

**ГОО «Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибни Сино»**

УДК 616.97.616-053.

На правах рукописи

МУЗАФФАРОВ

Шамшод Сабохатиллоевич

**СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ
ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности

14.01.08. – Педиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

Исмоилов Комилджон Исроилович

Душанбе-2024

ОГЛАВЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика исследования	10
Глава 1. Современные аспекты клинико-эпидемиологической картины и изменений функций системы гомеостаза у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией	17
1.1. Некоторые аспекты клинико-эпидемиологической и нозологической проблем внутриутробных инфекций у новорожденных детей	17
1.2. Характеристика отдельных форм внутриутробных инфекций у новорожденных детей	23
1.2.1. Врождённая цитомегаловирусная инфекция	25
1.2.2. Врождённая герпетическая инфекция	27
1.2.3. Врождённая токсоплазменная инфекция	29
1.2.4. Врождённая хламидийная инфекция	32
1.3. Комплексная оценка состояния неиммунного гомеостаза у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях.....	35
1.4. Значимость процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты организма новорожденных детей в поддержании гомеостаза	38
Глава 2. Материал и методы исследования	43
2.1. Общая характеристика научно-клинической работы и дизайн исследования.....	43
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Антропометрия наблюдаемых новорожденных детей.....	51
2.2.2. Иммуноферментный анализ сыворотки крови на TORCH-комплекс у наблюдаемых новорожденных детей и их матерей.....	52
2.2.3. Исследование газов крови и кислотно-основное равновесие у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией	53

2.2.4. Определение интенсификации перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией	54
2.2.6. Определение активности циклических нуклеотидов в сыворотке крови новорожденных детей с внутриутробной инфекцией	56
2.3. Статистическая обработка данных	57
Глава 3. Результаты собственного исследования	59
3.1. Клинико - анамнестические информации о матерях, наблюдаемых новорожденных детей с внутриутробной инфекцией.....	59
3.2. Основные показатели клинической манифестации и лабораторные сдвиги при внутриутробных инфекциях у наблюдаемых новорожденных детей.....	68
3.3. Нарушение кислородотранспортной функции организма, газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях.....	81
3.4. Особенности изменения микроэлементного гомеостаза сыворотки крови у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях.....	86
3.5. Нарушения обмена циклических нуклеотидов на фоне внутриутробной инфекции.....	89
3.6. Оксидативно - антиоксидантный статус организма новорожденных детей с тяжелым и очень тяжёлым течением внутриутробной инфекции.....	92
Глава 4. Эффективность комплексной иммунной и антиоксидантной терапии вуи у детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением внутриутробных инфекций.....	99
Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....	114
Выводы.....	134
Рекомендации по практичкскому использованию результатов исследования.....	136
Список литературы.....	137
Публикации по теме диссертации.....	164

Перечень сокращений, условных обозначений

ABE – концентрация бикарбонатов крови

AD – артериальное давление

AK – аскорбиновая кислота

AO3 – антиоксидантная защита

AOC – антиоксидантная система

AΦK – активная форма кислорода

BΓI – врождённая герпетическая инфекция

BЖK – внутри желудочковые кровоизлияния

BИЧ – вирус иммунодефицита человека

BO3 – Всемирная организация здравоохранения

BΠΓ – вирус простого герпеса

BТИ – врождённая токсоплазменная инфекция

BУИ – внутриутробные инфекции

BХИ – врождённая хламидийная инфекция

ГУ НМЦ РТ – Государственное учреждение Национальный медицинский центр Республики Таджикистан

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИППП – инфекции, передающиеся половым путём

ИФА – иммуноферментный анализ

КОС – кислотно-основное состояние

МДА – малоновый диальдегид

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

НМТ – низкая масса тела

НСГ – нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СДР – синдром дыхательных расстройств

СК – сиаловая кислота

СОД – супероксиддисмутаза

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ФАД - флавинадениндинуклеотид

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭНМТ – экстремальная низкая масса тела

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

НСО³⁻ – гидрокарбонатный состав

IgA – иммуноглобулин А

IgG – иммуноглобулин G

IgM - иммуноглобулин М

PaO₂ – напряжение кислорода в крови

PaCO₂ – напряжение углекислого газа в крови

pH – кислотность

SBE – стандартные бикарбонаты

SpO₂ – сатурация кислорода в крови

TORCH – аббревиатура ВУИ

WHO - World Health Organization

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Внутриутробные инфекции (ВУИ) на сегодняшний день являются серьезной проблемой нынешней перинатальной и педиатрической медицины в мире, в том числе и в Республике Таджикистан [Бузрукова, Н.Дж. и др. 2016; Режаббоев, Р.А. и др. 2020; Рахманкулова З.Ж. и др. 2022; Рахматова, Р.А. и др. 2023, Jain V.G. et al. 2022]. По данным авторов ряда исследований и экспертов ВОЗ, в последнее время около 10% новорожденных заражаются в антенатальном периоде различными внутриутробными инфекциями. Доказано, что у 27,4% - 36,6% новорожденных детей, рожденных от матерей, группы высокого инфекционного риска, развивается клиника внутриутробной инфекции [Юсупова, М.А. 2018; Nicole S. et al, 2020;].

Во внутриутробном, и в дальнейшем постнатальном периоде развития, на фоне прогрессирования ВУИ развиваются ряд различных клеточных, биохимических, гормональных, цитологических и иммунологических расстройств в организме плода и новорожденного ребенка. Течение и уровень инфекционного процесса при ВУИ зависит: от вида возбудителя, его вирулентности, пути проникновения инфекции, тропизма возбудителя к органам и тканям плода, а также от срока беременности, защитных резервов организма матери и способности плода к иммунному ответу [Лысенко И.М. 2014; Дмитриева Т.Е. 2020; Ортикбоева Н.Т. и др. 2021; Magli, C. et al, 2021].

В структуре перинатальной заболеваемости и смертности, инфекционные патологии внутриутробного генеза, характерные для перинатального и неонатального периода, занимают второе место после гипоксии и асфиксии в родах. Инфекции, специфичные для перинатального периода характеризуются тяжелым течением, нередко поздним проявлением с нарушением первого адаптационного периода и различными метаболическими расстройствами в организме новорожденных [Кожарская О.В., 2020; Ортикбоева Н.Т., 2021; UNICEF, 2015; WHO, 2023;]. В большинстве случаев, при подозрении на ВУИ у новорожденных детей сразу после рождения и в первые дни жизни, можно

наблюдать различные патологические морфофункциональные, биохимические, гормонально-иммунологические и цитохимические изменения в организме. Наиболее характерные проявления ВУИ после рождения представляются в виде недоношенности, различных врожденных аномалий органов и систем, несоответствия размеров и веса плода с гестационным возрастом, признаков врожденного кардита, врожденной гидроцефалии, энцефалита и менингоэнцефалита вирусно-бактериального происхождения, клиники внутриутробной пневмонии, проявлением фетального гепатита, высыпаний на кожных покровах, дыхательных расстройств, а также нарушений со стороны мочевыделительной системы организма новорожденного ребенка [Ткаченко и др. 2017].

Вышеуказанные клинические проявления ВУИ способствуют формированию реорганизационных процессов в большой и важной системе организма - гомеостаз, на фоне чего, нарушаются процессы водно-электролитного и метаболического обмена, ферментативно-белковых структур и гормонально-иммунологической активности, которые приводят к реологическим, биохимическим и цитохимическим изменениям в составе крови [Кузнецова О.М. 2022; Мартыненко Е.И. 2023; Davis A.L. 2017].

Таким образом, ВУИ в целом имеют характерную тропность к определённым органам и системам, одновременно имея тенденцию к генерализации патологического процесса с возникновением различных морфофункциональных изменений органов мишеней, которые способствуют развитию различной степени выраженности поражений со стороны многих параметров внутренней среды организма [Перепелица, С.А. 2018; Krstanovich F. 2021;]

Несмотря на разработку успешных научно-практических работ по диагностике и лечению ВУИ у новорожденных детей, во всем мире до сих пор многие параметры гомеостаза у новорожденных детей с ВУИ не подвергались специальному изучению. Проведение данного комплексного исследования позволяет подойти к решению некоторых проблем дисбаланса гомеостаза и

способствует оптимизации прогнозирования и лечения ВУИ у новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Проблема ВУИ у новорожденных детей остается недостаточно изученной, поскольку данная патология имеет разнообразную симптоматику и различные клинические проявления. Наряду с этим, в зарубежных и отечественных исследованиях в области неонатальной инфектологии отражены иммунологические аспекты проблемы ВУИ и исследованы клиничко-иммунологические критерии диагностики и лечения данной патологии. Однако неиммунные стороны ВУИ требуют дальнейшего тщательного изучения, так как в процессе ВУИ отмечается ряд клинических синдромов с выраженными нарушениями электролитного состава, КОС и газов крови, реакции ПОЛ и активности АОЗ.

Современная медицина, изучая актуальные вопросы мембранологии и клеточной патофизиологии, достигла очевидных успехов, однако механизмы развития клеточного энергетического кризиса и тканевой гипоксии, которые являются основами в процессе патологических состояний и их клинических проявлений, считаются малоизученными. Необходимо отметить о недостаточности изученности данной проблемы на фоне ВУИ и их осложнений, так как анализ литературных данных международных источников все ещё не подвергался эффективному изучению на должном уровне.

Базируясь на актуальности проблемы ВУИ в перинатальной и неонатальной медицине, учитывая разнообразие клинического течения ВУИ в раннем и позднем неонатальном периоде и сходность клинических синдромов инфекций, тяжесть последствий и долгосрочного паразитизма возбудителей ВУИ, на фоне которых в большинстве случаев отмечаются реологические, биохимические, цитологические, цитохимические и гомеостатические сдвиги организма новорождённых детей, считается своевременным изучение состояния параметров гомеостаза у новорожденных детей при данных патологиях.

Связь исследования с программами, научной тематикой

Настоящая диссертация выполнена в соответствии с планом научно - исследовательской работы комплексной темы кафедры детских болезней №2 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», Таджикистан, Душанбе: «Состояние дыхательной системы и некоторых параметров гемостаза и гомеостаза у детей с различными соматическими заболеваниями» (номер регистрации: 0119ТJ00999).

Общая характеристика исследования

Целью исследования явилось изучение состояния параметров неиммунного гомеостаза у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением некоторых внутриутробных инфекций.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности газового состава и кислотно-основного состояния крови у новорожденных детей при ВУИ.
2. Исследовать состояние ионного гомеостаза и уровень циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у новорождённых детей на фоне ВУИ.
3. Определить интенсификацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) в сыворотке крови у новорожденных детей с ВУИ.
4. Изучить эффективность антиоксидантной и метаболической терапии в комплексном корригирующем лечении у новорожденных детей, страдающих ВУИ.

Объект исследования

В ходе настоящей научной работы всего обследованы 170 новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде. Для подтверждения диагноза ВУИ собирали анамнестические данные и проводили ELISA-тест у 170 матерей, наблюдаемых новорожденных детей по принципу парного обследования «родильница - новорожденный». Из 170 наблюдаемых детей, 130 новорожденных родились от матерей с положительным статусом ВУИ и были госпитализированы в отделении патологии новорожденных ГУ НМЦ РТ - «Шифобахш». Из общего количества детей (n=170) контрольную группу составили 40 здоровых новорожденных аналогичного возраста с такими же антропометрическими показателями. Данные дети родились от матерей, не имеющих отягощённый акушерский анамнез и с отрицательным статусом иммуноферментного теста на возбудителей ВУИ и отрицательную авидность, рожденных в акушерской клинике Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии Таджикистана.

Предмет исследования

Литературные данные о ВУИ в период беременности и новорожденности; Клиническо-эпидемиологические данные о течении ВУИ у новорожденных детей; Определение наличия, встречаемости, частоты, вида и степени активности возбудителей ВУИ на основе серологических методов исследования; Электролитный гомеостаз и его динамика у новорожденных детей с ВУИ; Изменение КОС и газов крови в процессе ВУИ у новорожденных детей; Интенсификация ПОЛ и изменение АОЗ организма новорожденных детей на фоне ВУИ; степень изменений циклических нуклеотидов в сыворотке крови у новорожденных с ВУИ; Эффективность и влияние лечебно-профилактических мероприятий на качество жизни новорожденных детей с ВУИ в катамнезе.

Научная новизна настоящего исследования

Впервые в Таджикистане проводилось комплексное клинико-лабораторное исследование по изучению состояния здоровья новорожденных детей, рожденных с врожденными цитомегаловирусной, герпетической, хламидийной и токсоплазменной инфекциями в раннем и позднем неонатальном периоде.

Впервые изучены вопросы дисбаланса водно-электролитного гомеостаза (Na^+ , Ca^+ , K^+ и P^-) при нарушенной дыхательной, кишечной и гематологической функций организма новорожденных детей, развившихся на фоне тяжёлого и очень тяжёлого течения ВУИ, в результате которых были установлены разнонаправленные сдвиги ионного гомеостаза, такие как гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия со снижением фосфорного обмена. По мере нарастания клинических синдромов и степени тяжести ВУИ новорожденных детей, дисбаланс вышеуказанных ионных показателей становился более существенным и значительным. Клинически и лабораторно определено, что на фоне клинической манифестации ВУИ, у новорожденных детей нарушаются газовые показатели и параметры кислотно-основного равновесия (pH , HCO_3^- , pO_2 , pCO_2). В результате нарушения обменных процессов и дискоординации

диффузно-перфузионных механизмов в организме новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, развивается дисбаланс в газовом и кислотно-основном гомеостазе, который выражается снижением парциального давления кислорода, увеличением парциального давления углекислого газа со сдвигом в метаболическом компоненте КОС (рН и HCO_3^-).

Наряду с этим, нами были установлены интенсификация свободно радикального окисления липидов (МДА), повышение активности ферментных (СОД) и неферментных компонентов антиоксидантной защиты (аскорбиновая и сиаловая кислоты) и степени активности функционирования вторичных внутриклеточных мессенджеров – цАМФ и цГМФ при клинической и лабораторной манифестации вышеуказанных ВУИ в сыворотке крови у доношенных и поздних недоношенных новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде.

На основании данных, о нарушении гомеостаза в организме новорожденных с ВУИ разработана комплексная адекватная противовирусная, антибактериальная и антиоксидантная коррегирующая терапия с использованием антиоксидантных препаратов с антигипоксическим эффектом – Цитофлавина и аскорбиновой кислоты у данной группы детей, страдающих различными видами внутриутробных инфекций.

