги поражения органов новорожденных
с вирусно-вирусной инфекцией**

Очаги поражения	Число наблюдений (n=48)	Контрольная группа (n=20)	P
Менингит	16 (33,3 %)	1 (5%)	<0,05
Пневмония	32 (66,7 %)	2 (10%)	<0,05
Конъюнктивит	4 (8,3 %)	1 (5%)	>0,05
Омфалит	36 (75%)	2 (10%)	<0,05
Энтероколит	16 (33,3 %)	3 (15%)	<0,05
Пиелонефрит	16 (33,3 %)	1 (5%)	<0,05
Гепатит	8 (16,7%)	1 (5%)	<0,05
Отечный синдром, склерема	2 (4,17%)	-	-
Анемия	17 (35,4%)	-	-
Поражение кожи	1 (2,08%)	1 (5%)	>0,05

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

По локализации воспалительного процесса в легких в данной исследуемой группе выявлено следующее: очаговая пневмония справа - 18 случаев наблюдения (56%), очаговая пневмония слева - 4 (13%), двухсторонняя очаговая пневмония – 7 (22%), очагово-сливная пневмония – 2 случая (6%), долевая пневмония справа – 1 случай (3%).

В данной исследуемой группе как и в предыдущих группах заболевание у новорожденных протекало достаточно сложно и с тяжелыми осложнениями. У данной категории больных такие осложнения как ДВС синдром (21%), ОПН (23%) и парез кишечника (15%) имели тенденцию к росту по сравнению с I группой (18%, 10% и 8% соответственно) и с II

группой (14%, 9% и 4,5% соответственно) больных, что заметно превышало показатели контрольной группы.

Таблица 3.4.10.-Осложнения внутриутробных вирусно-вирусных ассоциаций у новорожденных

Осложнения	Число наблюдений (n=48)	Контрольная группа (n=20)	P
ДВС синдром	10 (20,8%)	1 (5%)	<0,05
ДН	14 (29,2 %)	1 (5%)	<0,05
ОПН	11 (22,9%)	-	-
Парез кишечника	7 (14,6%)	1 (5%)	<0,05
Отёк мозга	3 (6,2%)	-	-
Надпочечниковая недостаточность	2 (4,17%)	-	-
Гипотрофия	8 (16,7%)	1 (5%)	<0,05
ОБДЛ	1 (2,08%)	-	-
Полиорганная недостаточность	1 (2,08%)	-	-

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

В структуре неврологических синдромов во всех трёх группах исследования у доношенных новорожденных преобладают гипертензивный (60%) и судорожный синдромы, у недоношенных преимущественно синдром угнетения (6%), судорожный и гипертензивный синдромы.

**Таблица 3.4.11.-Неврологические синдромы у
новорожденных III группы**

Синдромы	Доношенные		Недоношенные	
	абс (n=41)	%	абс (n=7)	%
Синдром угнетения	1	2,08	3	6,2
Судорожный синдром	10	20,8	2	4,17
Гидроцефальный синдром	1	2,08	-	-
Гипертензионный синдром	29	60,4	2	4,17

Анализируя данные нейросонографии у новорожденных с внутриутробной вирусно-вирусной ассоциацией следует отметить, что преобладающим поражением структур головного мозга в I и в III группах является желудочковая система головного мозга в виде дилатации желудочков (33% и 46% соответственно), кровоизлияния в мозг (32% и 37% соответственно), а затем постгипоксические субэпидемальные кисты (27% и 17% соответственно). Лишь в II группе больных с вирусно-паразитарной ассоциацией доминируют кровоизлияния в мозг (64%), дилатация желудочков (59%), а затем кальцификаты мозга (32%).

**Таблица 3.4.12.-Данные нейросонографии
новорожденных III группы**

Признак	Число наблюдений (n=48)	%
Субэпидемальные кисты	8	16,7
Кровоизлияния в мозг	18	37,5
Дилатация желудочков	22	45,8

По данным таблицы результатов сывороточных иммуноглобулинов наиболее частым антигеном в этиологической структуре внутриутробных инфекций является ЦМВИ в сочетании с ВПГ, в более высоких диагностических титрах выявлено 25 (52%) больных, а в более низких титрах 23 (48%).

Таблица 3.4.13.-Результаты сывороточных иммуноглобулинов крови матерей и новорожденных III группы исследования

Вид возбудителя	Новорождённый (n=48)		Мать (n=48)	
	Ig G	%	Ig G	%
ЦМВИ 1:800 ВПГ 1:800	23	47,9	19	39,6
ЦМВИ 1:1600 ВПГ 1:800	17	35,4	14	29,2
ЦМВИ 1:3200 ВПГ 1:1600	5	10,4	12	25,0
ЦМВИ 1:6400 ВПГ 1:1600	3	6,2	3	6,2

По данным микробиологических исследований основных локусов можно отметить, что как в предыдущих группах в посевах из зева 18 (37,5%) превалирует грамположительная бактериальная флора *St. aureus*, *Str. ruogenus*, в посевах кала превалирует грамотрицательная условно-патогенная 28 (58%) флора *E. Coli*, *Klebsiella* и *Proteus*, из них в 12% (6) случаев она сочетается с бактериальной флорой.

Таблица 3.4.14.-Результаты микробиологических исследований основных локусов III группы

Возбудители	Кровь	Зев	%	Кал	%
St. aureus	Роста нет	12	25	-	-
Str. pyogenus	Роста нет	6	12,5	-	-
Str. fecalis	Роста нет	-	-	1	2,08
Str.fecalis+Proteus	Роста нет	-	-	5	10,4
Str.fecalis+Klebsiella	Роста нет	-	-	1	2,08
E. Coli	Роста нет	-	-	8	16,7
Candida	Роста нет	-	-	2	4,17
Klebsiella+Proteus	-	-	-	1	2,08
Proteus	-	-	-	6	12,5
Klebsiella	-	-	-	7	14,6

Анализируя врождённые аномалии развития органов необходимо отметить в данной исследуемой группе всего выявлено пороков развития 3 случая (6%). Наиболее частым пороком явился порок развития мозга 2 (4%). Если сравнивать частоту встречаемости пороков развития между исследуемыми группами, то наиболее частые пороки развития встречались в группе вирусно-бактериальных инфекций, составляя 15 случаев (25% по отношению к 18% II группе и 6% III группе). В контрольной группе пороков развития не наблюдалось.

**Таблица 3.4.15.-Врождённые аномалии развития
органов новорожденных III группы**

Аномалии органов	Число наблюдений (n=48)	%
Микроцефалия	1	2,08
Гидроцефалия	1	2,08
ВПС из группы синих	1	2,08

3.5. Состояние иммунного статуса у новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией.

Проявления клинических симптомов внутриутробного инфицирования зависят от многих факторов: от вирулентных свойств возбудителя, от количество и вида, от его тропизма к органам плода, состояние иммунитета матери и плода во время беременности, от фонового состояния при котором происходит развитие плода, течения настоящей беременности и родов, использования новорожденному при рождении мер реанимации и интенсивной терапии, состояние микробной флоры родильного учреждения, характера вскармливания новорожденного ребенка [4, 31, 33]. Для оценки состояния иммунитета новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями нами был проведен сравнительный анализ основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, антимикробного потенциала в образцах венозной крови 45 больных основной группы и 7 больных контрольной группы.

Показатели иммуноглобулина А и М в сыворотки крови в группе больных с внутриутробными смешанными инфекциями были существенно выше по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, что вероятно обусловлено внутриутробным инфицированием и отражает

активацию гуморального звена иммунитета. В тоже время средние значения иммуноглобулинов G в сыворотке крови новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией оказались ниже показателей в контрольной группе больных, что могло быть обусловлено антенатальным развитием инфекционного процесса у обследуемых нами больных и о недостаточной дифференцированности гуморального звена иммунитета у них [1, 4, 24, 26,41].

Таблица 3.5.1.-Показатели сывороточных иммуноглобулинов у новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией ($X \pm m$)

№	Показатели группы	N (%)	Ig A(г/л)	Ig M(г/л)	Ig G (г/л)
1	Контрольная	7(32%)	0,05±0,01	0,12±0,013	12,7±0,02
2	Вирусно - бактериальная	21(35%) P	0,12±0,011 >0,05	0,48±0,022 >0,05	5,67±0,04 >0,05
3	Вирусно - паразитарная	7 (32%) P P ¹	0,11±0,012 <0,001 <0,001	0,45±0,027 <0,01 >0,05	5,81±0,06 <0,05 <0,001
4	Вирусно- вирусная	17 (35%) P P ¹ P ²	0,09±0,01 <0,001 <0,001 <0,001	0,42±0,019 <0,001 >0,05 <0,001	5,73±0,04 <0,01 <0,001 <0,05

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса). P¹ – статическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе; P² – статическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во II группе. (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

При анализе показателей клеточного иммунитета новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией по сравнению с контрольной группой отмечалось снижение числа зрелых T – лимфоцитов (CD3). Среднее

значение количества субпопуляции Т- лимфоцитов (СД-4, СД-8), а также В-лимфоцитов (СД-20) в периферической крови новорожденных исследуемой группы оказалось сниженными по сравнению с показателями контрольной группы. Данные изменения могли быть вызваны действием внутриутробных инфекций на иммунную систему плода и новорожденного, с нарушением Т-иммунного ответа, проявляющегося снижением количества Т-хелперов и клеток, которые продуцируют ИЛ-2.