В процессе исследования была доказана эффективность антиоксидантного лечения Цитофлавином и аскорбиновой кислотой для коррекции срыва клеточного метаболизма и устранения энергетического кризиса в организме новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

На основании полученных данных, определяли степень изменения некоторых гомеостатических показателей сыворотки крови, и на этом основании была разработана лечебно - диагностическая тактика по усовершенствованию качества лечебных и диагностических мероприятий у доношенных и недоношенных новорожденных с ВУИ. Практические

рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней №2, плана обследования и лечения больных в отделении патологии новорожденных ГУ НМЦ РТ - «Шифобахш».

Положения, выносимые на защиту:

- 1.** Выявлено, что у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ отмечаются разносторонние изменения параметров газов крови (pCO_2 и pO_2) и КОС (pH , HCO_3^-), что в зависимости от степени тяжести и течения ВУИ, могут иметь компенсаторный и субкомпенсаторный характер.
- 2.** Обнаружено, что вентиляционные нарушения, колитический синдром, синдром холестаза, цитолиза, нарушения газового состава и КОС приводят к развитию разнонаправленного ионного дисбаланса (гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия и гипофосфатемия) в сыворотке крови при ВУИ и степень выраженности нарушений ионного гомеостаза зависит от тяжести настоящего заболевания у новорожденных детей. При этом, дисбаланс вторичных внутриклеточных мессенджеров циклазной системы (снижение содержания цАМФ и увеличение содержания цГМФ), свидетельствует о наличии дискординации гормонального баланса и протеиновых внутриклеточных субстратов, вследствие нарушенного клеточного и сывороточного гомеостатических процессов у новорожденных детей с различными формами ВУИ.
- 3.** Доказано, что смешанная гипоксия, развившаяся на фоне тяжёлого и очень тяжёлого течения ВУИ у новорожденных детей, является значимым фактором развития оксидативного стресса и интенсификации липопероксидации, что приводит к истощению функции АОС. Также при различных клинических формах ВУИ в большинстве случаев отмечалось повышение межучного продукта ПОЛ – МДА и дефицит естественных антиоксидантов, таких как СОД, АК и СК в сыворотке крови.
- 4.** Установлено, что в случаях смешанного ацидоза, оксидативного стресса, дисфункций клеточных мессенджеров и истощения АОЗ, которые сопровождаются ионными нарушениями, наряду с этиотропной и

патогенетической терапией ВУИ, назначение антиоксидантной терапии препаратами Цитофлавин и аскорбиновой кислоты способствует быстрому улучшению общего состояния и нормализации нарушенных показателей клеточного и сывороточного метаболизма у больных новорожденных детей.

Степень достоверности результатов

Достаточное количество наблюдаемых больных детей с ВУИ, проводимые современные и информативные клиничко-лабораторные методы исследования и критический анализ полученных данных, обосновывают и подтверждают достоверность полученной информации в процессе данной научной работы. В ходе проведения настоящего исследования, опубликованы научные статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан, публикации которых основываются на проведении слепого рецензирования, что отражает достоверность информации в данном научном исследовании. С целью установления статистической достоверности проведена статистическая обработка с помощью прикладных компьютерных и онлайн-интернет программ для проведения медицинской статистики.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание изложенной диссертации соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.08 – Педиатрия: подпункт 3.5. Физиология и общая патология периода новорожденности и раннего возраста, внутренние болезни детей. Распространённость, этиология, патогенез, наследственные факторы, клиника, диагностика, лечение, профилактика и реабилитация.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследование

Автором проведен самостоятельный анализ данных литературных источников по изучаемой проблеме, информационно-патентный поиск, анализ первичной медицинской документации, разработаны схема обследования больных и интерпретация данных обследования ребенка с ВУИ. Исследование и забор биологического материала для обследования проводился самостоятельно автором при участии врачей и медсестёр отделения.

Диссертант принимал непосредственное участие в процессе проведения некоторых лабораторных анализов (КОС, ПОЛ и АОЗ, циклические нуклеотиды). Проведен самостоятельный анализ результатов клинических, серологических, биохимических и инструментальных исследований. Автором с научным руководителем были подготовлены статьи и тезисы по данным собственных научных исследований. Интерпретация полученных результатов, научных положений и выводов проводилась совместно с научным руководителем и сотрудниками клинической лаборатории.

Апробация результатов исследования

Основные положения научной работы и результаты проведенных клиничко-лабораторных исследований по изучению параметров неимунного гомеостаза были представлены, доложены и обсуждены на следующих медицинских конференциях: XV и XVII Научно-практических конференциях молодых учёных и студентов с международным участием (Душанбе, 2020 и 2022), 67 и 68–ая Международная годовичная научно-практическая конференция, посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2019 и 2020), Научно-практическая конференция НИИ АГ и ПТ «Современные подходы сохранения и восстановления репродуктивной функции» (Душанбе, 2021), Salzburg seminars of Open Medical Institute, по оказанию неотложной помощи в педиатрии «Pediatric Emergency Medicine» (Австрия, 2021), Международная научно-практическая конференция Самаркандского Государственного Медицинского Института «Достижения и перспективы современной педиатрии» (Узбекистан, 2021), Educational meetings of medical doctors in the neonatal division of Medical University of Graz (Австрия, 2022), Salzburg seminars of Open Medical Institute, по оказанию паллиативной помощи в педиатрии «Pediatric Palliative Care» (Австрия, 2022) и в онлайн-школе по неонатологии имени В. А. Таболина (Россия, 2023).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 23 научные статьи и тезисы, включая 5 статей в журналах рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 167 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, характеристики клинико-лабораторных исследований, 2-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и сравнения собственных данных с данными отечественных и зарубежных авторов, выводов, теоретических и практических рекомендаций для специалистов и списка литературы. Список литературы состоит из 224 отечественных и зарубежных литератур, в том числе 121 русскоязычной и 103 англоязычных литератур. Материал диссертации иллюстрирован 22 рисунками и 21 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ГОМЕОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

1.1. Клинико-эпидемиологические аспекты и нозологическая характеристика внутриутробных инфекций у новорожденных детей

Охрана здоровья матери и ребёнка является одним из приоритетных направлений работы Правительства и Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан. В течение последних десятилетий, административные органы республики совместно с международными партнёрами развития, реализуют ряд международных и национальных программ по улучшению качества медицинского обслуживания для беременных женщин и новорожденных детей [29, 40, 61, 108]. Наряду с улучшением технического оснащения в родовспомогательных субъектах, разработаны и осуществляются ряда долгосрочных программ, как добрачного медицинского осмотра будущих супругов, обязательного антенатального скрининга беременных женщин, скрининга генетических и наследственных патологий плода в период беременности, скрининга сахарного диабета среди беременных и скрининга некоторых инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, сифилис, бессимптомная бактериурия) и т. д. [1, 6, 29, 40, 61, 5, 80, 107].

Независимо от проведения вышеуказанных мероприятий и публикации очевидных результатов об эффективности данного подхода, частота заболеваний инфекционного генеза среди новорожденных детей и их матерей все еще занимает ведущее место, причем имеет непосредственное влияние на показатели перинатального исхода, неонатальной заболеваемости, летальности и ранней инвалидности детей в нашем регионе. Широкая распространённость, высокая медико-социальная значимость и демографическо-экономическая важность неонатальных инфекций во всех странах мира, и в том числе в

Таджикистане отражают сущность изучения данной проблемы [2, 6, 23, 51, 62, 105, 115, 118, 139, 195, 200].

Неонатальные инфекции – группа инфекционно-воспалительных заболеваний, возбудителями которых являются различные микроорганизмы, со сходными эпидемиологическими параметрами, в большинстве случаев с однотипными клиническими проявлениями, сопровождаются высокими показателями заболеваемости, инвалидности и летального исхода среди новорожденных детей. В зависимости от момента проникновения возбудителя все инфекционные заболевания неонатального периода делят на пренатальную (внутриутробную) и постнатальную инфекции [3, 17, 31, 37, 46, 81, 95, 115, 143, 149, 175].

Под термином «внутриутробная инфекция» подразумеваются инфекционные возбудители, проникающие от инфицированной матери к плоду, в антенатальном или интранатальном периоде. В странах СНГ широко используется термин «внутриутробные инфекции», хотя в европейских странах и странах американского континента по отношению к инфекциям, передающимся от инфицированных матерей к плоду и новорождённому, наряду с термином *congenital infection* (врождённая инфекция) и/или *intrauterine infection* (внутриматочная инфекция) используется понятие TORCH- syndrome [7, 10, 11, 14, 31, 157, 161, 184].

Данный термин впервые был использован в 1971 году американским исследователем А. J. Nahmeas, научные работы которого, в основном посвящены инфекционным заболеваниям детского возраста и им проведены многочисленные научные исследования по изучению вторичного иммунодефицитного состояния среди детского контингента. Термин, предложенный А. J. Nahmeas объясняет антенатальные или интранатальные инфекционные патологии вирусного, бактериального, паразитарного или смешанного происхождения, возбудители которых при всех структурных, физиологических и биологических разнообразиях, вызывают аналогичные клинические проявления у плода и новорожденных детей [184]. Хотя, термин

“TORCH-syndrome” не считается основным диагнозом для больного новорожденного ребенка, однако его используют до установления основного возбудителя инфекционного заболевания в период новорожденности. Названный термин был расшифрован как T – toxoplasmosis (O – others другие (listeriosis, candidosis, chlamidiosis, ureamicoplasmosis, syphilis, ureaplasmosis, viral hepatitis, HIV-infection etc.), R – rubella (краснушная инфекция), C – cytomegalovirus и H – herpes [5, 72, 106, 186, 203].

Анализируя результаты исследования, посвященные инфекционным заболеваниям у женщин фертильного возраста и их новорожденных детей, многие отечественные и зарубежные авторы сообщают о том, что перинатальные инфекции все ещё считаются наиболее актуальными и дискуссионными проблемами не только в неонатальной службе, а также в акушерской сфере и педиатрии. Данная актуальность отражается в высокой частоте перинатальных потерь, значительном числе преждевременных родов, наибольшим показателем неонатальной заболеваемости и смертности, вместе с которыми наблюдаются высокие цифры ранней инвалидизации и снижение качества жизни этой категории детей [6, 9, 13, 161, 195].

В соответствии с международными статистическими данными, в течение нескольких десятилетий неонатальные инфекции, среди причин неонатальной смертности и перинатальных потерь, наряду с пороками развития плода и перинатальной асфиксией, упорно занимают одно из ведущих мест. Данная статистика в развитых странах находится на третьем, а в развивающихся стран - на втором месте [17, 23, 30, 37, 46, 52, 63].

Ткаченко А.К. и его коллеги, исследуя многолетние статистические показатели по внутриутробному инфицированию новорожденных детей, опубликовали данные, показывающие нарастание удельного веса инфекционной патологии в перинатальном периоде [105]. Несмотря на разработку адекватных лечебно-профилактических мероприятий и национальных руководств по данным инфекционным заболеваниям, показатели ВУИ не имеют тенденции к снижению и вместе с этим, по данным ряда

авторов, частота встречаемости ВУИ в зависимости от срока гестации среди новорожденных детей находится в пределах от 6 до 50% [12, 19, 192, 208].

Согласно утверждениям ВОЗ (2016) и Детского фонда ООН (2015), ежегодно на фоне внутриутробного инфицирования болеют более 7 миллионов детей первых лет жизни, из них погибают более 600000 в неонатальном периоде и грудном возрасте. Данные цифры являются немаловажными в структуре младенческой смертности в мире среди детей до 5 лет [15, 192, 222]. Соответственно результатам отечественных и европейских научных исследований, касающихся проблемы неонатальной инфекции, ВУИ обнаруживаются у 50–60% госпитализированных доношенных, 70% недоношенных новорождённых детей и 37,5% умерших новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде [78, 120, 150, 224].

Метаанализ, проведённый американскими учёными по мертворождённости и не вынашиванию беременности демонстрирует результаты показывающие, что в структуре антенатальной смертности вследствие ВУИ, 27,2% случаев приходится на вирусную инфекцию, 26,3% – на смешанную и 17,5% – на бактериальную инфекцию [208].

В 2021–ом году МЗ РФ, рассматривая показатели перинатальной смертности в период от 2000 до 2017 года, опубликовал данные о том, что инфекционная патология в структуре перинатальной смертности занимает одно из первых мест, обуславливая от 11 до 45% неонатальных потерь [27, 84].

Российскими акушерами-гинекологами установлено прямое и косвенное влияния патологического состояния организма матери на созревание внутриутробно развивающегося плода, при этом ими особо отмечено воздействие таких факторов как ВУИ в условиях функциональной перестройки организма плода.

Высказывалось мнение о том, что существенным фактором риска развития ВУИ у плода являются инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов матери и ИППП. О высокой опасности ИППП и увеличении частоты заболеваний мочеполовой системе среди лиц молодого и

репродуктивного возраста в мире, сообщает метаанализ, проведенный американскими и европейскими исследователями [14, 31, 36, 70, 73, 79].

Зарубежные и отечественные авторы в прошлом веке, в качестве основного возбудителя ВУИ полагали золотистый стафилококк, подтипы гемолитического стрептококка, энтеробактерии с высокой антилизоцимной активностью, листерии, гарднереллы, микоплазмы, хламидии, грибы рода *Candida*. Однако современные расширенные исследования по изучению микробного пейзажа при данных патологиях демонстрируют другие результаты. В течение последнего десятилетия учёными доказано место энтеровирусных инфекций, ВПГ, парвовирусов, пикорновирусов, вируса Эпштейна – Барра, вируса Коксаки, вирус краснухи, цитомегаловирусной инфекции, *Toxoplasma gondii*, бледной трепонемы, вируса Зика, ретровирусов и гонококков в реализации ВУИ у плода и новорожденных детей [2, 7, 10, 16, 27, 70, 123, 143, 148, 162].

Следует также учесть особенности течения TORCH-инфекций у беременных женщин, которые имеют стертые клинические течение, что способствует поздней диагностике инфекционных заболеваний. Наряду с этими, клиничко - морфологические признаки многих инфекций из группы TORCH-комплекс не имеют патогномичных проявлений во время беременности у женщин и часто выражаются легким насморком, недомоганием, субфебрильной температурой, незначительной лимфоаденопатией и/или мочевыми дисфункциями, которые не всегда имеют диагностическую ценность при инфекционном процессе. Данные «маски» затрудняют возможность этиологического обоснования клинического и патолого-анатомического диагноза инфекционных заболеваний из группы TORCH-комплекса в период беременности [115, 121, 145, 186, 192].

Исторические обзоры сообщают о том, что ВУИ могут быть причиной врождённой иммуносупрессии у новорожденных детей, результатом которой может быть увеличение чувствительности их организма к приобретенным инфекционным заболеваниям в неонатальном и младенческом периоде.

Инфекционно-воспалительные процессы в организме плода и новорожденного могут быть вызваны как моноинфекцией с наличием одного вида возбудителя инфекционного агента, так и сочетанными, и смешанными инфекциями - с двумя и более инфекционными агентами [16, 50, 52, 134, 136, 147].

Многие современные исследования о ВУИ установили, что инфицирование не всегда приводит к реализации инфекции и развитию манифестных форм заболевания. Зарубежные и отечественные авторы подтверждают существенное увеличение риска реализации ВУИ при хронической гипоксии, недоношенности, ЗВУР, перинатальном поражении ЦНС и патологическом течении интранатального и/или раннего неонатального периода. В соответствие с данными американских учёных риск развития ВУИ возрастает при отягощенном акушерском анамнезе матери, т.е. при неоднократном выкидыше, многочисленных медицинских абортах, наличии эндоцервицита, кольпита, эндометрита, бактериального вагиноза, сальпингоофарита и экстрагенитальной патологии матери (гломерулонефрит, вирусные гепатиты, гастрит, хронический пиелонефрит, респираторные инфекции) [162, 187, 192, 195, 203, 209, 216].

По данным российских авторов риск развития генерализованной ВУИ у новорожденного на фоне фето-плацентарной недостаточности возрастает в 25 раз. Риск реализации инфекционного процесса с клинической манифестацией составляет около 12-14% от всех случаев ВУИ и во многом зависит, от вида микроорганизма, его вирулентности, токсичности, пути проникновения и срока его передачи от беременной женщины к плоду [31, 36, 50].

Ренге Л.В. и соавторы (2016) пришли к выводу, что риск антенатального и интранатального инфицирования возбудителями ВУИ, а также степень тяжести и характер клинических проявлений ВУИ в большинстве случаев обусловлены сроком и фазой внутриутробного развития плода. При заражении возбудителем ВУИ в ранние периоды беременности формируются эмбриопатии, которые проявляются грубыми врожденными пороками развития, чаще всего данный процесс заканчивается спонтанным выкидышем,

неразвивающейся беременностью или нарушением органогенеза плода [88]. Воеводин С.М. и Ведощенко Т.В. описывали специфические эхо – признаки инфицирования плода, такие как замедление или ускорение созревания плаценты, многоводие или иногда маловодие, признаки ЗВУР-а плода, наличие гиперэхогенных образований в структуре мозга и печени ребёнка, увеличение объема живота и расширение структуры почек плода в утробе матери [14, 116].

Таким образом, эпидемиологическая значимость и распространённость ВУИ все ещё требует дальнейшего изучения, так как результат анализа имеющихся научных исследований отражает распространённость и высокую контагиозность возбудителей ВУИ среди женщин фертильного возраста. Однако, эпидемиология ВУИ в нашем регионе недостаточно изучена. Наряду с этим, факторами риска развития ВУИ у новорожденных детей является урогенитальная и экстрагенитальная хроническая, рецидивирующая или острая инфекционная патология у беременных женщин до или во время беременности.

Не исключен социальный фактор распространения инфекционной патологии неонатального возраста, так как отечественные социальные данные свидетельствуют о высоком проценте реализации TORCH-инфекции среди трудовых мигрантов и их жён. Социально-экономические условия не всегда позволяют проводить своевременную диагностику ВУИ у этих лиц, на фоне чего существенно нарастает количество TORCH-позитивных новорожденных детей.

1.2. Характеристика отдельных форм внутриутробных инфекций у новорожденных детей

По сведениям Безнощенко Г. Б., Долгих Т. И. и Кривчук Г.В. [42] в до имплантационном периоде (первые 6 дней после оплодотворения) под действием возбудителя ВУИ зигота может погибнуть или регенерироваться. Если инфицирование произойдет на сроках от 8 до 12 недель гестационного возраста, то обычно это проявляется эмбрио-фетопатией, спонтанным абортom, мертворождением, а также тяжелым течением ВУИ после рождения. В таких случаях в 70% летальный исход у новорожденных наступает в раннем и

позднем неонатальном периоде. В случае попадания инфекционных возбудителей к плоду в сроке 35 недель или более поздних сроках гестационного возраста, нередко отмечается ЗВУР, формирование вторичной плацентарной дисфункции, локальные и генерализованные инфекционные поражения организма плода и фетопатии [19, 52, 53, 73, 77, 95, 110, 156].

Риск заражения у новорожденных детей возрастает при прохождении ребёнка по инфицированным родовым путям, так как при этом кожа и слизистые оболочки глаз, верхних дыхательных путей и верхняя часть ЖКТ непосредственно контактируют с инфицированной слизистой оболочкой родовых путей матери и кровью. В большинстве случаев у данных детей после рождения реализуются инфекционно-воспалительные очаги такие, как конъюнктивит, афтозный стоматит, пузырчатка новорожденных, омфалит, энтероколит, отит и неонатальные пневмонии [79, 95, 105, 161, 175].

В раннем неонатальном периоде у инфицированных новорожденных ВУИ клинически манифестирует несоответствием веса и ростом ребёнка с гестационным возрастом, пролонгированной желтухой, гепатоспленомегалией, кожными высыпаниями, синдромом дыхательных расстройств, геморрагическим синдромом, отёчным синдромом, синдромом гипервентиляции, гипертермическим синдромом, интенсивной потерей массы тела, сердечнососудистой дисфункцией, поражением ЦНС и часто осложняется полиорганной недостаточностью (СПОН). На фоне последнего может значительно нарастать число случаев летального исхода в раннем постнатальном периоде [7, 10, 12, 19, 27, 43, 46, 53, 70].

Несмотря на схожесть клинических проявлений ВУИ, у всех возбудителей данной патологии есть характерные специфические клинические симптомы, степень выраженности которых зависит от степени активности, персистенции и вирулентности вирусно-бактериального или паразитарного агента [194, 198, 219].

В связи с этим этиологическая расшифровка внутриутробной инфекции и характеристика инфекционного агента в раннем неонатальном периоде

способствует своевременной диагностике и адекватному началу лечения, профилактике ранних и поздних осложнений пациента [194, 198, 201, 203, 219].

1.2.1. Врождённая цитомегаловирусная инфекция

Врождённая ЦМВИ – одна из наиболее часто встречаемых причин аномального развития плода в утробе матери, которая по степени тератогенности занимает второе место после врождённой краснушной инфекции [80, 88, 108, 128]. Петрова К.К. оценивая относительный риск развития внутриутробной инфекции плода при ЦМВИ на ранних сроках беременности, сообщает о том, что на территории Российской Федерации от 50% до 80% российских женщин инфицированы возбудителем ЦМВИ. Согласно оценкам многочисленных исследований, частота регистрации возбудителя ЦМВИ среди новорожденных, родившихся от матерей с позитивным IgG к ЦМВИ варьирует от 0,5 до 2,2 % [38, 73, 113]. По утверждению Nenna R. et al, в случае первичного внутриутробного инфицирования беременных женщин, риск развития манифестной формы ЦМВИ у будущих новорожденных детей возрастает до 30–40% [185].

По оценкам зарубежных и отечественных авторов у 90-95% новорожденных детей, заражённых возбудителем ЦМВИ, заболевание протекает бессимптомно, и только у 5-10% после рождения отмечаются клинические проявления, которые чаще манифестируют как гепатоспленомегалия, разноцветные петехии, несоответствие размеров плода с гестационным возрастом, желтушным синдромом, микроцефалией и перивентрикулярной кальцификацией головного мозга [5, 6, 39, 42, 155, 176].

Наряду с данными заболеваниями у новорождённых детей с активной формой внутриутробной ЦМВИ отмечается интерстициальная пневмония с выраженной дыхательной недостаточностью, фетальный гепатит с яркой желтушностью, врождённый миокардит с нарушением сердечного ритма и менингоэнцефалит с нейромышечной дисфункцией [5, 6, 10, 12, 13, 39, 42, 91, 92, 100, 155, 176].

Европейский консенсус экспертов по лечению и диагностике новорожденных детей с врождённой ЦМВИ предлагает классифицировать данное заболевание по степени тяжести течения [177].

Независимо от того, что ЦМВИ является самой распространённой инфекцией среди возбудителей TORCH-синдрома у новорожденных детей, ни одна государственная программа по профилактике инфекционных заболеваний среди беременных женщин и новорожденных не рекомендует проведение скрининга для выявления ЦМВИ. Данная ситуация со стороны международных экспертов ВОЗ объясняется тем, что данное заболевание не соответствует критериям эффективного скрининга [19, 37, 93, 85, 177].

В настоящее время в Республике Таджикистан не существует отработанных стандартов по лечению ЦМВИ у новорожденных детей и клинических рекомендаций по методам лечения данной инфекции. Результаты единичных научных исследований, проведенных отечественными авторами, по диагностике и лечению врождённой ЦМВИ рекомендуют назначение иммуномодуляторов и противовирусных препаратов, которые применяются в практике иностранных клиницистов и учёных [12, 99, 104, 120, 125, 142].

В странах ближнего зарубежья (Казахстан, Россия, Беларусь) и дальнего (Канада, США, Германия, Великобритания, Италия, Австрия, Швейцария) существуют клинические рекомендации и протоколы по лечению врождённой ЦМВИ, где в качестве этиотропного лечения врождённой ЦМВИ предлагают применение противовирусных препаратов – валганцикловир, ганцикловир, фоскарнет, ацикловир и цитофовир [1, 10, 17, 45, 48, 65, 67, 76, 82, 139, 147].

Хотя все вышеуказанные лекарственные средства до сих пор относятся к группе «off-label» - препаратов и не существует данных, подтверждающих использование названных лекарств на базе Кохрейновской библиотеки, однако зарубежные авторы сообщают [132, 170, 173, 179, 180, 193] об эффективности нуклеотидно - нуклеозидных и иммунологических препаратов для лечения врождённой ЦМВИ, в то же время эффективность этих препаратов требует дальнейшего изучения.

1.2.2. Врождённая герпетическая инфекция

Врождённая герпетическая инфекция (неонатальный герпес) – заболевание, характеризующееся тяжелым течением, встречается редко, однако проявляется множественным поражением кожи, конъюнктивы глаз, слизистой оболочки полости рта и ЦНС [5, 14, 16, 171].

Авторами сообщается, что 90-95 % женщин репродуктивного возраста инфицированы ВПГ-1, однако не у всех этих женщин может развиваться выраженное клиническое течение инфекции. Следует учитывать место генитального герпеса в развитии патологического процесса у беременных женщин, возбудителем которого является ВПГ-2. Зарубежные авторы связывают существенную роль данной инфекции с низким количеством женщин репродуктивного возраста с антителами против ВПГ-2 [16, 34, 144, 174, 189].

В соответствие с данными Kotzbauer D. et al. (2014), доля вирусоносителей во всем мире составляет приблизительно 30-95% случаев, а в 2-10% отмечается первичное инфицирование возбудителем ВПГ-1 и ВПГ-2 [172]. Согласно заключениям исследований, проведенных исследователями США и Европы, 60% детей до 5 – летнего возраста заражены ВПГ, однако данный показатель возрастает до 90% у детей до 18 лет [175].

Согласно мнению сотрудников Алабамского университета США (2023), количество женщин, имеющих антитела против ВПГ-2, в мире составляет 10-20%. Они сообщают, что риск передачи ВПГ – 2 от матери к ребёнку, при первичном инфицировании матери, возрастает до 50%. В соответствии с этими данными, при реактивации и/или вторичной инфекции у матери, отмечается снижение риска инфицирования плода до 2% [189].

Высокий риск развития неонатального герпеса многие авторы связывают с проникновением и размножением ВПГ-2 в организм новорожденного в интранатальный период от женщины с генитальным герпесом. Тогда как, ВПГ – 1 обычно распространяется гематогенным путём и имеет низкую контагиозность в сравнении с ВПГ-2 [17, 20, 115, 117, 205, 206].

По оценке Nicole S et al (2021), проведение кесарева сечения при активной форме ВПГ у рожениц намного снижает риск заражения ВПГ у новорожденных детей [187]. С точки зрения Дегтярева Д.Н. и его коллег (2015), антенатальное заражение плода возбудителем ВПГ, которое в практике наблюдается очень редко, а если наблюдается, то заканчивается мертворождением, преждевременными родами, выраженным поражением нервной ткани (микроцефалия, гидроцефалия, кальцинозы мозговых структур), поражением кожи и глаз, которые свидетельствуют об инфицировании плода в стадии эмбрио - и органогенеза [20]. Как отмечают Dominica U. D. и его коллеги (2023), на фоне трансплацентарного заражения плода ВПГ, развивается неиммунная водянка плода, которая часто заканчивается мертворождением и летальным исходом в первые часы после рождения ребёнка [133].

Интранатальное заражение плода проявляется манифестными симптомами в течение первых 10 суток постнатального возраста новорожденного, которое характеризуется диссеминированным септическим процессом с обязательным явлением ДВС-синдрома, что подтверждает нарушение гемостаза на фоне данной инфекции. Хотя типичным симптомом ВГИ считают герпетические везикулярные высыпания, но данные проявления регистрируются только у 20-30% больных детей в постнатальном периоде [16, 164 153, 206, 218].

Для очень тяжёлого течения ВГИ характерно глубокое поражение нервной ткани (серозный менингит, энцефалит, синдром гипервозбудимости, угнетения ЦНС, генерализованные судорожные приступы, коматозное состояние), поражение легких (диссеминированные очаги в легких), поражение печени (фетальный гепатит), поражение глазной конъюнктивы (конъюнктивит, кератит, хориоретинит) и сердца (врождённый миокардит) [16, 137, 159, 164 189, 191, 196, 199, 202, 206].

Rudnick С.М. и его коллеги (2002) сообщают о развитии диссеминированной формы ВГИ, при которой отмечается диффузная интерстициальная пневмония и некротизирующий гепатит. Они предлагают

проводить дифференциальную диагностику диссеминированной формы ВГИ с неонатальным сепсисом, судорожным синдромом неясного генеза, гипертермией неясной этиологии и постнатальной бактериальной пневмонии [199].