В то же время увеличение числа клеток, экспрессирующих маркера апоптоза-СД95 и рецепторы к ИЛ-2, свидетельствовало об активации Т-лимфоцитов во время внутриутробного развития, что возможно связано с особенностью иммунитета новорожденных при внутриутробном инфицировании.

Также отмечалось повышение процента естественных киллеров (СД16) и клеток с высокой цитотоксической активностью. Выявленные нами изменения в субпопуляции лимфоцитов периферической крови у новорождённых с внутриутробными инфекциями говорит о несостоятельности иммунокомпетентных клеток данной категории детей.

Таблица 3.5.2.-Показатели клеточного иммунитета у детей с внутриутробными смешанными инфекциями ($X \pm m$)

Лимфоциты (%)	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=7)
СД3 (Т-лимфоциты)	43,2±12,1	50,9 ±11,2
СД4 (Т-хелперы)	25,8±10,2	40,8 ± 2,1
СД8 (Т-супрессоры)	9,9±2,2	19,5 ± 2,5
СД20 (В-лимфоциты)	6,3±2,4	15,0 ± 6,3
СД95 (апоптоз)	12,0±2,8	3,2 ± 3,7
СД16 (НК-клетки)	3,0 ± 3,2	1,3 ± 3,8
СД25 (рецептор к ИЛ -2)	3,85± 2,8	1,5 ± 1,2
СД71 (рецептор трансферина)	21,5 ± 2,31	8,2 ± 1,3

При исследовании фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов периферической крови у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями обнаружено достоверное снижение их средних показателей по сравнению с этими же значениями в контрольной группе больных. Следует отметить, что снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями указывает на недостаточность неспецифического звена иммунитета.

Иммунологическое обследование обнаружили изменения как со стороны специфического, так и неспецифического звена иммунитета разнонаправленного характера. Так наблюдалось некоторая активация хелперной субпопуляции с Т-клетками в сочетании с депрессией супрессорных клеток. Это же явление констатировано со стороны гуморального звена иммунитета в виде повышения синтеза Ig A и M и напротив снижение IgG.

Выявленные изменения в системе клеточного иммунитета и фагоцитоза, скорее всего, явились ответной реакцией иммунитета новорожденного на отрицательное воздействие возбудителей внутриутробной смешанной инфекции на его организм, что явилось причиной развития дисбаланса в иммунной системе и обусловлено необходимостью подключения препаратов иммунокорректирующего действия к основному лечению [1, 4, 24,26,37].

**Таблица 3.5.3.-Показатели фагоцитоза у детей с
внутриутробными смешанными инфекциями**

Показатели	Контрольная группа (n=7)	Основная группа (n=45)
Фагоцитарная активность (%)	7,5±0,1	5,1±0,7 P <0,001
Фагоцитарный индекс	85,2±3,92	78,3±2,4 P <0,005

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Несмотря на достижения современной медицины в клинической и экспериментальной иммунологии, патогенез иммунодефицита плода и новорожденного при внутриутробных инфекций остается сложным и не до конца изученным, что затрудняет своевременную диагностику и лечение у данной категории больных.

3.6. Эффективность иммунотерапии в комплексном лечении новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией.

Трудности антенатальной и ранней неонатальной диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных приводит к позднему началу терапии и серьезно осложняет прогноз заболеваемости в данной категории больных. В современных условиях требуется разработка новых критериев ранней диагностики внутриутробных смешанных инфекций, оптимизировать тактику лечения новорожденных, а также применение иммунокорректирующей терапии в периоде новорожденности и оценить эффективность их влияния на развития иммунитета у новорожденных с внутриутробными смешанными

инфекциями. Тяжесть инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у беременной женщины не определяет степень инфекционного поражения органов новорожденного. Актуальным является раннее выявление клинико-иммунологических проявлений патологических состояний в периоде новорожденности, у больных, родившихся со смешанной внутриутробной инфекцией, которые позволят определить критерии прогноза заболевания и ранней диагностики внутриутробных смешанных инфекций, а также обосновать проведение иммунокорректирующей терапии к основному лечению [1, 22,41,46].

При лечении ВУИ, как и при всех инфекционно-воспалительных процессах у новорожденных, используется этиотропная (противомикробная и противовирусная), симптоматическая, иммунокорректирующая и метаболическая терапия.

Все больные исследуемых групп получали этиопатогенетическую терапию: антибактериальную: пенициллины в сочетании с цефалоспоридами III-IV поколения или с аминогликозидами II – III поколения, также в тяжелых случаях заболевания были использованы антибиотики группы резерва в виде карбопенемов и фторхинолонов в сочетании с пенициллинами или полусинтетическими пенициллинами. В качестве дезинтоксикационной терапии были использованы солевые растворы, растворы глюкозы, кровозаменители, компоненты крови человека (плазма, отмытая эритроцитарная масса, исключительно по жизненным показаниям); применялась кислородотерапия (ИВЛ, маска, палатка) по показаниям, антиоксиданты и метаболиты, десенсибилизирующие, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, симптоматическая и специфическая терапия.

Как известно из литературных данных, для осуществления иммунокорректирующей терапии применяют препараты интерферона. Многие

противовирусные препараты обладают высоким токсическим действием в периоде новорожденности, поэтому в настоящее время все больше применяются виферон и лейкинферон. Нами в лечении внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных как иммунокорректирующий препарат также был использован нормальный человеческий иммуноглобулин по 1,5 мл в/м через день, на курс лечения 3-5 инъекций и специфические иммуноглобулины в зависимости от возбудителя инфекционного процесса такие как: антицитомегаловирусный, антигерпесвирусный и антистафилакокковый иммуноглобулины по 1 дозе в/м через 1-2 дня 3-5 инъекций на курс лечения. Также как противовирусный и иммунокорректирующий препарат применялся Виферон 1 который назначался по 150000, т.е. по 1 свече x 2 раза в день per rectum в течении 5-10 дней на курс лечение. Больным с затяжным течением сепсиса также назначались иммуномодуляторы Т-активен, дибазол, циклоферон.

Метаболическая терапия, которая включает в себя препараты, нормализующие биоэнергетику на клеточном уровне и стимулирующие биосинтетические процессы, состоит из 2 комплексов. 1-й комплекс, проводимый в течение 10 дней включает в себя: кокарбоксилазу, липоевую кислоту, рибофлавина мононуклеотид, токоферола ацетат и пантотенат кальция

Таблица 3.6.1.-I комплекс метаболической терапии

Название препарата	Форма выпуска	Доза	Длительность применения
Рибофлавина мононуклеотид (B2)	1% р-р в амп, 0,002г и 0,01г в таб.	0,2 -0,5 мл в/м или в/в x 1 раз; 2-5 мг x 3 раза в день peros	10 дней
Кокарбоксилаза	50 – 100 мг в амп.	5- 8 мг /кг в/м или в/в x 1 раз в день	10 дней
Липоевая кислота	0,012 и 0,025 мг в таб.	½ таб x 2-3 раза в день peros	10 дней

Токоферола ацетат (вит Е)	5% р-р в амп. и 0,5 г 20% в капсулах	0,5 мл в/м х 1 раз в день или 1 кап х 1 раз в день peros	10 дней
Пантотенат кальция	В таб. 0,1 г	½ таб х 2 раза в день peros	10 дней

2-й комплекс назначается через 7 -10 дней после 1-го комплекса в течение 10 дней, он включает в себя: рибоксин, оротат К, пиридоксальфосфат, токоферола ацетат и фолиевую кислоту.

Таблица 3.6.2.-II комплекс метаболической терапии

Название препарата	Форма выпуска	Доза	Длительность применения
Рибоксин	2% р-р в амп. и 0,2г в табл.	1 мл в/в или в/м и ½ таб х 2 раза в день peros	10 дней
Калия оротат	0,5 г в табл.	10- 20 мг/кг в сутки peros	10 дней
Пиридоксальфосфат	0,02г в табл.	½ табл.х3 раза в день peros	10 дней
Фолиевая кислота	0,001 мг в табл.	½ табл х2 раза в день peros	10 дней
Токоферола ацетат (вит Е)	5% р-р в амп. и 0,5 г 20% в капсулах	0,5 мл в/м х 1 раз в день или 1 кап х 1 раз в день peros	10 дней

Хочется отметить, что применение специфической терапии в сочетании с метаболическими средствами в нашей практике привело к более быстрой (на 10-14 дней) положительной динамике основных клинических и лабораторных проявлений болезни, заметно снизилось, а в последующем полностью нивелировались симптомы общей интоксикации, лучше санировались гнойные очаги инфекции, наблюдалась положительная динамика веса, повышался эритропоэз (что проявлялось повышением количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови). В катамнезе у новорожденных с

внутриутробными инфекциями заметно снижались инфекционная и соматическая заболеваемость, риск инвалидности и летальности.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной внутриутробных инфекций у новорожденных являются инфекционные заболевания у матери во время беременности или обострение их хронического носительства. За последние 30 лет во всем мире отмечается значительный рост инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Риск инфицирования плода выделенными возбудителями инфекции у матери колеблется от 5 до 70%. Заболеваемость новорожденных родившихся от инфицированных матерей достигает 50-100% и зависит от своевременного проведения лечебных и профилактических мер во время беременности. Внутриутробная инфекция занимает одно из первых мест в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, вызывая высокую инвалидизацию детей первого года жизни. Согласно данным некоторых исследований, инфекционные заболевания выявляют у 70% госпитализированных недоношенных новорожденных и 50-60% доношенных [1, 27, 60].