Лечебные мероприятия в отношении ВПГ по сравнению со второй половиной прошлого века кардинально улучшились, так как до 1970 (внедрение видарабина) летальность на фоне ВГИ составляла 50% у новорождённых с герпетическим поражением ЦНС и 85% у младенцев с диссеминированной формой данного заболевания. С внедрением ацикловира в лечебную практику показатели инвалидности и смертности новорожденных детей на фоне ВГИ снизились, и на данный момент он считается единственным препаратом, рекомендованным для лечения ВГИ у новорожденных детей [1, 4, 9, 17, 26, 96, 115, 175, 179, 196].

1.2.3. Врождённый токсоплазмоз

Врождённая токсоплазменная инфекция (ВТИ) – инфекционное зоонозное паразитарное заболевание, возбудителем которого является *Toxoplasma gondii*. Заболевание характеризуется высоким процентом неблагоприятных исходов, повсеместным распространением и сложностью прижизненной диагностики, что отражает медико-социальную значимость данной патологии. В соответствии с данными зарубежных авторов, 1/3 населения мира заражена возбудителем токсоплазмоза. По статистическим данным международных экспертов ВОЗ, в мире ежегодно рождаются около 190 тысяч детей заражённых внутриутробно возбудителем токсоплазмоза, и показатель заболеваемости колеблется от 1/10000 до 80/10000 в разных странах земного шара [5, 66, 69, 88, 190].

Благодаря генной идентификации *Toxoplasma gondii*, в настоящее время определили 3 подтипа данной инфекции. Установлено, что в большинстве случаев 1 и 2 подтип могут поражать плод, но в мире данные подтипы распространены повсеместно и не существует определенных эпидемических очагов распространения данного возбудителя [193, 196, 212, 213, 220,].

Доказано, что в 90% случаев у беременных женщин данное заболевание протекает без выраженных клинических проявлений, однако иногда у беременной может наблюдаться слабость, незначительная лимфоаденопатия, лихорадка неясной этиологии и хориоретинит [213]. По мнению Boyer K и его коллег (2011), которые изучили ситуацию распространения *Toxoplasma gondii* среди беременных женщин и новорожденных детей на территории Северной Америки, количество заражённых беременных женщин в мире приблизительно составляет 1%, из них в 30-40% случаев возбудитель передаётся плоду – трансплацентарным путём. При внутриутробной передаче возбудитель из сосудистого русла матери попадает в плаценту и “задерживается” в плацентарной ткани. Данное явление известно как пренатальный инкубационный период, и может продолжаться от 4 до 16 недель [214].

По мнению сотрудников кафедры педиатрии Калифорнийского медицинского университета и лаборантов Стэнфордского университета США (2019), при заражении матери в первом триместре беременности риск инфицирования плода составляет 13-17%, во втором триместре до 54%, а в третьем триместре данный риск возрастает до 65-70% случаев. Несмотря на то что риск внутриутробной передачи инфекционного агента возрастает с увеличением гестационного возраста, однако при этом тяжесть течения врождённой токсоплазменной инфекции в организме плода и новорожденных детей снижается [197].

В постнатальном периоде ВТИ не всегда имеет выраженное клиническое проявление и протекает субклинически или стерто, однако у некоторых детей имеет яркая манифестация. Ещё в 1940 г. сотрудники отделения патологии Медицинского колледжа университета Сент-Луис и университета Цинциннати А. Сэйбин и Х. Пинкертон описывали классическую триаду врождённого токсоплазмоза, которая проявляется неврологическими нарушениями (обструктивная гидроцефалия или микроцефалия), изменениями со стороны глаз (хориоретинит) и массивным интракраниальным кальцинозом [138, 151, 214, 215,].

Как известно, субклиническое течение ВТИ не всегда проявляется у новорожденных детей, классическая триада Сэйбин – Пинкертон и заболевание может манифестировать в виде анемии различной степени, патологической желтухи, гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии, петехиальных высыпаний, тромбоцитопенической пурпуры, резидуального энцефалита с менингоэнцефалитом, расстройства питания, патологической потери массы тела и пневмонита [5, 45, 47, 69, 70, 213, 214].

В связи с многоочаговым вовлечением ЦНС, в дальнейшем у детей с ВТИ, заболевание осложняется косоглазием, слепотой, стойкими судорожными приступами, нистагмом, симптоматическими эпилептическими припадками, дистонией мышц и задержкой умственно-физического развития ребёнка, что приводит к ранней их инвалидизации [86, 159, 167, 182, 191, 223].

Сотрудники отдела неонатологии Hospital of conception (США) и французские учёные (2019) предлагают проведение антенатальных тестов по определению титра антител на *Toxoplasma gondii*, профилактическое определение IgM и IgG, профилактический амниоцентез и ультразвуковой скрининг тератогенного эффекта данной инфекции для профилактики и лечения детей, рожденных от матерей с сероконверсией [190].

В постнатальном периоде предложено проведение профилактического осмотра глазного дна, определение физиологических рефлексов, неоднократного определения титра антител и ПЦР тест [111].

Первые научные статьи об успешности лечения ВТИ были опубликованы ещё в 60-ые годы прошлого века и в то время, в качестве «традиционной трёхкомпонентной терапии» использовали пириметамин, сульфадiazин и кортикостероидные гормоны. Однако данное шаблонное лечение имело ряд побочных эффектов, как рвота, диарея, панцитопения, тяжёлые анемии, ДВС - синдром и в тяжелых случаях у детей отмечался синдром Стивена – Джонсона, что способствовало изменению данной схемы [5, 138, 144, 166, 183, 188].

На данный момент фолиевая кислота считается основным компонентом в лечении ВТИ. Последние данные об использовании кортикостероидов при ВТИ

показывают малый эффект. Согласно этим исследованиям, применение глюкокортикоидных средств без противопаразитарных препаратов является пусковым механизмом для развития обширного поражения сетчатки глаз [178, 188, 190, 213].

Метаанализ, проведенный сотрудниками отделения паразитологии университета Сун-ят Сэн (Китай) и клиники Сильвера (Бразилия) заявляет об эффективности использования комбинации триметоприма-сульфаметоксазола при ВТ, данная прерывистая лечебная комбинация позволяет уменьшить рецидив хориоретинита у новорожденных детей [217].

1.2.4. Врождённый хламидиоз

Врождённый хламидиоз – заболевание, вызванное возбудителем из группы *Chlamydiaceae* является наиболее распространённой бактериальной ИППП, в большинстве случаев характеризуется поражением верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаз, кожи и органов ЖКТ и по своей специфике занимает промежуточное звено между бактериями и вирусами [12, 20, 30, 56, 68, 187, 221]. Систематический обзор и глобальный отчёт, написанный Newman I. и его коллегами (2015) определил, что ежегодная глобальная заболеваемость у лиц репродуктивного возраста (15-49 лет) хламидийной инфекцией в мире составляет почти 131 миллион случаев [186]. По оценке Кубанова А.А. и Богданова Е.В. (2022), в Российской Федерации частота встречаемости хламидийной инфекции в общей популяции составила 27,7 случаев на 100000 населения и данный показатель среди детей от 0 до 14 лет 0,22 случаев на 100000 людей [86, 129].

Более значимые подвиды данного паразита считают *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia pneumoniae*, которые активно размножаются и паразитируют в органах и системах человеческого организма. Особенно выраженный тропизм данного возбудителя к цилиндрическому эпителию верхних дыхательных путей, эпителию глаз и также было доказано, что они могут паразитировать в лимфоцитарных клетках [5, 122, 135]. Плод и новорожденный ребёнок может заражаться возбудителем ВХ в антенатальном

(восходящий путь заражения) и интранатальном периоде (контактный путь заражения) [95, 105, 106].

Сотрудниками отделения гинекологии медицинского колледжа Чжэцзянского университета (КНР) были проведены 52 исследования с участием 502 141 беременных женщин в Cochrane library. По их оценкам, на фоне инфицирования возбудителем хламидиоза в первом триместре беременности отмечался спонтанный выкидыш, связанный с хламидиозным эндометритом и сальпингоофаритом. При инфицировании во втором и третьем триместре наблюдалось увеличение числа хориоамнионита, недоношенности, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, мертворождения, ЗВУР и ряда послеродовых осложнений у женщин. Риск передачи возбудителя хламидиоза новорожденным детям во время прохождения ребёнка через инфицированные родовые пути, от матерей с урогенитальным хламидиозом составляет 70-90%. В постнатальном периоде врождённый хламидиоз проявляется как атипичная пневмония (5-20%) или гнойный конъюнктивит (2-8%) [131, 224].

Согласно данными Gallo V.I. et all (2010), конъюнктивит вызывается генотипами E, G, D, F и K, данные о генотипах, вызывающих пневмонию недостаточно изучены [146].

Хламидийный конъюнктивит у новорожденных обычно развивается на первой, иногда на второй неделе неонатального периода и характеризуется склеиванием век во время сна, обильного гнойного выделения из конъюнктивы, гиперемией и отеком конъюнктивы.

Хламидийная пневмония новорожденных чаще развивается в конце раннего неонатального периода и имеет атипичный характер. Атипичность данного заболевания связывают с исчезновением синдрома общей интоксикации (не всегда отмечается лихорадка), вялостью, нарушением аппетита и приступами коклюшеподобного кашля (судорожный и спастический спазматический кашель) цианотичного оттенка кожи и реже отмечается локальный плеврит. Затяжное течение хламидиозной пневмонии приводит к

развитию бактериального миокардита у новорождённых детей и детей раннего возраста [5, 68, 72, 73, 95, 108, 135, 221]. Помимо пневмонии и конъюнктивита, врождённый хламидиоз выражается различными клиническими формами, включая генерализованный сепсисоподобный хламидиоз, менингоэнцефалит, гастроэнтеропатию, синдром дыхательных расстройств, средний отит, ринит, омфалит и вульвовагинит у девочек [5, 72, 95, 108, 135].

По данным Евсюкова И.И., внутриутробно заражённые дети могут родиться с признаками внутриутробной асфиксии, отёчного синдрома, гепатоспленомегалии и могут иметь низкие баллы по шкале Апгар, а в дальнейшем у данных детей отмечается глубокое поражение ЦНС, выражающееся повышенной возбудимостью или угнетением, гиперестезиями, судорожными приступами и снижением рефлексов [25].

В соответствии с данными европейских специалистов, применение азитромицина, амоксициллина и джозамицина во время беременности у женщин с активной формой хламидийной инфекции, существенно снижает риск развития неонатальных форм ВХИ [129, 222]. При этом казахские исследователи сообщают об эффективности антибиотиков из группы тетрациклина, макролидов и фторхинолонов при различных формах ВХИ. Международные эксперты ВОЗ в 2016 году опубликовали данные об эффективности азитромицина при ВХИ, при этом, они не рекомендуют использование эритромицина для лечения ВХИ, опираясь на то, что у новорожденных детей может развиваться стеноз привратника [222]. Хотя нет рандомизированных исследований, сообщающих о развитии ятрогенного стеноза привратника у новорожденных на фоне лечения эритромицином. Тем не менее, Эберли М.Д. и его коллеги не исключают развитие данного явления при применении азитромицина в период беременности [140].

1. 3. Комплексная оценка состояния неиммунного гомеостаза у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях

В 1878 году французский учёный Claude Bernard открыл классическую концепцию о существовании сложной и большой системы в живом организме,

которая считается фундаментальным свойством существования и способностью к поддержанию стабильности параметров внутренней среды. Через 40 лет (в 1929 г.) американский физиолог Walter Cannon дополнил эту концепцию и для обозначения данного состояния использовал термин homeostasis, который широко используется во всех подструктурах медицинских и биологических наук [154].

Гомеостазу характерно присутствие жёстких и ряд пластических органических констант (осмос, температура, содержание ионных показателей, белковых и углеводных молекул, концентрация ионов водорода, артериальное давление), т. е. стабильных количественных параметров. Благодаря этому в организме обеспечивается нормальная функция органов и систем, регулируется баланс газовой-электролитного и кислотно-основного равновесия, и вместе с этим клетки гармонично снабжаются кислородом и освобождаются от остаточных продуктов метаболизма [55, 115, 154].

В зависимости от индивидуальных, половых, возрастных, социальных и разных патологических условий, границы гомеостаза могут меняться. В настоящее время особое внимание уделяется вопросам адаптации новорожденных детей, в связи с тем, что адаптационные механизмы в раннем неонатальном периоде довольно сложны и зависят от разнообразных факторов. Кроме этого, организм новорожденных считается особо уязвимым к гипоксии и гипоксическим процессам, из-за морфофункциональной незрелости органов и систем, дискординации адаптационных возможностей их организма с постанальной жизнедеятельностью, особенностями дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы [2, 41, 55, 60, 86, 152]. Новорожденные дети являются особо чувствительными к воздействию факторов, способствующих развитию дисбаланса в системе гомеостаза, в зависимости от:

- интенсивности метаболизма;
- структурной и функциональной незрелости ферментативных систем печени, почек, кишечника;

- низкой кислотности желудочного сока;
- повышенной проницаемости кожи, слизистых кишечника;
- чрезмерной интенсивности процессов миелинизации нервных волокон;
- высокой проницаемости гемического (гематоплацентарного, гематоэнцефального) барьера;
- незрелостью иммунной системы.

Одним из важнейших компонентов обеспечения нормального гомеостаза организма является концентрация ионов водорода $[H^+]$ в клетках и биологических жидкостях. Установлено, что уровень $[H^+]$ во внеклеточной жидкости относительно мал, однако существенно влияет практически на все жизненно важные функции, в том числе на течение ферментативных реакций, физико-химическое состояние и морфологию биомембран, конформацию макромолекул, связывание гемоглобина с кислородом, чувствительность рецепторов к БАВ, образование АФК и процессов липопероксидации, возбудимость и проводимость нервных структур [2, 24, 64, 71, 141, 152, 158].

Сдвиги $[H^+]$ от допустимого диапазона приводят к нарушениям обмена веществ, жизнедеятельности клеток, тканей, органов и организма в целом, на фоне которых отмечается физико-химическое отклонение в крови и внутри клеток. Доказано, что отклонения показателя рН в диапазоне $\pm 0,1$ приводит к расстройствам дыхания и кровообращения, $\pm 0,3$ — ментального нарушения, расстройства гемодинамики и вентиляции легких, а в диапазоне $\pm 0,4$ и более обуславливает гибель организма [2, 24, 152, 158].

Дисбаланс рН, который известен как ацидоз или алкалоз считается результатом нарушенной оксигенации, неудовлетворённости обеззараживания карбонильных продуктов и неадекватности выделения недоокисленных продуктов и карбоната из организма. Данные нарушения могут отражать изменения в показателях КОС и газов крови, наряду с которыми существенно изменяются показатели электролитного гомеостаза в результате клеточной дисфункции [2, 24, 64, 71, 141, 152, 158].

Размножение и манифестация ВУИ начинается ещё в пренатальном периоде, что приводит внутриутробному истощению адаптационных механизмов и иммунологическим изменениям в организме инфицированных детей. В постнатальном периоде они часто проявляются в виде пролонгированной желтухи, гепатоспленомегалии, кожных высыпаний, синдрома дыхательных расстройств, геморрагических нарушений, отёчного синдрома, синдрома гипервентиляции, гипертермического синдрома, интенсивной потери массы тела, сердечнососудистой дисфункции, нарушения диуреза и поражения ЦНС. В результате развиваются существенные изменения в гомеостатических параметрах, которые могут выражаться нарушением кислотно-основного баланса, дисэлектролитемией и дисбалансом газов крови, что в свою очередь способствует усугублению течения названных клинических синдромов ВУИ [2, 41, 55, 83, 94, 123, 124, 207, 210, 211].

Следует учесть роль электролитов в поддержании гомеостаза организма новорожденных детей, так как в результате активации стресс-лимитирующих механизмов в процессе клеточной гипоксии, активизируется система запаса энергии в организме, на фоне которой развивается дисбаланс электролитов, потому что активный транспорт электролитов осуществляется с использованием энергии. Дисбаланс электролитов при уменьшении напряжения кислорода в организме приводит к перераспределению их между межклеточной и интраселлюлярной жидкостями, что обуславливает нарушения КОС, газов крови и водно-электролитного обмена при гипоксических явлениях ВУИ [35, 55, 115, 130, 169, 204].

Согласно данным пакистанских учёных, инфекционные в неонатальном периоде способствуют развитию лактат-ацидоза, и определение уровня лактата в сыворотке крови новорожденных детей может служить в качестве прогностического индикатора детей с неонатальной инфекцией в большей мере, чем показатели рН и газов крови [127].

Аналогичная информация, предложенная Morrison S.S. и Magnin D тоже не исключает развитие нарушения КОС и электролитов на фоне врождённой

кальцификации надпочечных желёз цитомегаловирусного и герпетического генеза, который реализуется механизмом обратной связи, где отмечается регуляция не только гормонального состава крови, а вовлеченность всех органов и систем в этот процесс [33, 139, 155].

Исходя из этого, изучение состояния газового, буферного и электролитного гомеостаза у «только растущего» организма новорожденных детей позволит проводить своевременную коррекцию нарушенных функций органов и систем.

1.4. Значимость процессов липопероксидации и антиоксидантной системы организма новорожденных детей в поддержании гомеостаза

По мнению многочисленных зарубежных авторов, биологический сигнал, оповещающий о недостаточности кислорода, работает на системном, клеточном и субклеточно-молекулярном уровне. На системном звене изменение содержания кислорода обнаруживается центральными и периферическими хеморецепторами, на клеточном уровне данный механизм обеспечивается степенью активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи. Доказано, что до 98 % кислорода, поступающего в организм, связано с митохондриальным дыханием [54, 55, 83, 90, 158].

Как уже известно, 90-95% из общего количества употребляемого O_2 живой организм использует для выработки энергии и метаболических субстратов, путём реакции окислительного фосфорилирования, и только 5% вдыхаемого O_2 участвует в образовании активных форм кислорода (АФК), известного как супероксид-анион-радикал, перекись водорода и гидроксильный радикал, которые играют немаловажную роль в процессе образования некоторых ферментов, стимуляции иммунологических реакций и активации транскрипционных факторов, участвующих в экспрессии гена [20, 58, 60, 168, 181].

Наряду с этими, другой способностью АФК является инициация процессов окисления липидов, данный процесс имеет цепной

свободнорадикальный механизм, обеспечивающий нормальное функционирование клеточных мембранных структур живого организма [18].

Участвуя в процессе свободнорадикального окисления полиненасыщенные жирные кислоты и сывороточные липиды (триглицериды и холестерин) расщепляются до гидроперекисных веществ, благодаря чему данный процесс известен, как перекисное окисление липидов (ПОЛ). Первичные продукты ПОЛ – гидроперекиси, образуются в результате деградации фосфолипидных структур и имеют значимое место в процессе регулирования клеточных мембран, апоптоза и пролиферации клеток. В связи с тем, что данные продукты неустойчивы, они связываются с кислородом и превращаются во вторичные продукты, реагирующее с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК) [18, 20, 24, 37, 49, 57, 58, 64, 87].

Следует отметить, что для многих острых воспалительных заболеваний характерно состояние окислительного стресса, которое вызывается действием активных форм кислорода. Lorente L. et al (2013), подчёркивают прогностическую и диагностическую значимость уровня МДА при сепсисе и сообщают об информативности определения уровня этого продукта ПОЛ в сыворотке крови с тяжелым течением сепсиса у детей [176].

Миночкин П.И. и его коллеги, изучая информативность липидной пероксидации у детей с СПОН, указывают о значимости определения уровня ДК, МДА и шиффовых оснований в критических случаях. В последнем этапе реакции ПОЛ, в результате полимеризации и поликонденсации липидов образуются конечные продукты – шиффовые основания [57].

Многочисленными учёными доказано, что независимо от всей пользы продукты ПОЛ, включая усиление бактерицидной активности клеток, они попутно могут повреждать воспаленные ткани собственного организма. В данном случае, механизм ПОЛ - зависимых повреждений плазматических, митохондриальных и ядерных мембран, ядерного и митохондриального генома приводит к нарушению цельностей сосудов и естественных гемических

барьеров организма, что играет существенную роль в патогенезе заболеваний инфекционно-воспалительного, инфекционно-токсического и инфекционно-аллергического генеза [32,57, 64].

Необходимо отметить, что в противоположность интенсификации ПОЛ действует система антиокислительной защиты (АОЗ), основными субстратами которой для функционирования являются ферментные и неферментные антиокислительные вещества, способствующие ингибированию интенсификации свободнорадикального окисления и нейтрализации свободных радикалов с помощью обмена своего гидрогенного иона на кислородные ионы свободнорадикальных веществ. Ферментные антиокислительные вещества в большинстве случаев располагаются, и функционируют во внутриклеточных пространствах, и считаются внутриклеточными защитниками. К ферментным антиоксидантным веществам относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидазные и трансферазные соединения, которые осуществляют защитную функцию во внутриклеточных и внеклеточных пространствах [57, 58, 71, 83, 89, 101].

Супероксиддисмутаза (СОД) с высокой скоростью, путём образования перекиси водорода и молекулярного кислорода ликвидирует токсичное действие свободных радикалов, активность данной реакции сравнивается со скоростью диффузии кислорода в клетках. Данный фермент катализирует окисление и восстановление ионных показателей и в организме существуют четыре вида СОД, т.е. MgSOD (цитозольный SOD), ZhSOD (эндотелиальный SOD), MnSOD и CuSOD (митохондриальный SOD). СОД вместе с нейтрофилами может служить ингибирующим агентом воспаления и выступать, в качестве ингибитора АФК-зависимых повреждений тканей при острых и хронических воспалительных состояниях [160, 168, 181].

Независимо от того, что СОД является внутриклеточным защитником организма, однако определение её уровня в сыворотке крови имеет диагностическую ценность. Сотрудниками Лодзинского медицинского университета (Польша) установлено, что у новорожденных детей с низкой

массой тела содержание внеклеточного СОД в раннем неонатальном периоде может прогнозировать развитие бронхолёгочной дисплазии [181]. Научная работа сотрудников Ранчерского университета (США) демонстрирует изменение уровня экstrasеллулярной СОД при гипоксии и состояние ятрогенной гипероксии у новорожденных детей с неврологическими нарушениями [160].

Наряду с ферментными биологическими антиоксидантами в организме функционируют природные (неферментные) антиоксидантные средства, которые активно включаются в процессе устранения свободных радикалов и являются «ловушками» для продуктов интенсификации ПОЛ. К таким «ловушкам» относятся витамины, углеводы, стероидные гормоны, убихиноны и некоторые органические кислоты.

Сиалосодержащие вещества (СК) считаются маркёрами повреждения структуры клеточной стенки, так как они находятся в составе гликопротеинов и гликопептидов клеточной биомембраны. Наряду с этим, СК могут выступать в качестве рецепторов для различных возбудителей, лежащих в основе многих инфекционных заболеваний.

Доказано, что вирусы могут использовать СК в качестве рецепторов для прикрепления и проникновения в клетки, а бактерии продуцируя адгезины или экзотоксины, на фоне которой взаимодействуют с СК в клетках человека. После того, как СК освобождаются от гликопротеиновых комплексов тканей хозяина, они приобретают способности к уничтожению многих бактерий и вирусных агентов. Поэтому увеличение содержания СК в сыворотке крови можно считать проявлением компенсаторно-защитного ответа организма, против активации вирусных и бактериальных поражений [8, 24, 89, 160].

Аскорбиновая кислота (АК), как другие неферментные антиоксиданты, играет существенную роль в поддержании антиоксидантного гомеостаза, так как она активно выступает в качестве донора электронов в реакции ПОЛ и образовании аскорбатного радикала, который с помощью НАДН и НАДФН-зависимой редуктазы восстанавливается до АК. Следует

отметить роль АК в переработке других антиоксидантных веществ, таких как альфа-токоферол, медь или железосодержащих кофакторов [8, 24, 57, 181].

Checchia P.A. et al, изучили основные процессы повреждения клеток в критическом состоянии и установили клиническую сущность определения продуктов ПОЛ в качестве диагностического критерия критического состояния. Российскими авторами доказана связь значительной интенсификации ПОЛ и снижение количества антиоксидантов в сыворотке крови и предложено включение в комплексную терапию антиоксидантных препаратов [28, 59, 68, 114].

Таким образом, многочисленные научные исследования и метаанализы об инфекционных патологиях перинатального и неонатального периода высказывают об изменении внутренней среды организма новорожденных детей. Однако, проведенные научные работы, в большинстве случаев посвящены изучению иммунного состава организма плода и новорожденных при ВУИ. Поэтому, изученность проблемы нарушения гомеостаза у новорожденных детей при неосложнённом и осложненном течение ВУИ, в том числе вопросы нарушения газообмена, изменчивости КОС, состояния электролитного гомеостаза, интенсификации ПОЛ и ослабление АОЗ, и соответственно изучение уровня вторичных мессенджеров, таких как цАМФ и цГМФ, которые играют немаловажную роль в ходе гормональной регуляции, в процессе ВУИ у новорожденных детей все ещё требуют тщательного внимания, и диктуют необходимости проведения подобного научного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика научно-клинической работы и дизайн исследования

Настоящая комплексная научно-исследовательская работа по изучению не иммунных параметров гомеостаза в организме новорожденных детей с ВУИ выполнялась в период 2019 - 2022 гг. на клинической базе кафедры детских болезней №2 ТГМУ имени Абуали ибни Сино – отделении патологии новорожденных ГУ Национального медицинского центра Республики Таджикистан – «Шифобахш» (рисунок 2.1.).

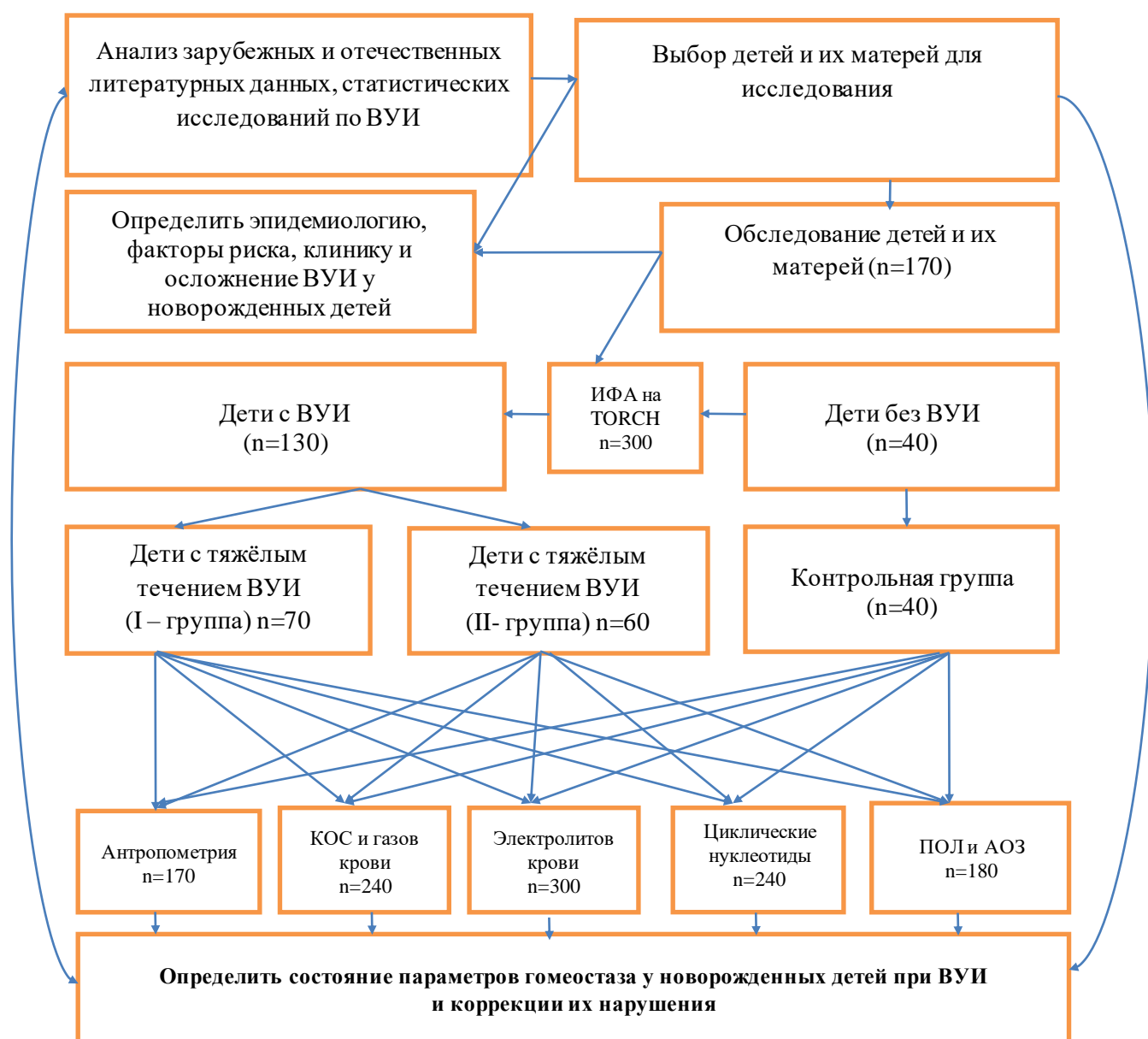


Рисунок 2.1. – Дизайн и схема проведения научного исследования

В соответствии с целью и задачами исследования, в процесс научного исследования было вовлечено 130 переношенных, доношенных и поздних недоношенных больных новорожденных детей, с тяжёлым и очень тяжёлым течением состояния, нуждающихся в проведении лечения в условиях отделения патологии новорожденных и их матерей.