Отмечается неуклонный рост числа детей с последствиями внутриутробных смешанных инфекций в виде хронических форм инфекционно-воспалительных заболеваний, аномалий развития органов и систем и остаточных патологических явлений, что значительно затрудняет выхаживание и последующую реабилитацию таких больных и становится одним из ведущих социальных проблем.

Инфекционно-воспалительные заболевания матери во время беременности оказывают серьезное патологическое влияние на внутриутробное развитие плода и формирование иммунитета у новорожденного. Исход инфекционно-воспалительных заболеваний у матери во время беременности для плода и новорожденного, зависят от

срока гестации беременности, активности инфекционного процесса, состояния иммунитета матери и плода. В этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний в настоящее время преобладают смешанные инфекции, которые взаимно усиливают теретогенное свойство друг-друга, поражая органы и системы плода во внутриутробном развитии.

Целью настоящей работы явилось изучение клинко-иммунологических проявлений внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных детей, разработать критерии прогноза заболеваемости, обосновать эффективную программу лечения, реабилитации и профилактики заболевания.

Для успешного решения задач, поставленных в диссертационной работе, обследовано 130 больных, у которых была выявлена внутриутробная смешанная инфекция. В зависимости от возбудителей заболевания больные были разделены на 3 основные группы: 1-ю группу составили 60 больных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией, 2-ю группу составили 22 больных с внутриутробной вирусно-паразитарной ассоциацией и 3-ю группу составили 48 больных с вирусно-вирусной ассоциацией. Контрольную группу составили 20 больных, родившихся у неинфицированных, соматически здоровых матерей.

В группе новорожденных с внутриутробной смешанной инфекцией было 13 (10%) недоношенных младенцев и 117 (90%) доношенных. Среди доношенных 31 больной (26,5%) – родились с признаками ЗВУР различной степени выраженности, из них: ЗВУР по гипотрофическому типу 19 случаев (61%), по гипопластическому типу 5 случаев наблюдения (16%) и 7 случаев (23%) наблюдения было с ЗВУР по диспластическому типу. Особенно хочется отметить, проявления диспластического варианта ЗВУР, в данной группе больных выявлены такие эмбриофетопатии как: гидроцефалия 1

(14%) случай наблюдения, ВПС 4 (57%) случая, незаращение твёрдого и мягкого нёба и расщелина верхней губы 1 (14%) случай и болезнь Дауна 1 (14%) случай наблюдения. 86 новорожденных (73,5%) родились с нормальными физиологическими параметрами. Среди недоношенных с экстремально низкой массой тела было 2 (15%) случаев, очень низкой массой тела 2 случая (15%) наблюдения и низкой массой тела 9 случаев наблюдения (69%). Среди больных с ВУИ смешанной этиологии девочек было 38 (29%), мальчиков 92 (71%). Распределение пациентов по половым признакам проявляется тенденцией к преобладанию новорожденных мужского пола.

Клиническая оценка состояния здоровья детей при поступлении в стационар проводилось по показателям физического развития (масса тела, длина, окружность груди и головы, масса-ростовому коэффициенту), наличию пограничных состояний и сопутствующих заболеваний, наличию очагов инфекции, а также с учетом анамнестических данных состояния здоровья матери во время беременности, осложнения в течении беременности и родов. Отмечалось время первого кормления грудью, рассчитывалась первоначальная убыль массы тела, сроки отпадения пуповинного остатка, сроки появления и длительность желтушного синдрома и гипертермии. Исследовалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, ЖКТ и билиарной системы, а также других систем новорожденных исследуемых групп.

Анализируя данные женщин по паритету можно отметить, что в исследуемых группах преимущественное число повторнородящих матерей 73 (56%), а число первородящих матерей составило 45 (35%). Число родов от повторнородящих, но первых родов, которые вошли в группу риска по внутриутробным инфекциям, всего было выявлено 12 (9%). В возрасте матерей основных исследуемых групп особых отличий не было, при этом более 80% рожениц были моложе 30 лет, в том числе всего 4 женщины (3%) были моложе 20 лет. Остальные 18% (23) матерей были старше 30 лет.

Отягощенный акушерский анамнез был отмечен в 83 (64%) наблюдениях и встречались во всех трёх основных группах. Отягощённый акушерский анамнез в виде высоких перинатальных потерь, самопроизвольные выкидыши, умершие от предыдущих родов, внутриутробная инфекция, неразвивающаяся беременность, а также аномалии развития в предыдущих беременностях одинаково часто наблюдались во всех трёх основных исследуемых группах, составляя 44% по сравнению с контрольной группой (20%).

Анализируя экстрагенитальные заболевания у матерей основной группы исследования и сравнивая с контрольной группой необходимо отметить, что заболевания почек и мочевыводящих путей (39%), ОРИ (57%), инфекционные заболевания (10%) и нейроциркуляторная дистония (5%) наиболее часто встречается в основной группе исследования по сравнению с контрольной группой, где ОРИ является доминирующей патологией. Анемия как сопутствующая патология одинаково часто встречается в основных группах и в контрольной группе исследования (62% и 60%). Анализируя экстрагенитальную патологию женщин во время беременности, хочется отметить, что соматическая патология отмечалось во всех основных группах исследования и структура заболеваемости была практически одинаковой. Гестоз легкой и средней степени тяжести отмечалось у 42 (32%) матерей, из них преэклампсия развилось у 4 больных (10%), угроза прерывания беременности наблюдалось у 74 (57%) матерей, многоводие или маловодие было отмечено у 33 (25%) больных основной группы. По мнению некоторых авторов от 25 до 32% новорожденных детей, родившихся от матерей перенесших в период беременности ОРИ или многоводие являются фактором риска развития внутриутробных инфекций.

При изучении гинекологического анамнеза у матерей, как фактора риска развития инфекционной патологии у плода и новорожденных, было выявлено, что урогенитальные инфекции во время настоящей беременности

встречались довольно часто во всех трёх основных группах по сравнению с контрольной группой (33%, 47%, 31% соответственно по отношению к 5%).

Длительный безводный промежуток отмечался у 24 (18,5%) рожениц основной исследуемой группы, преждевременное излитие околоплодных вод отмечалось у 5 (4%) рожениц, что является по мнению многих авторов прямым риском развития внутриутробного инфицирования плода и новорожденного. Роды осложнились слабостью родовой деятельности в 65 случаев (50%), затяжными родами 13 (10%), быстрыми родами у 26 (20%) матерей, ЧАНРП у 5 рожениц (4%), в стимуляции в родах нуждались 45 (35%) женщин. Неправильное положение плода в родах отмечалось у 4 (3%), асфиксия в родах отмечалась у 26 (20%) новорожденных, 35 (27%) новорожденных родились с обвитием пуповины вокруг шеи, умер в родах 1 плод из двойни.

подавляющее большинство новорожденных родились с массой более 3000,0 (63%). Новорожденные, родившиеся с массой менее 2500,0 и с признаками ЗВУР 31 (24%) больных основной группы и недоношенные составили 13 больных (10%), у 1/3 больных отмечались признаки морфофункциональной незрелости. Показатели физического развития, были гораздо ниже у недоношенных, чему способствовало нарушение пластических процессов во внутриутробном развитии плода.

Из парофизиологических состояний у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями преобладали транзиторная гипербилирубинемия (82%), транзиторная потеря первоначальной массы тела более 10% (78%) и отечный синдром (56%). При этом у недоношенных новорожденных эти осложнения проявлялись чаще, и носили более пролонгированный характер. Конъюгационная желтуха чаще диагностирована у недоношенных и новорожденных с поражением ЦНС; она была ранней, интенсивной и продолжительной и характеризовалась

выраженной гипербилирубинемией, чему была причиной низкая ферментативная активность печени во внутриутробном развитии плода. Отёчный синдром наблюдался одинаково часто в 3 основных группах, повышенная транзиторная потеря первоначальной массы тела (более 10%), была отмечена у 78% новорождённых с ВУИ, преимущественно у недоношенных детей, что составила 59% и восстановление её, шло медленно и завершилось к 20 дням жизни.

Также у новорождённых с ВУИ, чаще, чем у новорожденных контрольной группе больных (23%) отмечалось транзиторная гипертермия 90 (69%), позднее отпадение пуповинного остатка (89%) и заживления пупочной ранки. Состояние гипотермии отмечалось преимущественно у недоношенных и маловесных детей, основной причиной для развития, которого явилось функциональное недоразвитие органов во внутриутробном развитии. Из сопутствующих состояний в основной группе обследованных детей выявились признаки морфофункциональной незрелости: пушковое оволосение на спине и на плечах, недоразвитие грудных желез, морщинистая дряблая кожа, отёчность мягких тканей внизу живота и в паховой области, склонность быстрому переохлаждению, у мальчиков яички находились в верхней трети мошонки. Также у новорожденных с ВУИ часто наблюдались пупочные или пахомошоночные грыжи, гипо - и эписпадия.

Состояние новорожденных во всех основных исследуемых группах больных с внутриутробной смешанной инфекцией при поступлении в отделение расценено как тяжелое и крайне-тяжелое и заболевание у них протекало в виде генерализованного септического процесса с частыми осложнениями (138) и летальным исходом 18 случаев (14 %). Эмбриофетопатии всего 23 (18%), из них: пороки развития мозга 9 случаев (39%), (гидроцефалии 7, микроцефалии 1 и порэнцефалии 1), врождённые пороки сердца 5 (22%), аномалия развития скелета 6 (26%), аномалии развития глаза 3 (13%) случаев наблюдения и болезни Дауна 1 (4%).

При комплексном обследовании новорожденных с внутриутробной микстинфекцией наиболее частым органом поражения явились легкие (80%), кишечник (73%), пупочная ранка (68%), головной мозг (31%), почки (19%), печень (15%) и конъюнктивы глаз (12%).

Наиболее часто встречающимися осложнениями ВУИ смешанных инфекций явилось ДН (28%), гипотрофия различной степени выраженности (21%), ДВС синдром (18,5%), ОПН (15%) и парез кишечника (10%). Такие грозные осложнения как отёк мозга (6%), и надпочечниковая недостаточность (4%) встречались реже.

При обследовании новорожденных с ВУИ во всех группах был выявлен ряд неврологических нарушений, ведущим из которых был синдром внутричерепной гипертензии 75 (57,5%) и судорожный синдром 38 (29%), реже проявлялись синдром общего угнетения ЦНС 14 (11%) и гидроцефальный синдром 3 (2%). Наиболее частым синдромам поражения ЦНС у недоношенных детей явились синдром угнетения и судорожный синдром, значительно реже встречался гипертензивный синдром. В контрольной группе больных преимущественно наблюдался синдром внутричерепной гипертензии 16 (80%), реже судорожный синдром 3 (15%) и 1 случай (5%) синдрома угнетения ЦНС. Для выяснения причины неврологических нарушений и топической диагностики проводилась ультразвуковое исследование головного мозга и люмбальная пункция. Ведущей причиной развития неврологической симптоматики у детей с внутриутробной смешанной инфекции явились гипоксически-инфекционные поражения головного мозга различной степени тяжести, чаще кровоизлияния в мозг и субэпидемальные кисты достоверно чаще отмечен в 1-3 основных группах исследования.

Новорожденные основной группы исследования имели различный характер клинических проявлений заболевания и нередко у них развивались

полиорганные поражения. Клиническая характеристика микст-инфекций у новорожденных детей не имела особых различий между собой и характеризовалась частым развитием асфиксии в родах, пневмонией, ранним и затяжным течением желтухи, отечным и ДВС синдромом, поражением внутренних органов и неврологической симптоматикой и развитием сложных осложнений. Из достоверных различий в клинических показателях между основными группами исследования можно отметить, что наиболее тяжелые клинические проявления внутриутробных инфекций отмечается в первой группе больных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией.

Анализ этиологии внутриутробных смешанных инфекций выявил, что сочетание различных микроорганизмов к моменту рождения колеблется в больших пределах, что связано с состоянием здоровья матери во время беременности и в родах. Видовой состав микроорганизмов, выделенных у новорожденных с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями, характеризовался превалированием *St.aureus* в посевах крови новорожденных в сочетании с ЦМВИ-23 случая (38%) наблюдения. Наряду с высоким представительством *St.aureus* у новорожденных в данной исследуемой группе больных выражена роль *Streptococcus pyogenus* (13случаев - 22%), что свидетельствовало о преимущественной заселенности анаэробной микрофлорой новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией. Также необходимо отметить, что в данной группе отмечается высокая частота сочетания ЦМВИ с условно-патогенной, грамотрицательной микрофлорой, как *Klebsiella* + ЦМВИ 4 (7%), затем по частоте сочетания микробной контаминации отмечается такие инфекции как: ЦМВИ + *chlamidia* + *St. aureus*- 3 случая наблюдения (5%), ЦМВИ + ВПГ + *St. aureus* – 3 случая (5%). Также в 1 случае наблюдения было выявлено Краснуха + *St. aureus*, что составило 1,67%.

По показателям сывороточных иммуноглобулинов крови матерей и новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией

наиболее частым антигеном, обнаруженным в крови у новорожденных и у их матерей данной исследуемой группы оказался ЦМВИ. В крови у новорожденных IgG к ЦМВИ в диагностическом титре (1:800) отмечался в 24 (40%) случаях, а в более высоких титрах отмечался у 29 (48%) случаях наблюдения, что не отличалось от таковых материнских IgG, тогда как IgM были выявлены в 6 (10%) случаях материнской крови, что является доказательством наличия преимущественно хронической ЦМВИ у матерей данной группы исследования. Положительные титры антител к ВПГ были выявлены в 5 (8%) случаях детской и в 6 (10%) случаях материнской крови.

У новорожденных данной группы инфицирование хламидиями была выявлена в 6 (10%) случаях исследования, также аналогично у матерей. У одного новорождённого было диагностировано врождённая краснуха в сочетании с *St. aureus*. В микробной контаминации новорожденных с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией в посевах исследуемых локусов крови и зева ведущая роль принадлежала грамположительной аэробной флоре в частности, *St. aureus* и *Str. pyogenus*, частота выявления которого из крови составила 53% и 23% соответственно, из зева составила 22% и 21% соответственно, реже грамотрицательная флора в виде *Klebsiella* (7%). В посевах кала преимущественно высевалась грамотрицательная условно-патогенная флора (55%), реже грамположительная (26%) (*Str. pyogenus* в сочетании с условно-патогенной флорой).

Анализируя микробную контаминацию новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией следует отметить, что наиболее частой этиологической структурой в данной группе явилось сочетание Токсоплазмоз + Цитомегаловирус (15 случаев наблюдения - 68%), затем по частоте встречаемости второе место занимает сочетание Токсоплазмоз + ЦМВ + *Klebsiella* (3 случая наблюдения - 14%), на третьем месте Токсоплазмоз + ЦМВ + *St.aureus* (2 случая наблюдения - 9%) и с одинаковой частотой отмечалось такое сочетание инфекций как

Токсоплазмоз + ЦМВ + *Str. pyogenus* (1 случай наблюдения 4,5%) и Токсоплазмоз + ЦМВ + *St. epidermidis* (также 1 случай наблюдения 4,5%). Из перечисленных данных видно, что возбудителем данной группы заболевания новорожденных являлось сочетание паразитарно-вирусной и паразитарно-вирусно-бактериальной ассоциацией, что не только усугубляло течение данного заболевания, но и усложняло лечение и выхаживание больных с данной патологией.

По показателям сывороточных иммуноглобулинов, обнаруженным в крови у новорожденных и у их матерей данной группы видно, что наиболее часто токсоплазмоз сочетался с цитомегаловирусной инфекцией в диагностических титрах.

В микробной контаминации новорожденных с внутриутробной вирусно-паразитарной инфекцией в исследуемых локусах крови и зева, как и в первой группе исследования доминирующей флорой в наших исследованиях является грамположительная бактериальная флора, т.е. *St. aureus* (27%), и *Str. pyogenus* (14%) и *St. epidermidis* (9%). В посевах кала превалировала грамотрицательная, условно-патогенная флора (78%), наиболее часто встречалось *E. Coli* (45%) и её сочетание с грибами рода *Candida* (14%), также часто отмечалось сочетание *Klebsiella* + *Str. pyogenus* (14%).

Анализируя результаты сывороточных иммуноглобулинов крови матерей и новорожденных в группе с вирусно-вирусной ассоциацией, наиболее частым антигеном в этиологической структуре внутриутробных инфекций является ЦМВИ в сочетании с ВПГ в более высоких диагностических титрах выявлено 25 (52%) больных и в более низких титрах 23 (48%). По данным микробиологических исследований основных локусов в III группе исследования можно отметить, что как в предыдущих группах в посевах из зева 18 (37,5%) превалирует грамположительная бактериальная

флора, в посевах кала превалирует грамотрицательная условно-патогенная 28 (58%) флора, из них в 21% (6) случаев она сочетается с бактериальной флорой.

Внутриутробные инфекции, по данным Европейского регионального бюро ВОЗ признан одним из бесспорных тератогенов, которые нередко сочетаются с различными эмбрио- и фетопатиями, чаще – с аномалиями развития центральной нервной системы: микроцефалией, гидроцефалией, аплазией различных систем мозга, оптической атрофией, микрофтальмией. Экстраневральные дефекты при врожденной ВУИ, по мнению некоторых авторов, встречаются реже и спорадически. К ним относятся деформации стоп, паховые грыжи, сердечная патология, “готическое небо”, гипоспадия и другие стигмы дисэмбриогенеза.