Исходя из показателей нижеуказанной диаграммы, из общего количества наблюдаемых детей 40 (30,7%) родились в сроках от 34 до 37 недель, 70 (53,8%) - от 37 до 42 недель и 20 (15,3%) после 42 недели гестационного возраста (рисунок 2.2.).

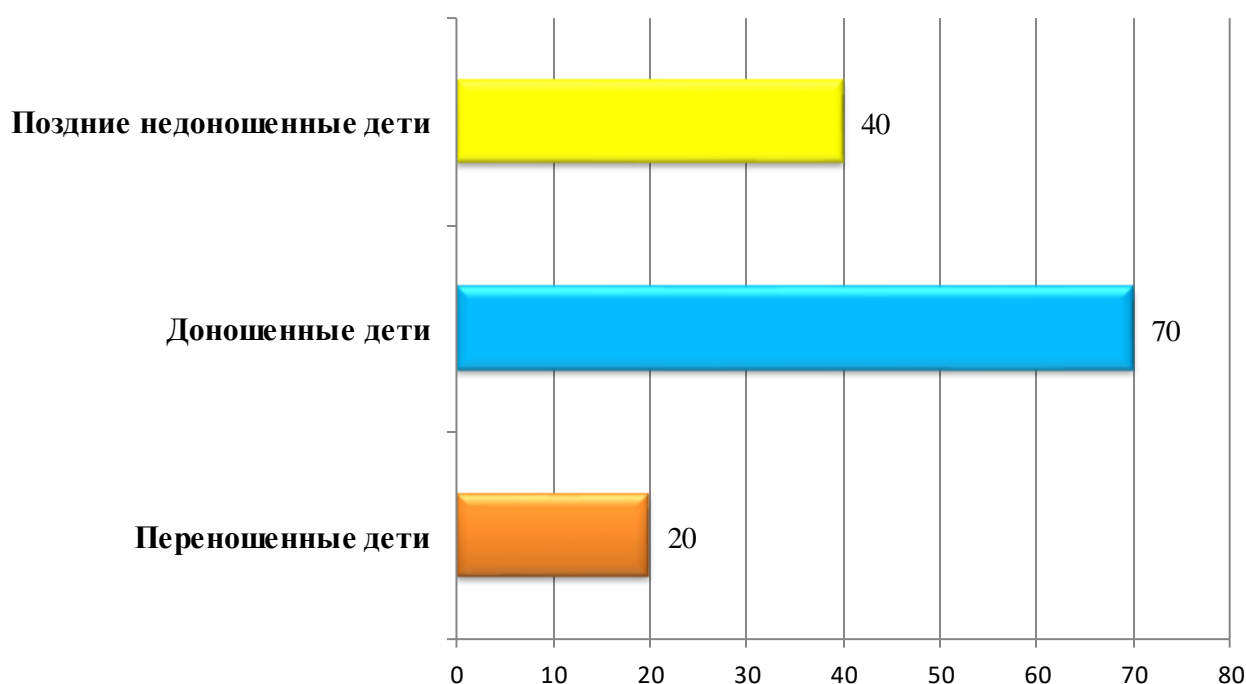


Рисунок 2.2. – Распределение наблюдаемых новорожденных детей по гестационному возрасту с ВУИ

Поздние недоношенные дети не имели СДР первого типа (первичного дефицита сурфактанта) и поступали в отделение патологии новорождённых с выраженными признаками внутриутробного инфицирования в позднем неонатальном периоде. Медиана гестационного возраста наблюдаемых детей составила 38,8 недель. Данный рисунок подтверждает тот факт, что доношенные и переношенные дети с маленьким весом для гестационного

возраста, и наряду с этими детьми, родившиеся преждевременно считаются уязвимыми к тяжёлым и осложнённым течениями перинатальных инфекций.

Все дети независимо от места жительства матерей родились в городских родильных домах (городской родильный дом №1, №2 и МК ЦЗ – Истиклол) и ГУ НИИ АГ и ПТ, которые являются стационарами второго Б и третьего уровня. В данных учреждениях были проанализированы истории родов матерей (медицинская форма № 096) и истории развития новорожденных (медицинская форма №022), которые свидетельствовали о наличии способствующих факторов, факторов риска и фоновых состояний для развития ВУИ в организме будущих новорожденных детей.

Дети поступили в отделение патологии новорожденных на 3-16 (медиана – 9 сутки) сутки после рождения с дыхательной недостаточностью, беспокойством, гипертермией, слабого сосания груди матери, вялостью, мраморностью, желтушностью и серостью кожных покровов, геморрагическими высыпаниями на теле и конечностях, судорожным синдромом, обильным срыгиванием, неоднократной рвотой с желчью и примесью крови, вздутием живота.

Критериями включения в данное исследование были больные новорожденные дети, рожденные от матерей с положительными показателями иммуноферментного анализа на TORCH – инфекцию, такими как положительные титры на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), на герпетическую (ВГИ), хламидийную (ВХИ) и токсоплазмозную инфекции (ВТ), с клиническими проявлениями вышеперечисленных заболеваний (таблица 2.1.).

Особое внимание было уделено возможным рискам развития ВУИ у новорожденных детей, рожденных от матерей, в анамнезе жизни, которых установлены риски по развитию ВУИ во время беременности, наличие различных соматических и инфекционных заболеваний, в том числе хронических, а также результаты выполненных лабораторных исследований у этих женщин. Кроме этого, особое внимание было обращено на новорожденных детей, матери которых имели инфекции, передающиеся

половым путем (ИППП), а также положительные результаты тестов на TORCH – инфекции.

Критериями исключения явились следующие: новорожденные дети с постнатальным сепсисом, гестационным возрастом менее 34 недель, пороками развития плода несовместимые с жизнью, дети с ГБН, отрицательные тесты «новорожденный – мать» на TORCH, дети, рожденные от матерей, имеющих ВИЧ-статус, постнатальные вирусно-бактериальные инфекции (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Критерии включения и исключения больных в процесс исследования

Группа	Критерии включения	Критерии исключения
Основная	Положительная ИФА на TORCH Клиническая манифестация TORCH-комплекса	ГВ менее 34 недель Сочетанные пороки развития Гемолитическая болезнь новорожденных Отрицательные тесты на TORCH Многоплодная беременность
Контрольная	Здоровые новорожденные дети аналогичного возраста, с подобными антропометрическими показателями с отрицательными тестами на TORCH-комплекс	Дети с пороками развития Отрицательный Rh-принадлежности матери ГВ менее 34 недель Отрицательные IgM и IgG в анализах крови Больные новорожденные дети Многоплодная беременность

Наблюдаемые новорожденные дети были госпитализированы в отделения со следующими предварительными диагнозами: неонатального сепсиса, транзиторной гипертермии, неонатальной гипербилирубинемией, патологической убыли массы тела, неональной пневмонии, ГемБН, врожденного миокардита, поражения ЦНС (с судорожным и гипертензионно-гидроцефальным синдромами, синдромом угнетения), энцефалита и менингоэнцефалита, энцефалопатии.

Диагноз ВУИ у наблюдаемых новорожденных детей устанавливался на основании акушерского анамнеза матери, анамнеза жизни ребёнка, оценки клинического статуса больных детей, лабораторных данных, и подтверждался с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с обнаружением специфических антител против определённых возбудителей ВУИ в сыворотке крови новорожденных детей и их матерей (парные сыворотки).

Гендерная дифференцировка (рисунок 2.3.) наблюдаемых новорожденных детей определила, что из общего количества наблюдаемых новорождённых детей мальчиков было 94 (57,0%), а девочек – 76 (43,0%).

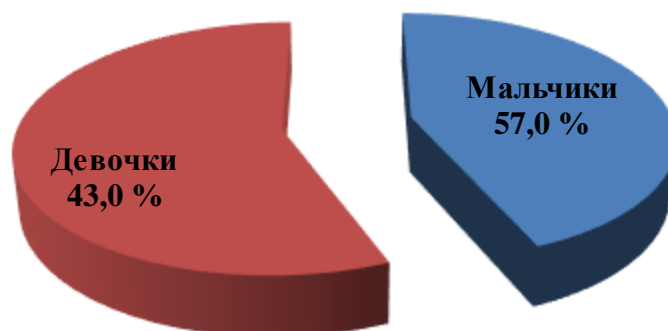


Рисунок 2.3. – Гендерная дифференцировка наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ

Общее состояние больных детей и степень тяжести заболевания оценивались с использованием модифицированной шкалы NEOMOD, после сопоставления с результатами клинико-лабораторных показателей [98, 102, 165].

Максимальное количество баллов при оценке по шкале NEOMOD составляет 14 баллов. Данная шкала позволяет оценить состояние новорожденных детей с первых дней по 28 сутки жизни. По данной шкале проводится ежедневная оценка степени тяжести синдромов и риск летальных исходов в неонатальном периоде (рисунок 2.4.).

№	Система органов	Характеристика	Баллы
1	ЦНС	Кровоизлияние в вещество мозга, развитие гидроцефалии, лейкомаляции и атрофии	2
		Кровоизлияние в один или два боковых желудочек	1
		Только субэпендимальное кровоизлияние	0
2	Система гемостаза	Количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$	2
		Количество тромбоцитов менее $30-100 \times 10^9/\text{л}$	1
		Количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	0
3	Дыхательная система	Искусственная вентиляция легких	2
		Необходимость СРАР или FiO_2 более 21 % (при сатурации 88-95%)	1
		Самостоятельное адекватное дыхание	0
4	Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия несмотря на медикаментозную терапию	2
		Нормальное артериальное давление на фоне инотропной поддержки	1
		Артериальное давление в норме	0
5	Желудочно-кишечный тракт	Признаки некротического энтероколита или перфорация кишки	2
		Полное парентеральное питание	1
		Энтеральное кормление или сочетание энтерального и парентерального питания	0
6	Мочевыделительная система	Диурез менее $0,2 \text{ мл/кг/ч}$	2
		Диурез $0,2-1,0 \text{ мл/кг/ч}$	1
		Диурез более $1,0 \text{ мл/кг/ч}$	0
7	Кислотно-основное состояние	Дефицит ВЕ более 15 мэкв/л	2
		Дефицит ВЕ в пределах 7-15 мэкв/л	1
		Дефицит ВЕ менее 7 мэкв/л	0

Рисунок 2.4. – Шкала NEOMOD

Литературные данные подтверждают тот факт, что при оценке по шкале NEOMOD на 6 баллов смертность пациентов возрастает до 30% (0-29%), тогда

как при оценке на 7 баллов и выше достигает 55% и больше 8 (57-100%). При формировании исследуемых групп придерживались данных вышеуказанной шкалы. Дети с минимальными и средними рисками развития СПОН (3-5 баллов по NEOMOD) и тяжёлого течения ВУИ были сгруппированы в первой группе, а дети с очень тяжёлым течением ВУИ, получившие более 5 баллов по NEOMOD составили вторую группу.

По шкале NEOMOD получили 3-5 баллов 70 (53,8%) детей, 5-7 баллов - 38 (29,2%) детей и более 7 баллов - 22 (16,9%) ребенка. Наблюдаемые нами дети, получившие более 7 баллов, в основном, явились детьми с сочетанными формами ВУИ и поздние недоношенные дети с ВУИ. В зависимости от общего состояния, степени дыхательной недостаточности, выраженности клинических синдромов, нарастания титра антител к возбудителям ВУИ на ИФА и клиничко-лабораторные данные, сопоставимые с таблицей NEOMOD, все наблюдаемые новорожденные дети были распределены на две клинические группы.

Исходя из данных нижеуказанной таблицы, общее количество детей первой группы составило 70 (58,4%), а детей второй группы 60 (41,6%). Из общего количества детей, поступивших в отделение патологии новорожденных с диагнозом ВУИ 50 (38,4%) были уроженцами города, а 80 (61,5%) явились жителями сельских территорий. Интерпретация антропометрических данных определила, что среднее значение массы тела у детей первой группы составляет $2730,0 \pm 160,0$ грамм и данное значение у детей второй группы является $2360,0 \pm 284,0$ грамм.

Контрольную группу составили 40 (23,5%) доношенных и поздних недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с отрицательными результатами лабораторного анализа на TORCH-инфекцию, которые были госпитализированы в отделения физиологии новорожденных и первого этапа выхаживания маловесных детей ГУ НИИ Акушерства, гинекологии и перинатологии Таджикистана.

Данные дети родились без признаков перинатальной асфиксии, акушерско-гинекологический анамнез у матерей не был отягощен, роды

происходили естественным путём, не имели конституциональных врождённых аномалий развития и находились на естественном грудном вскармливании. В сыворотке крови у данных детей и их матерей не обнаружили диагностически значимые титры антител возбудителей внутриутробной инфекции, и проведенные лабораторно-инструментальные методы исследования, имели показатели, соответствующие нормативным и референсным данным. Сумма антропометрических показателей у новорожденных детей контрольной группы показала, что массы тела у этих групп детей в среднем составили $3510 \pm 290,0$ грамм (таблица 2.2.).