При внутриутробных смешанных инфекциях, чаще развивались аномалии развития мозга 9 (7%), одинаково часто пороки костной системы 5 (4%), пороки сердца 5 (4%), а затем аномалия развития глаз 3 (2%). Врождённые пороки развития наблюдались больше в группе вирусно-бактериальных инфекций всего у 15 из 60 больных, что составило 25%.

Таким образом, клиническими проявлениями внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных явились инфекционно-воспалительные заболевания органов, тяжёлое течение заболевания и осложнений, аномалии развития органов и систем, снижение антропометрических показателей, сопутствующая патология, неврологическая симптоматика, степень выраженности которых зависела от вида и сочетания инфекционного агента и действия его в период внутриутробного развития. В контрольной группе пороков развития не наблюдалось.

Обобщая полученные результаты, необходимо сделать заключение о том, что инфекционно-воспалительные заболевания матери во время

беременности оказывают выраженное влияние на развития органов плода, на его иммунную систему, на состояние ребенка при рождении и на течение пограничных состояний у новорожденных. При этом необходимо подчеркнуть, течение заболевания у недоношенных детей с внутриутробными смешанными инфекциями более тяжёлое, чем у доношенных новорожденных, что объясняется незрелостью органов и систем и снижением как местного, так и общего иммунитета. Из патофизиологических состояний у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями преобладали транзиторная гипербилирубинемия (82%), транзиторная потеря первичной массы тела более 10% (78%) и отечный синдром (56%). Показатели физического развития, также гораздо ниже у недоношенных, у новорожденных, родившихся со ЗВУР (23%) и у доношенных новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости (33%), что свидетельствует о нарушении пластических процессов во внутриутробном развитии плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Для тяжелых форм внутриутробных смешанных инфекций характерны: высокая частота контаминации ЦМВИ, ВПГ, токсоплазмоза, хламидиоза в сочетании с грамположительными и грамотрицательными бактериями, выделенными из венозной крови новорожденных и одновременно из других локусов.[1-А, 2-А]
2. Из достоверных различий в клинических показателях между основными группами исследования можно отметить, что наиболее тяжелые клинические проявления внутриутробных инфекций отмечается в группе больных с внутриутробной вирусно-бактериальной ассоциацией с частыми осложнениями (83%) и летальным исходом (13 %).[1-А, 3-А]
3. При ассоциированной ВУИ у новорожденных отмечается уменьшение лимфоцитов с маркерами CD4 и CD20, нарастание клеток рецепторами CD16, CD95 в сочетании с увеличением IgM и IgA и со снижением IgG в сыворотке, что свидетельствует о дисбалансе как в клеточном, так и в гуморальном звене специфического иммунитета у данной категории больных.[2-А, 3-А]
4. У новорождённых с внутриутробными смешанными инфекциями наблюдается снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов крови, указывающее на недостаточную состоятельность неспецифического иммунитета.[1-А, 3-А]
5. Применение специфической этиотропной терапии в сочетании с иммунокорректирующими средствами и метаболической терапией привело к более ранней положительной динамике основных клинических и лабораторных проявлений болезни. Заметно снизилось, а в последующем полностью нивелировались симптомы общей интоксикации, лучше санировались гнойные очаги инфекции, наблюдалась положительная

динамика веса, повышался эритропоэз (что проявлялось повышением количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови). А также нивелировался дисбаланс в показателях клеточного и гуморального иммунитета, а также оптимизировались значения неспецифических факторов защиты организма.[1-А, 2-А]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Рекомендуется включить в лабораторный протокол обследования беременных женщин и новорожденных с риском развития ВУИ исследование крови методом ИФА на TORCH синдром в парных сыворотках (мать и ребёнок).
2. Для своевременной профилактики и прогнозирования внутриутробной смешанной инфекции у новорожденных рекомендуется выявлять факторы риска у беременных женщин, таких как отягощенный акушерский анамнез, перинатальные потери, выкидыши и мертворождения, наличие детей с аномалиями развития органов и инвалидов в семье.
3. В неонатальном периоде у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями часто отмечается присоединение вторичной госпитальной инфекции устойчивой к антибиотикам: стафилококков, грамотрицательной условно-патогенной флоры или с грибами рода *Candida*, что необходимо учесть при назначении антибактериальной терапии.
4. Направленная иммунокоррекция у новорожденных с внутриутробными смешанными инфекциями в раннем неонатальном периоде способствует активацию В- и Т- лимфоцитов, фагоцитарной активности и фагоцитарного числа лейкоцитов и увеличению числа зрелых иммунокомпетентных клеток.
5. В лечении больных с внутриутробной смешанной инфекцией наряду со специфической этиотропной терапией в сочетании с иммунокоррегирующими средствами использовать метаболическую терапию, которая включает препараты, нормализующие биоэнергетику на клеточном уровне и

стимулирующие биосинтетические процессы, под действием которых лучше saniруются гнойные очаги инфекции, наблюдается положительная динамика веса, повышается эритропоз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бочарова И. И. Клинико–иммунологические варианты патологических состояний у новорождённых, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией (диагностика, прогнозирование, технологическое ведение): авторефер. дис. д-ра мед. наук / И. И. Бочарова.- М., 2009. – 42 с.
2. Абрамова И. В. Клинико–лабораторные критерии диагностики внутриутробных инфекций у новорождённых: авторефер. дис. ... канд. мед. наук /И. В. Абрамова. - Иваново, 2010.–38 с.
3. Петрашева Е. Е. Клинико-микробиологические и иммунологические особенности новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких: авторефер. дис. ...канд. мед. наук / Е. Е. Петрашева. - Челябинск, 2010. – 35 с.
4. Кутбудинова М. Х. Клинико-иммунологическая характеристика и иммунотерапия пневмонии у новорожденных, инфицированных внутриутробно: авторефер. дис.... канд. мед. наук / М. Х. Кутбудинова. - М., 2004.32с
5. Бакланов С. Ю. Особенности течения беременности у женщин родивших детей с внутриутробной инфекцией / С. Ю. Бакланов // материалы VIII Российского форума "Мать и дитя". - М., 2006. 166с.
6. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. - Триада Х. М., 2001. 638с.
7. Безнощенко Г.Б. Особенности гестационного периода при ассоциированных оппортунистических инфекциях / Г. Б. Безнощенко // Охрана здоровья матери и ребенка. Иваново. 2006. - С. 42-43.
8. Безух С. М. Внутриутробная инфекция и репродуктивное здоровье / С. М. Безух // сб. науч. тр. членов Российской ассоциации перинатальной патологии и медицины. С-Пб., 2006. -С. 36-39.

9. Буштырев В. А. Прогностические маркеры внутриутробного инфицирования у недоношенных новорожденных / В. А. Буштырев //IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., - 2007. - С.597-598.
10. Пестрикова Т. Ю. Взаимосвязь урогенитальной инфекции и структуры осложнений гестационного периода / Т. Ю. Пестрикова // Охрана здоровья матери и ребенка. Сб. тез. Иваново. - 2005. - С. 218-221.
11. Заплатникова А. В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А. В. Заплатникова // Лечащий врач. - 2005. - С. 54-62.
12. Безнощенко Г. Б. Внутриутробные инфекции / Г. Б. Безнощенко. - Библиотека практического врача, М.: 2006. - 86с.
13. Малькова Е. М. Внутриутробные инфекции у новорожденных: использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению/ Е. М. Малькова. –Педиатрия, М.: 2002. - С.36-40.
14. Голяновский О. В. Перинатальные инфекции / О. В. Голяновский Практическое пособие. М.: 2005. – С 318с.
15. Ольховиков А. И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин и детей раннего возраста и ее роль в патологии ЦНС и печени / А. И. Ольховников // Охрана здоровья матери и ребенка. Сб. тез. Иваново. – 2000. –С. 201.
16. Гулиев Н. Д. Внутриутробные инфекции у новорожденных детей / Н. Д. Гулиев //Вопросы современной педиатрии. - 2006. - С.165-166.
17. Косенкова Е. Г. Инфекции специфические для перинатального периода (ВУИ): распространенность, этиопатогенез и диагностика / Е. Г. Косенкова // Охрана материнства и детства. - 2011. - №1 - С. 18-25.
18. Лихачева А. С. Внутриутробные микст. TORCH инфекции новорожденных, ассоциированных с острой респираторновиральной и

передающимися половым путем инфекциями / А. С. Лихачева // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - №2 - С. 121-124.

19. Сабирова Л. Б. Клинические особенности у детей перенесших внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию в городе Алматы / Л. Б. Сабирова // Молодой ученый. - 2015. №1 - С. 454-458.

20. Долгушина Н. В. Роль вирусной инфекции в генезе патологии гемостаза у беременных / Н. В. Долгушина // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С.72-73.

21. Драндров Г. Л. Роль внутриутробной инфекции в развитии плацентарной недостаточности / Г. Л. Драндров // Охрана здоровья матери и ребенка: сб. тр. / Иваново. 2006. - С. 113-115.

22. Евсюкова И. И. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции / И. И. Евсюкова // Педиатрия. 2008. - С. 82-86.

23. Жорник Т. М. Значение инфекции в синдроме потери плода / Т. м. Жорник //IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. -С.76-77.

24. Воеводин С. М. Особенности иммунного ответа плода на внутриутробные инфекции / С. М. Воеводин // Врач – аспирант. Воронеж. 2011. - С 479-484.

25. Зубкова И. В. Диагностика хламидийной и микоплазменной инфекции у новорожденных детей / И. В. Зубкова // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. - С.216-217.

26. Стрижакова А. Н. Иммунный и интерфероновый статус при внутриутробной инфекции / А. Н. Стрижакова // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С. 271-272.

27. Кузьмин В. Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных / В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. 2002. №11. - С.22-25.
28. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям / В. С. Камышников // М., Медпресс-информ.2004. 920с.
29. Кан Н. Е. Внутриутробная инфекция, акушерские и перинатальные исходы / Н. Е. Кан // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007.- С.101.
30. Кан Н. Е. Возможности определения цитокинов в диагностике внутриутробной инфекции / Н. Е. Кан // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С. 101.
31. Карлы Г. Э. Зависимость клинических проявлений от микробного числа урогенитальных микоплазм / Г. Э. Карлы // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С. 108-109.
32. Буштырев В. А. К вопросу об этиологии тяжелых перинатальных инфекций у недоношенных новорожденных / В. А. Буштырев // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. Т.5. №1. - С. 92.
33. Назаретян В. Г. К вопросу о внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у детей / В. Г. Назаретян // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. Т.5 №1. - С. 403-404.
34. Елифанцев А. В. Ранняя дефектологическая помощь детям, перенесшим внутриутробные инфекции / А. В. Елифанцев // Международный журнал экспериментального образования. Пенза 2012. - С. 38.
35. Кисина В. И. Урогенитальные инфекции у женщин / В. И. Кисина // М., 2005. 276с.

36. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун // М., 2007. 210с.
37. Джумагазиева А. А. Значение естественного вскармливания для роста и развития детей первого года рождения, перенесших внутриутробную инфекцию / А. А. Джумагазиева // Вопросы детской диетологии. М., 2006. - С. 70-73.
38. Пустотина О. А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики врожденной инфекции / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология. 2007. №1. - С. 13-16.
39. Корнева М. Ю. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М. Ю. Корнева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. М., 2005 №2. - С. 48-52.
40. Симованьян Э. Н. Влияние ВИЧ инфекции матерей на течение и исходы внутриутробных цитомегаловирусных инфекций / Э. Н. Симованьян // Инфекционные заболевания. М., 2009. - С. 6-11.
41. Бочарова И. И. Применение виферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций у беременных с целью профилактики ВУИ у новорожденных / И. И. Бочарова // Эффективная фармакотерапия. М., 2009. - С. 34-39.
42. Кудряшова А. В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода: автореф.дис. д-ра. биол. Наук / А. В. Кудряшева. - М., 2006. - 44с.
43. Кулаков В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В. И. Кулаков // Актуальные вопросы современной медицины: сб. тр. / М., 2004. 494с.
44. Макаров О. В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О. В. Макаров // Актуальные вопросы современной медицины: сб. тр. / М., 2007. 102с.

45. Назаретян В. Г. К вопросу о хламидийной инфекции у детей / В. Г. Назаретян // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. - С.404.
46. Назарова А. О. Некоторые источники прогноза реализации внутриутробных инфекций у новорожденных / А. О. Назарова // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т.5 №1. - С. 676-677.
47. Никулин. Л. Н. Особенности цитокинового статуса новорожденных с ЗВУР на фоне инфекционного процесса / Л. Н. Никулин // VII Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» М., 2008. -С. 193-194.
48. Омарова А.М. Перинатальные исходы у беременных с пиелонефритом / А. М. Омарова // Материалы VIII Всероссийского научного форума "Мать и дитя". М., 2006. - С. 182.
49. Воробьев В. А. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта недоношенных при внутриутробных инфекциях и методы их коррекции / В. А. Воробьев // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. Т.5. №1. - С.114-115.
50. Буданов П. В. Оценка уровня цитокинов и интерферонового статуса в качестве маркеров внутриутробного инфицирования плода / П. В. Буданов // Материалы VIII Российского форума "Мать и дитя". М., 2006. - С. 357.
51. Петрова И. Н. Особенности здоровья детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, ассоциированной с перинатальными инфекциями / И. Н. Петрова // VII Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2008. - С. 197.
52. Ковчур П. И. Плацентиты и репродуктивные потери инфекционного генеза / П. И. Ковчур // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С. 118-119.
53. Буштырев В. А. Применение иммуноглобулинов у недоношенных

новорожденных с перинатальной инфекцией / В. А. Буштырев // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. Т.5. №1. - С.91-92.

54. Пономорева Л. Г. Прогностическая значимость биохимического мониторинга пуповинной крови новорожденных при инфекционно-воспалительных заболеваниях у матерей / Л. Г. Пономорева // Материалы VII Российского форума "Мать и дитя". М., 2005. - С. 122-123.

55. Бирюкова Л. Г. Роль внутриутробных инфекций в развитии осложнений гестационного периода и перинатальных потерь / Л. Г. Бирюкова // Материалы VIII Российского форума "Мать и дитя". М., 2006. - С. 244-245.

56. Касымова Н. А. Роль внутриутробных инфекций в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности / Н. А. Касымова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2005. - С. 134-135.

57. Ким Е. И. Роль маточно-плацентарного барьера в развитии внутриутробных инфекций / Е. И. Ким // Вопросы современной педиатрии. М., 2006. Т.5 № 1. - С.260-261.

58. Киселева Л. М. Роль персистентных вирусных инфекций в генезе осложнения беременности / Л. М. Киселева //IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С. 115-116.

59. Посисеева Л. В. Роль урогенитальной инфекции в развитии акушерской и перинатальной патологии / Л. В. Посисеева // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. С. 203-204.

60. Сидорова И. С. Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. С. Сидорова. - М., 2008. 31с.

61. Сидорова И. С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода / И. С. Сидорова // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. 156с.

62. Соловьева А. С. Влияние циркулирующих иммунных комплексов на развитие плода у беременных с герпес-вирусной инфекцией / А. С. Соловьев // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. С. 251-252.

63. Макаров О. В. Состояние общего и местного иммунитета у беременных с генитальным кандидозом в I триместре беременности / О. В. Макаров // Материалы VIII всероссийского научного форума "Мать и дитя". М., 2006. - С.150-151.
64. Авраменко А. А. Состояние фетоплацентарной системы и внутриутробное развитие плода у беременных высокого инфекционного риска / А. А. Авраменко // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С.5-6.
65. Чернуха Е. А. Течение беременности и исход родов у пациенток с условно-патогенной микрофлорой / Е. А. Чернуха // Материалы VIII Российского форума "Мать и дитя". М., 2006г. - С. 389-390.
66. Рудакова Е. Б. Течение беременности и ее исходы у женщин с ИЛИИ / Е. Б. Рудакова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 249-252.
67. Хатунцев П. В. Течение раннего периода адаптации у новорожденных, матери которых имели инфекционную патологию почек / П. В. Хатунцев // Материалы VII Российского форума "Мать и дитя". М., 2005. - С. 596-597.
68. Тютюнник В. Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. М., 2005. - С.13-17.
69. Брагина Л. Б. Факторы риска внутриутробного инфицирования плода и их реализация / Л. Б. Брагина // «Репродуктивное здоровье в обществе»: сб. тез. членов Российской ассоциации перинатальной патологии и медицины. С-Пб., 2006. С.39-42.
70. Строева Л. Е. Характеристика внутриутробных инфекций у детей, госпитализированных в отделение патологии новорожденных / Л. Е. Строева // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т.5 -№1. - С.550.
71. Целлагова Л. В. Влияние инфекции на течение беременности, состояние плода и новорожденного / Л. В. Целлагова // Материалы VIII Всероссийского научного форума "Мать и дитя". М., 2006. - С. 290.

72. Черняховский О. Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: автореф. дис. ...д-ра. мед. наук / О. Б. Черняховский. – Уфа, 2009. - 44с.
73. Дегтярев Д. Н. Частота выявления нейроинфекции у умерших в неонатальном периоде недоношенных детей / Д. Н. Дегтярев // Материалы VI Российского форума "Мать и дитя". М., 2004. - С. 194.
74. Шабалов Н. П. Неонатология / Н. П. Шабалов. - М., МЕД пресс информ, 2006. 650 с. 2 т.
75. Крюковский С. Б. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение перинатальных исходов, у беременных с признаками внутриутробного инфицирования плода / С. Б. Крюковский // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2007. - С. 132-133.
76. Акоев Ю. С. Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного / Ю. С. Акоев // материалы III съезда РАСПМ. М., 2000. 238с.
77. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев // Триада X. М., 2001. 638с.
78. Безнощенко Г. Б. Особенности гестационного периода при ассоциированных оппортунистических инфекциях / Г. Б. Безнощенко // Охрана здоровья матери и ребенка. Иваново. 2000. - С42-43.
79. Пестрикова Т. Ю. Взаимосвязь урогенитальной инфекции и структуры осложнений гестационного периода / Т. Ю. Пестрикова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 218-221. 80.
- Хачатурова М. Д. Влияние урогенитальной инфекции в ранних сроках гестации на исход беременности для матери и плода / м. Д. Хачатурян // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 324-326.