Таблица 2.2. - Демографическая характеристика и антропометрические показатели у наблюдаемых новорожденных детей

Параметр	Группа			p
	I группа (n=70)	II группа (n=60)	Контрольная группа (n=40)	
Сельские, абс. (%)	40(25,0%)	30 (18,7%)	28(17,5%)	
Городские, абс. (%)	30 (18,7%)	30 (18,5%)	12 (7,5%)	
МТ при рождении, (гр), Me (Q ₁ -Q ₃)	2890 (2570-3040)	2440 (1990-3440) p ₁ <0,001	3550 (2460-3870) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
МТ при поступлении, (гр), Me (Q ₁ -Q ₃)	2730 (2280-2950)	2360 (170-2630) p ₁ <0,001	3510 (2500-3800) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Длина, см, Me (Q ₁ -Q ₃)	48 (43-51)	47 (40-49)	51 (45-53)	>0,05

Примечание: * %- рассчитан от общего количества обследованных новорожденных детей; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p₁ – при сравнении с таковыми показателями в I группе, p₂ – при сравнении с таковыми показателями во II группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследование было проведено в соответствии с правилами, предъявленными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г, с изменениями от 2011г.) и согласно принципам надлежащих клинических испытаний (GSP). Ознакомление матерей

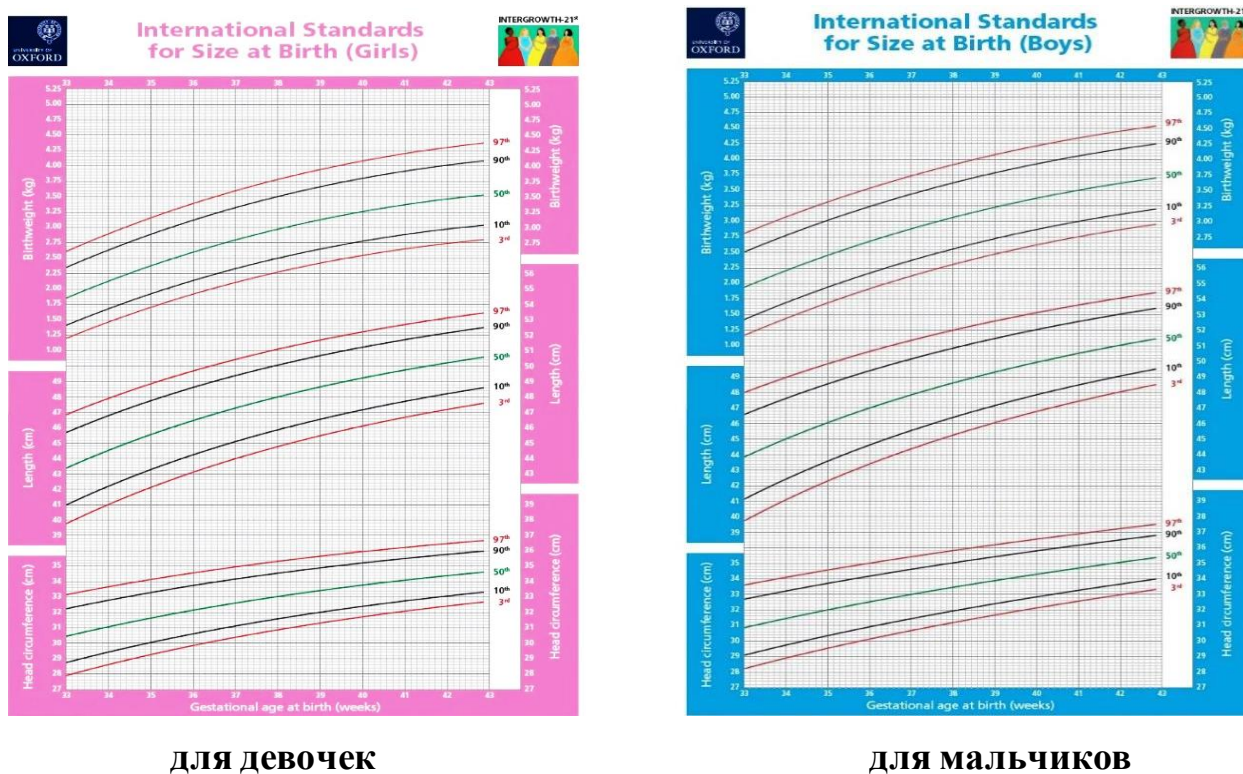
наблюдаемых новорожденных детей с предстоящей процедурой осуществлялось накануне проведения всех лабораторных вмешательств и во всех случаях получены письменные согласия матерей или опекунов на участие наблюдаемых новорожденных детей в процессе исследовани

2.2. Методы исследования

2.2.1. Антропометрия наблюдаемых новорожденных детей

С целью оценки степени доношенности, зрелости и для определения отставания развития больных детей во внутриутробном периоде и убыли массы тела в постнатальном периоде была проведена антропометрия.

Данный метод был осуществлён с помощью перцентильных таблиц (от 10 до 90) и сравнивали с данными современных кривых INTERGROTH-21ST(для доношенных и поздних недоношенных) [77, 115] для мониторинга развития и роста новорожденных детей, специально разработанных для мальчиков и девочек, которые позволяют оценить антропометрические данные новорожденного ребёнка до 50 недели постконцептуального возраста (рисунок 2.5.).



для девочек

для мальчиков

Рисунок 2.5. – Кривая INTERGROTH-21st (WHO, 2014;) для оценки физического развития новорожденных детей во внутриутробном периоде

В качестве нормального внутриутробного развития ребёнка принимали показатели в пределах от 10 до 90 перцентилей. Критерием для оценки задержки внутриутробного развития и несоответствием размеров плода для гестационного возраста являлось снижение массо-ростовых показателей ниже 10 перцентилей.

Степень морфологической и функциональной зрелости наблюдаемых новорожденных детей была оценена с помощью 5 внешних признаков, сопоставимых с данными в таблице предложенной Petrus (1979 г) [2, 20, 115].

Оценка физической и нейромышечной зрелости проводилась с помощью общепринятой шкалы предложенной Jeanne L. Bollard (1979 г) [2, 20, 115].

Оценка степени тяжести дыхательной недостаточности у поздних недоношенных новорожденных детей с ВУИ проводилась с помощью шкалы предложенной W. Silverman и D. Andersen (1956 г.). Степень дыхательной дисфункции у доношенных и переношенных новорожденных детей была оценена с помощью шкалы J.J. Downes (1970 г) [2, 20, 115].

2.2.2. Иммуноферментный анализ сыворотки крови на TORCH-комплекс у наблюдаемых новорожденных детей и их матерей

Твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ («sandwich» - ELISA метод) был проведён на базе научно-клинической лаборатории НИИ Акушерства, гинекологии и перинатологии Таджикистана.

Данный анализ был проведён количественным путем с исследованием плазмы крови. С учетом того, что серологическая диагностика, которая основана на определении титра специфических IgG, не позволяла дифференцировать первичную инфекцию и реинфекцию, проводили тест на определение авидности специфических Ig G. Индекс авидности (ИА) антител против TORCH в составе исследуемых образцов в сыворотке крови был рассчитан (в %) с помощью формулы, предложенной S. Inouye et al.

Для подтверждения наличие антитела к ВУИ в сыворотке крови новорождённых и их матерей определялись иммуноглобулины М и G к возбудителям TORCH-инфекции, как ЦМВИ, ВГИ, ВХИ и ВТИ, и индекс

авидности на планшетном анализаторе «StatFax 2100», с использованием диагностических тест-систем от ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

2.2.3. Исследование газов крови, кислотно-основное равновесие и ионного гомеостаза у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией

Степень оксигенации крови и кожных покровов определили методом суточной мониторированной пульсосиметрии с использованием неонатального датчика, на универсальном мониторе от фирмы Dräger (Германия), который измеряет температуру тела (t), определяет ЧСС, отражает сатурацию чрескожной оксигенации крови (SatO₂), уровень артериального давления и одновременно записывает ЭКГ (рисунок 2.6.).

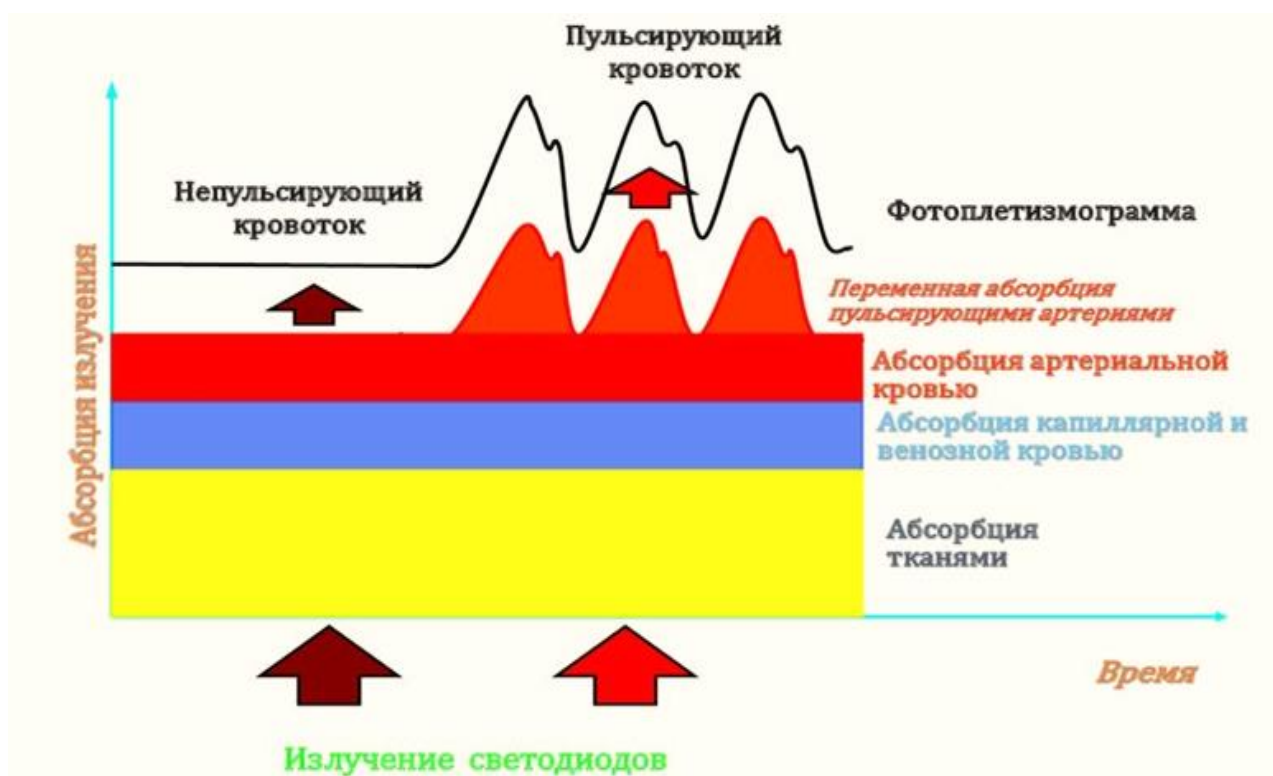


Рисунок 2.6. – Принцип работы светодиодных чрескожных пульсоксиметров

С целью определения показателей КОС и газов артериализированной капиллярной крови, забор крови проводился из предварительно нагретого пальца (КОС) и мочки уха (PaCO₂) с использованием специальных гепаринизированных шприцов – спейсеров. Определение парциального давления газов, исследования кислотно-основного состояния (КОС) и ионных показателей крови (pO₂, pCO₂, pH, BE, Na⁺, K⁺) у новорождённых детей

контрольной группы и детей с ВУИ осуществлялось на аппарате Convergys/liquical BG Analyzer, который в микролитрах (0,1 мл) крови определяет уровни ряда субстратов крови (рисунок 2.7).

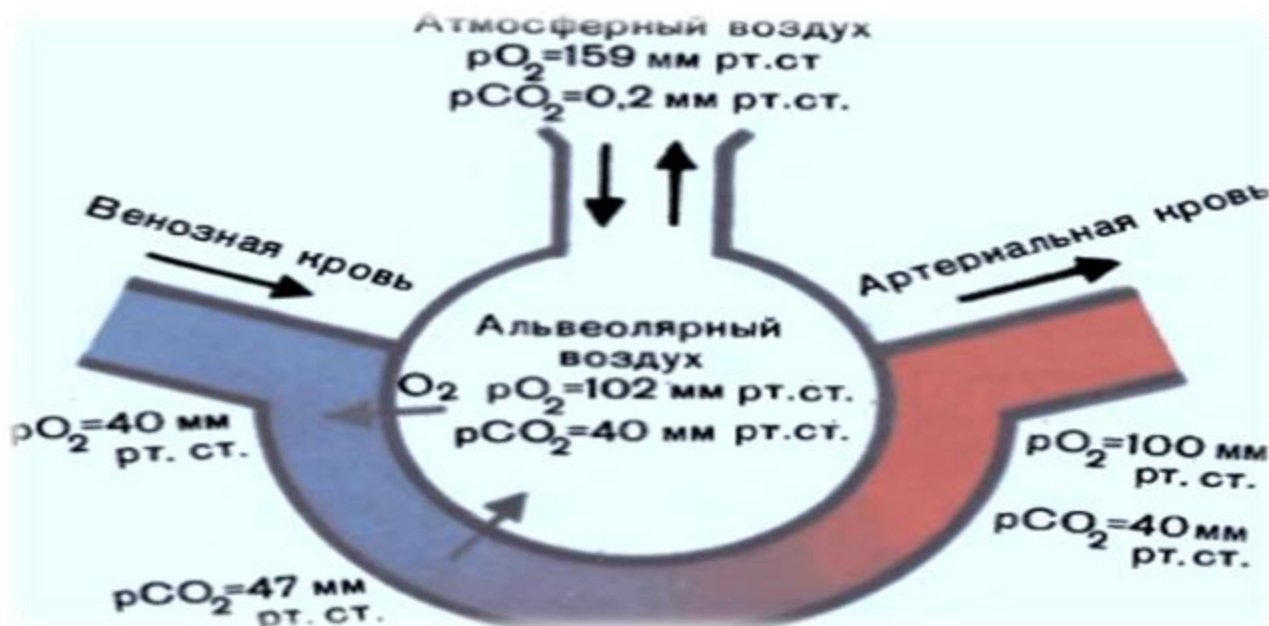


Рисунок 2.7. – Нормальное напряжение газов атмосферного воздуха и крови

Содержания ионов кальция (Ca⁺) и неорганического фосфора (P⁻) в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом, на биохимическом анализаторе Statfax - 2100 с использованием коммерческих наборов от фирмы ЗАО “Vital Development Corporation” (Россия) в центральной лаборатории ГУ НМЦ РТ – «Шифобахш».