81. Малькова Е. М. Внутриутробные инфекции у новорожденных: использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению / Е. М. Малькова // Педиатрия. М., 2002. - С.36-40.
82. Гашина Е. А. Особенности течения внутриутробной смешанной цитомегаловирусной инфекции / Е. А. Гашина // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 87-88.
83. Григорьев К. И. Внутриутробные и неонатальные инфекции / К. И. Григорьев // Медицинская помощь. М., 2004. №5. - С. 7-15.
84. Грингоу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / А. Грингоу // Пер. с англ. М., Медицина2000. 288 с.
85. Дементьева Г. М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных / Г. М. Дементьева // Лекция для врачей М., 2000. 75с.
86. Долгушина Н. В. Вирусные инфекции у беременных / Н. В. Долгушина //руководство для врачей М.,2004. 138с.
87. Драндров Г. Л. Роль внутриутробной инфекции в развитии плацентарной недостаточности / Г. Л. Драндров // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 113-115.
88. Евсюкова И. И. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции / И. И. Евсюкова // Педиатрия. 2003. - С. 82-86.
89. Кузьмин В. Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных / В. Н. Кузьмин //Лечащий врач. 2002. №11. - С.22-25.
90. Каусаров Р. Д. Инфекционные поражения головного мозга у новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии / Р. Д.

- Каусаров // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново.2000. - С. 138-139.
91. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям / В. С. Камышников // М., Медпресс-информ.2004. 920с.
92. Каражас Н. В. Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика / Н. В. Каражас // Клиническая лабораторная диагностика. М., 1998. №2 - С. 16-17.
- 93.Актаева Л. М. К вопросу о внутриутробном инфицировании новорожденных / Л. М. Актаева // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 18-19.
94. Кисина В. И. Урогенитальные инфекции у женщин / В. И. Кисина // М., 2005. 276с.
- 95.Кистенева Л. Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика / Л. Б. Кистенева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. №5. - С. 52-56.
96. Пустотина О. А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики врожденной инфекции / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология. 2002. №1. - С. 13-16.
97. Корнева М. Ю. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М. Ю. Корнева //Российский вестник перинатологии и педиатрии. М., 2005 №2. - С. 48-52.
98. Коровкин Ф. С. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф. С. Коровкин // М., 2002. 208 с.

99. Костюк Е. А. Особенности течения герпетической инфекции беременных и новорожденных детей / Е. А. Костюк // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 149-152.
100. Крюкова А. Г. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у новорожденных с риском внутриутробной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Крюкова. – Уфа, 2000. 25с.
101. Кулаков В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В. И. Кулаков // М., 2004. 494с.
102. Кулида Л. В. Влияние вирусно-бактериального воспаления внеплацентарных оболочек на развитие плода при беременности, осложненной гестозом / Л. В. Кулида // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 161-163.
103. Мещерикова Г. В. Клинико-иммунологические особенности у новорожденных группы риска по внутриутробному инфицированию/ Г. В. Мещерикова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 182-183.
104. Назарова А. О. Клинико-социологические особенности женщин с внутриутробной инфекцией / А. О. Назарова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 266-271.
105. Салехов С. А. О диагностике хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции / С. А. Салехов // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 260-261
106. Ольховиков А. И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин и детей раннего возраста и ее роль в патологии ЦНС и печени/ А. И. Ольховиков // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 201.

107. Орджонокидзе Н. В. Цитомегеловирусная инфекция и беременность / Н. В. Орджонокидзе // Акушерство и гинекология. М., 2002. №3 - С.59-63.
108. Цхай В. Б. Особенности адаптации новорожденных детей у матерей с ИППП / В. Б. Цхай // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 191.
109. Дошанова А. М. Особенности течения беременности и ее исход у инфицированных женщин / А. М. Дошанова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 111-113.
110. Сидорова И. С. Особенности течения родов и перинатальные исходы у женщин с генитальным герпесом / И. С. Сидорова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 278-279.
111. Глазков Л. А. Особенности хламидийной инфекции у беременных ИППП / Л. А. Глазков // М., 2002. №2. - С. 15-21.
112. Судакова Н. М. Неврологический статус новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией / Н. М. Судакова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 296-299.
113. Парашук Ю. С. Состояние фетоплацентарного комплекса при материнской инфекции / Ю.С. Парашук // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 212-213.
114. Серов В. Н. Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. М., 2002. №3. - С. 16-21.
115. Касымова Н. А. Роль внутриутробных инфекций в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности / Н. А. Касымова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 134-135.
116. Каусаров Р. Д. Роль внутриутробной инфекции в течение беременности, родов, состояния плода и новорожденного / Р. Д. Каусаров // Охрана

здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 136-138.

117. Козлов П. В. Роль уреаплазменной инфекции в этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов / П. В. Козлов // Вопр. гинек., акуш. и перинат. 2003. Т.2. №2. - С. 33-36.

118. Серов В. Н. Внутриамниотическая инфекция плода / В. Н. Серов // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 268-271.

119. Сорокина С. Э. Ценность клинических методов обследования в прогнозировании внутриутробного инфицирования плода / С. Э. Сорокина // Акушерство и гинекология. М., 2003. №5. - С. 50-53.

120. Сидорова И. С. Состояние регуляторных и защитно-приспособительных механизмов плода при беременности высокого риска по внутриутробному инфицированию / И. С. Сидорова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 273-276.

121. Судакова Н. М. Неврологический статус новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией / Н. М. Судакова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 296-299.

122. Судакова Н. М. Состояние здоровья новорожденных и детей грудного возраста, родившихся у матерей с инфекционной патологией / Н. М. Судакова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 290-293.

123. Рудакова Е. Б. Течение беременности и ее исходы у женщин с ИЛИИ / Е. Б. Рудакова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 249-252.

124. Хатунцев П. В. Течение раннего периода адаптации у новорожденных, матери которых имели инфекционную патологию почек / П. В. Хатунцев // Материалы VII Российского форума "Мать и дитя". М., 2005. - С. 596-597.

125. Тютюнник В. Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. М., 2005. - С.13-17.

126. Парейшвили В. В. Фетоплацентарная система у беременных женщин с хламидийной инфекцией / В. В. Парейшвили // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 274-280.
127. Фризе К. (FrieseK). Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. М., Медицина, 2003. 420 стр.
128. Сидорова И. С. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод при беременности высокого риска по внутриутробному инфицированию / И. С. Сидорова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 276-278.
129. Хаятова З. Б. Гематологические показатели у беременных с внутриматочной инфекцией / З. Б. Хаятова // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 327-328.
130. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции / В. А. Цинзерлинг //С-Пб. Медицина, 2002. 330 с.
131. Дегтярев Д. Н. Частота выявления нейроинфекции у умерших в неонатальном периоде недоношенных детей / Д. Н. Дегтярев // Материалы VI Российского форума "Мать и дитя". М., 2004. - С. 194.
132. Яковлева Э. Б. Состояние плода и особенности фетоплацентарного комплекса у юных беременных на фоне хламидиоза / Э. Б. Яковлева // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 353-355.
133. Никифоровский Н. К. Особенности адаптации новорожденных детей у матерей с ИППП / Н. К. Никифоровский // Охрана здоровья матери и ребенка. сб. тез. Иваново. 2000. - С. 191.
134. FISHMAN В.В. Особенности неврологического статуса и осложнений у детей с внутриутробными инфекциями / В. В. FISHMAN // Профилактическая медицина. - 2007. - С. 44-47.
135. Taeusch William H. Avery's Diseases of the Newborn / H. William Taeusch, Roberta A. Ballard, Christine A. Gleason // 2005. – 525.

136. Ann M Arvin varicella-Zoster Virus: Virology clinical Management / Arvin M Ann, Anne A Gershon // VZV Research Foundation 2006. -533.
137. Itzhak Brook Anaerobic Infections: Diagnosis and Management / Brook Itzhak // 2007. - 426.
138. Joseph J. Volpe Neurology of the Newborn / J. Joseph// 2008 – 876.
139. Janet Arenson Quick Look Nursing: Maternal and Newborn Health / Arenson Janet, Patricia Drake // 2007 – 483.
140. Nancy T. Hatfield. Broadribb's Introductory Pediatric Nursing / T. Hatfield Nancy // 2007 – 233.
141. Richard A. Polin. Fetal and Neonatal Physiology / Polin Richard A., William W. Fox, Steven H. // Abman. 2011 – 2208.
142. William J. Marshall, Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects / J. Marshall William, Márta Lapsley, Andrew Day // 2014 – 996.
143. Susan Scott Ricci. Maternity and Pediatric Nursing / Scott Ricci Susan, Terri Kyle // 2009 – 490.
144. Lawrence F. Eichenfield, Neonatal and Infant Dermatology / Eichenfield Lawrence F., Ilona J. Frieden, Andrea Zaenglein // 2014 – 134.
145. Christopher B. Wilson. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant / Wilson Christopher B., Victor Nizet, Yvonne Maldonado // 2015 – 1184.
146. Isa K. Mushahwar. Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn / Mushahwar Isa K. //2006 – 286.
147. Christopher B. Wilson Infectious Diseases of the fetus and Newborn / Wilson Christopher B., Victor Nizet, Jack S. Remington Jerome O. Klein, Yvonne Maldonado // 2010 – 1280.

148. Richard L. Sweet. Infectious Diseases of the Female Genital Tract / Sweet Richard L. Ronald S. Gibbs, Lippincott Williams & Wilkins // 2012 – 480.
149. Deka Deepika. Congenital Intrauterine TORCH Infections / Deepika Deka // 2011 – 326
150. CIBA Foundation Symposium. Intrauterine Infections / CIBA Foundation Symposium. 2009 – 192.
151. W. Michael Scheld. Infections of the Central Nervous System / Scheld Michael W. Richard J. Whitley, Christina M. Marra // 2014 – 928.
152. Vincent Harrison. The Newborn Baby / Harrison Vincent // 2008 – 339.
153. Richard J. Martin. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant / Martin Richard J., Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh // 2014 – 1936.
154. Robert F. Betts. Reese and Betts' a Practical Approach to Infectious Diseases / Betts Robert F., Robert L. Penn, Stanley W. // Chapman Lippincott Williams & Wilkins. 2003 – 1202.
155. Sharon Smith Murray. Foundations of Maternal-Newborn and Women's Health Nursing / Murray Sharon Smith, Emily Slone McKinney // 2014 – 880.
156. Carol J. Green. Maternal Newborn Nursing Care Plans / J. Green Carol // 2015 – 470.
157. H. William Taeusch Avery's Diseases of the Newborn / Taeusch H. William, Roberta A. Ballard, Christine A. Gleason // 2005. – 525 c.
158. Ann M. Arvin Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management / Arvin Ann M., Anne A. Gershon // VZV Research Foundation.: 2000. – 533.
159. Itzhak Brook. Anaerobic Infections: Diagnosis and Management / Brook Itzhak // 2007 – 426 c.

160. Joseph J. Volpe Neurology of the Newborn / J. Joseph // 2008 – 876.
161. Janet Arenson Quick Look Nursing: Maternal and Newborn Health / Arenson Janet, Patricia Drake // 2007 – 483.
162. Nancy T. Hatfield. Broadribb's Introductory Pediatric Nursing / T. Hatfield Nancy // 2007 – 233.
163. Richard A. Polin. Fetal and Neonatal Physiology / Polin Richard A. Polin, William W. Fox, Steven H. Abman // 2011 – 2208.
164. William J. Marshall, Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects / Marshall William J., Márta Lapsley, Andrew Day // 2014 – 996.
165. Susan Scott Ricci. Maternity and Pediatric Nursing / Scott Ricci Susan, Terri Kyle // 2009 – 490.
166. Lawrence F. Eichenfield, Neonatal and Infant Dermatology / Lawrence F. Eichenfield, Ilona J. Frieden, Andrea Zaenglein // 2014 – 134.
167. Christopher B. Wilson. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant / B. Wilson Christopher, Victor Nizet, Yvonne Maldonado // 2015 – 1184.
168. Isa K. Mushahwar. Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn / Mushahwar Isa K. // 2006 – 286.
169. Christopher B. Wilson Infectious Diseases of the Fetus and Newborn / Wilson Christopher B. [et al.] // 2010 – 1280.
170. Richard L. Sweet Infectious Diseases of the Female Genital Tract / Sweet Richard L. [et al.] // 2012 – 480 c.
171. Deka Deepika. Congenital Intrauterine TORCH Infections / Deepika Deka // 2011 – 326.

172. CIBA Foundation Symposium. Intrauterine Infections / CIBA Foundation Symposium. 2009 – 192.
173. W. Michael Scheld. Infections of the Central Nervous System / Scheld W. Michael, Richard J. Whitley, Christina M. Marra. 2014 – 928.
174. Vincent Harrison. The Newborn Baby / Vincent Harrison // . 2008 – 339.
175. Richard J. Martin. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant / Martin Richard J., Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh // 2014 – 1936.
176. Robert F. Betts. Reese and Betts' a Practical Approach to Infectious Diseases / Robert F. Betts, Robert L. Penn, Stanley W. Chapman // Lippincott Williams & Wilkins. 2003 – 1202.
177. Sharon Smith Murray. Foundations of Maternal-Newborn and Women's Health Nursing / Murray Sharon Smith, Emily Slone McKinney // 2014 – 880.
178. Carol J. Green. Maternal Newborn Nursing Care Plans / J. Green Carol // 2015 – 470.
179. Hugo Lagercrantz. The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications / Lagercrantz Hugo [et al.] // 2010 – 320 c.
180. David Isaacs. Evidence-Based Neonatal Infections / Isaacs David. 2013 – 312.
181. Eduardo Bancalari. The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies / Bancalari Eduardo 2012 – 464.
182. MKC Nair. The High Risk Newborn /Nair MKC, Naveen Jain // 2008 – 388.
183. Bhushan Kumar Sexually Transmitted Infections / Kumar Bhushan, Somesh Gupta. 2014 – 1422.
184. Pedro A. de Alarcón Neonatal Hematology / A. de Alarcón Pedro, Eric J. Werner // 2005 – 452.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

СТАТЬИ:

1-А Юсупова М. А. Клинико-серологические проявления внутриутробных инфекций /К. И. Исмоилов//Ж. «Вестник Авиценны».- Душанбе.- 2009.- №4.- С. 69-73.

2-А Юсупова М. А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных при внутриутробных инфекциях /К. И. Исмоилов З. А. Мухитдинова, А. Х. Хафизов //Ж. «Вестник Авиценны». Душанбе.- 2013.- №3.- С.- 82-85.

3-А Юсупова М. А. Особенности клинико-иммунологических проявлений внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных / К.И. Исмоилов, З. А. Мухитдинова//Ж. «Здравоохранение Таджикистана».- 2015.-№2.- С. -14-18.

4-А Юсупова М. А. Клинико-серологические особенности течения внутриутробных инфекций у новорожденных /К. И. Исмоилов, Р. С. Бахрамова// Ж. «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана».-Душанбе.- 2010. -№3.- С.- 167-170.

5-А Юсупова М. А. Хосиятҳои хоси ҷарағони клиникӣ-серологӣ сирояти вирусӣ ситомегалӣ дар кудакони навод /К.И. Исмоилов А.Ш.Зарипов// М. «Авҷи Зухал».- 2011.- №2.- С.- 23-26.

6-А Юсупова М. А. Клинико-иммунологическая характеристика внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных /К. И. Исмоилов, Р. С. Бахрамова, А. Х. Хафизов// Материалы 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение».-Душанбе.- 2014.-С.- 318-320

7-А Юсупова М. А. Хусисиятҳои клиникӣ-серологии сирояти дохили батни дар навзодон/ К. И. Исмоилов А. Ш. Зарипов// М. «Авчи Зухал». -2014.- №4-С. -43-46.

8-А Юсупова М. А. Состояние иммунологической толерантности у новорожденных со смешанной внутриутробной инфекцией / К. И. Исмоилов, З. Т.Алимова// Ж. «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана».- Душанбе. -2017.- №2 (34).- С. -11-13.

ТЕЗИСЫ

9-А Юсупова М. А. Клинико-серологические особенности течения цитомегаловирусной инфекции у новорождённых детей.// Материалы 2-го съезда детских хирургов, анестезиологов и реаниматологов Таджикистана.- 2008.- С.- 189-191.

10-А Особенности течения внутриутробных инфекций /К. И. Исмоилов, А. Х. Хафизов// Материалы 58-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Внедрение достижений современной науки в медицину».- Душанбе.-2010.-С.-284-285.

11-А Результативность комплексной терапии при смешанных внутриутробных инфекциях у новорождённых /К. И. Исмоилов, С. Н. Кудратова// Материалы 64-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Проблемы теории и практики современной медицины».- Душанбе.- 2016.- С.- 201-203.

ДОКЛАДЫ

12-А Юсупова М. А. Степень функциональной активности иммунного ответа у новорождённых при внутриутробных инфекциях /К. И. Исмоилов, М. А. Каххорова// Материалы 59-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль медицинской науки в оздоровлении общества».- Душанбе.-2011.- С.- 222-223.

13-А Юсупова М. А. Особенности функциональной активности иммунного ответа у новорождённых при внутриутробных инфекциях /К. И. Исмоилов, Р. С. Бахрамова, Л. М. Курбанова// Материалы XI конгресса педиатров.- Душанбе.- 2011.- С.- 128.