2.2.4. Определение интенсификации ПОЛ и антиоксидантной системы у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией

Все лабораторные анализы по определению интенсификации окислительно-антиоксидантных реакций и активности антиоксидантной защиты организма новорожденных детей проводилось на базе лаборатории молекулярной биологии и биохимии растения НИИ ботаники, физиологии и биохимии растений НАНТ, совместно с сотрудниками кафедры биохимии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Уровень промежуточного продукта реакции ПОЛ – малоновый диальдегид определили с помощью реакции предложенной И.В. Стальной и Т.Г. Гаришвили [64, 103] в основе, которой лежит качественная реакция с тиобарбитуровой кислотой. Расчёт содержания МДА проводили с учётом коэффициента молярной экстинкции образовавшегося хромогенного комплекса, который равен $1,56 * 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$:

$$C \text{ (ммоль/л сыворотка крови)} = \frac{D_{532} - D_{600}}{K} \times F$$

C – содержание МДА;

D₅₃₂ – оптическая плотность опытной пробы при длине волны 532 нм

D₆₀₀ – оптическая плотность опытной пробы при длине волны 600 нм;

F- фактор разведения, равный 9,94;

K-коэффициент молярной экстинкции образовавшегося хромогенного комплекса, который равен $1,56 * 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$:

Референсные значения МДА у новорожденных детей считались 0,2-0,6 мкмоль/л.

Степень активности фермента СОД в смешанной крови определили по методу, разработанному R. Fried (1975). В основе данной реакции лежит торможение СОД, восстановление бесцветных тетразолевых солей супероксидными анионами – радикалами кислорода, при которых данное бесцветное вещество восстанавливается до цветного вещества-фармазана. В случае наличия СОД в составе обследуемого материала процент восстановления тетразолевых солей снижается. Спектрографическим методом измерили оптическую плотность каждой пробы при 560 нм в кюветах против дистиллированной воды. Для инактивации фермента половину пробы помещали на кипящую водяную баню на 10 минут. Процент торможения СОД образования фармазана определяли по формуле:

$$T = \frac{(E_k - E_{оп})}{(E_k - E_{кр})} * 100$$

-где T – процент торможения реакции;

Ек – оптическая плотность контрольной пробы;
Еоп – оптическая плотность опытной пробы;
Екр – оптическая плотность пробы контроля на реактивы;
100 – коэффициент для перевода в проценты.

Содержание компонента клеточных мембран – сиаловой кислоты – определялось с помощью колориметрического метода Гесса. В качестве сравнительного значения приняли результаты анализа на СК у новорожденных детей контрольной группы, которые совпадали с референсными данными (1,5 - 2,7 ммоль/л).

Определение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови проводилось по методу Соколовского В.В. Для сравнения показателей АК среди больных новорожденных детей и детей контрольной группы, как нормативные данные были приняты результаты анализа на АК у детей контрольной группы, которые находились в пределах международного норматива (≥ 50 мкмоль/л).

2.2.5. Определение активности циклических нуклеотидов в сыворотке крови новорожденных детей с внутриутробной инфекцией

Определение содержания циклических нуклеотидов в сыворотке крови новорожденных детей с ВУИ было проведено на базе научно-клинической лаборатории НИИ Гастроэнтерологии МЗ и СЗ РТ под руководством врача - лаборанта высшей категории Рамазоновой З.Дж. (рисунок 2.8.).

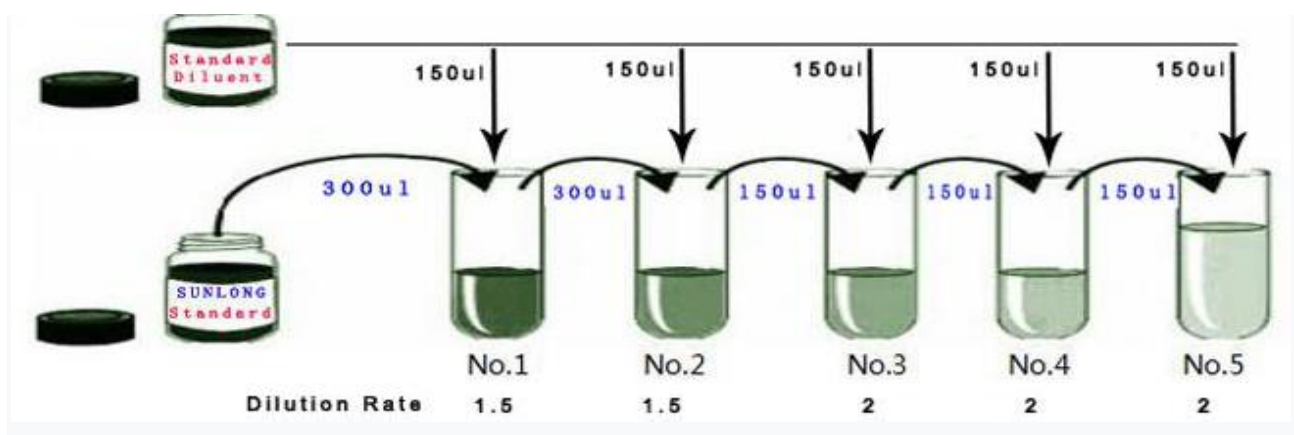


Рисунок 2.8. – Процесс определения уровень цАМФ и цГМФ в сыворотке крови у новорожденных детей с ВУИ

Данный ИФА-анализ проводился с помощью китайского ELISA-набора для определения уровня цАМФ и цГМФ в сыворотке крови (Ханчжоу, Китай), тканей и биологических жидкостей организма, от фирмы SUNLONG BIOTECH. Для проведения данного анализа использовалась 0,5 мл цельной крови, которая забиралась из локтевой вены и после 20 минутного ожидания при комнатной температуре, методом центрифугирования при обороте 2000-3000 об/мин была выделена 0,1 мл сыворотка крови и её сохранили при температуре -20°C. В процессе исследования были выполнены 10 шагов по определению уровня сывороточного цАМФ и цГМФ, включая разбавление буфера в сыворотке, промывание, инкубацию и добавление стоп-раствора, до изменения окраски с жёлтой на синюю (рисунок 2.9.).

Сыворотка крови до

и

после добавления буфера

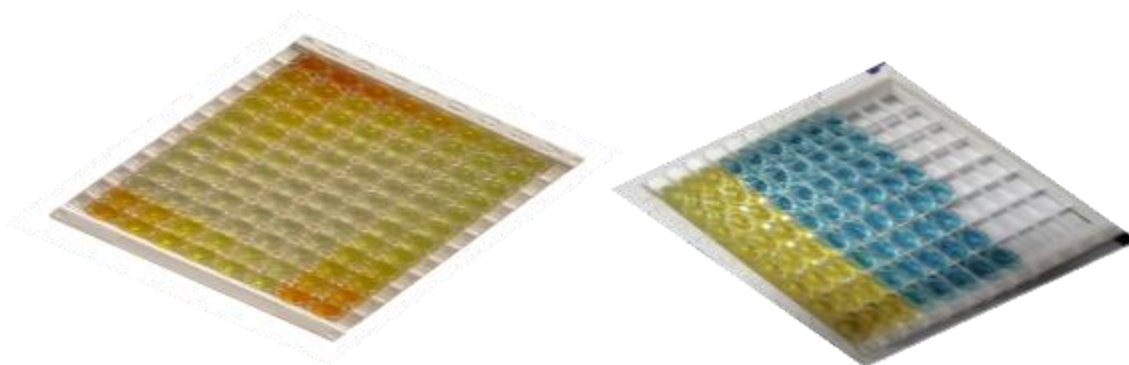


Рисунок 2.9. – Измерение сывороточных циклических нуклеотидов у детей при ВУИ

Оптическую плотность (ОП) измеряли спектрофотометрическим методом на аппарате «Stat Fax 2100» при длине волны 450 нм. Расчет концентрации цАМФ и цГМФ в образцах проводился в сравнении с ОП образцами стандартной кривой.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (Stat Soft, USA). Соответствие выборки нормальному закону распределения оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и

Шапиро - Уилка. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки ($\pm SE$), а также в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3). Парные сравнения по количественным показателям между независимыми группами проводились по U-критерию Манна-Уитни, при сравнениях между зависимыми группами применялся T - критерий Вилкоксона. При множественных сравнениях по количественным показателям между независимыми группами применялся H-критерий Краскела - Уоллиса. Парные сравнения по категориальным значениям между независимыми группами применялся критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Оценка корреляционной связи проводилась по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленной целью и задачами научной работы проводился подбор обследуемых детей и формирование из них групп наблюдения. В процесс научного исследования были включены 130 поздних недоношенных (34-37 недель), доношенных новорожденных (37-42 недели) и переношенных (42 недели и больше) новорожденных детей, получавших госпитальную терапию в отделении патологии новорожденных ГУ НМЦ РТ – «Шифобахш», назначенную после тщательного клинико-лабораторного обследования и установления диагноза «Внутриутробная инфекция».

Контрольная группа составила 40 доношенных новорождённых, у которых не наблюдалось развитие инфекционно-воспалительных заболеваний и лабораторные показатели имели негативные результаты на TORCH-комплекс.

3.1. Клинико-анамнестические информации о матерях наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ

Аntenатальные факторы риска развития ВУИ обнаруживались при изучении соматического и гинекологического анамнеза матерей детей, включенных в исследование. С учётом того, что основным источником развития ВУИ у новорожденных детей является мать, с целью изучения анамнестических данных матерей проводили ретроспективный анализ состояния здоровья женщин, наряду с этим также определили характер течения настоящих и предыдущих беременностей и родов.

Возрастные данные свидетельствовали о том, что средний возраст матерей контрольной группы составил $28,2 \pm 4,8$ лет (20 - 38 лет) и данный показатель у матерей детей с ВУИ был $24,6 \pm 6,2$ лет (18 - 33 лет). При оценке количества беременностей и родов определили, что из общего количества новорожденных с ВУИ, от первой беременности родились 45 (34,8%), от 2-й - 54 (41,5%), от 3-й и выше - 31 (23,7%) новорожденный ребёнок.

Определилось, что 40 (33,3 %) женщин первой группы и 30 (18,7 %) женщин второй группы являлись жителями сельской местности, где

медицинское обслуживание оказывается на уровне медицинских пунктов и сельских амбулаторий, что определяет ограниченную доступность методик по диагностике ВУИ. Число городских матерей составило 50 (41,6 %) женщин, которые в 30 (25,0 %) случаях явились матерями наблюдаемых детей первой группы и в 20 (16,6%) случаях матери наблюдаемых новорожденных детей второй группы. Скорее всего, доступность комплексного медицинского обслуживания в условиях городских медучреждений позволила проводить диагностику и лечение возбудителей TORCH синдрома в антенатальном периоде у данных беременных.

Анализ социально-бытовых условий наблюдаемых матерей первой и второй группы выявил, что образование у каждой второй женщины из второй группы (50,0%) и каждой третьей женщины (33,3 %) из первой группы было на уровне среднего, 40 (30,7%) женщин имели высшее образование и 25 (19,2%) женщин средне специальное.

Установлено, что жилищно-бытовые условия матерей нуждались в улучшении, в связи с высокой скученностью в семье (36,9%), незанятостью (27,4%), употреблением неполноценной и однообразной еды (48,7%), также течение беременности осложнялось трудностью в получении медицинских услуг (18,9%), не удовлетворительным качеством медицинского обслуживания при соматической патологии (28,5%) и не квалифицированной акушерской помощью во время предыдущих беременностей (14,7%) и родов (10,3%).

Следует отметить, что случаи осложнённого течения соматической патологии и спектр инфекционных возбудителей у наблюдаемых матерей, вероятно, связаны с неудовлетворительным качеством медико-профилактического мониторинга в антенатальном периоде, традиционно-обрядной зависимостью молодых матерей от семьи мужа и состоянием здоровья мужа. Важно подчеркнуть роль отца в развитии ВУИ, и в нашем исследовании, в большинстве случаев (86,5%) многие из них являлись трудовыми мигрантами.

При изучении анамнеза жизни наблюдаемых матерей определились неблагоприятные жилищно-бытовые условия мужа во время трудовой миграции. Состояния здоровья отца наблюдаемых больных новорожденных детей было определено в процессе анкетирования матерей, и 40,0 % наблюдаемых женщин засвидетельствовали то, что их мужья находились на стационарном и амбулаторном лечении по поводу инфекционных заболеваний мочеполовой системы. Суммируя вышеуказанные данные, можно подтвердить существенную роль острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матери до и в течение настоящей беременности.

Проведённый анализ экстрагенитального, акушерско-гинекологического и интранатального анамнезов позволил уточнить отягощающие факторы риска акушерско-гинекологического анамнеза у матерей наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ. В ходе данного исследования были установлены различные генитальные и экстрагенитальные патологии у матерей наблюдаемых новорожденных детей в том числе: гинекологические заболевания (эндометрит - 28,3%, сальпингоофорит - 34,9%, кольпит - 33,7%, аднексит - 40,9%), заболевания почек (пиелонефрит - 70,8%, гломерулонефрит - 13,3%), мочекаменная болезнь - 21,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит - 52,1%, гастроэнтероколит – 36,7%), эндокринная патология (сахарный диабет - 10,0% , гестационный диабет — 4,0%), заболевание ЛОР-органов (частые обострения тонзиллофарингита (28,7%), пневмонии (44,3%),) и урогенитальную патологию в виде цистита (66,3%) и уретрита (54,7%).

Наряду с этим, согласно данным таблицы 3.1. в большинстве случаев новорожденные дети родились от матерей с заболеваниями мочеполовой системы (80,0% и 84,0%) и матерей с инфекционным поражением дыхательных путей (22,8% и 42,0%). Эти цифры подтверждают значимость хронических инфекционных заболеваний у наблюдаемых женщин в процессе реализации ВУИ в организме плода и новорожденных детей с положительными титрами на TORCH-комплекс.

Таблица 3.1. – Характеристика перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии у наблюдаемых женщин

Болезнь по МКБ-10	Первая группа (n=70)		Вторая группа (n=60)		p
	абс.	%	абс.	%	
Болезни органов дыхания. Другие болезни верхних дыхательных путей	16	22,8	21	35,0	>0,05
Болезни системы кровообращения Другие болезни сердца	14	20,0	10	16,7	>0,05
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	10	14,2	13	21,7	>0,05
Болезни органов пищеварения Гастрит и дуоденит, холецистит	7	10,0	4	6,7	>0,05**
Инфекции мочевыводящих путей	56	80,0	42	70,0	>0,05
Ожирение и другие виды избыточности питания	11	15,7	1	1,7	<0,01**
Заболевания крови и кроветворной системы	34	48,5	31	51,7	>0,05
Болезни нервной системы.	18	25,7	12	20,0	>0,05
Болезни глаза и придаточного аппарата	4	5,7	1	1,7	>0,05**
Хронические инфекции	9	12,8	16	26,7	<0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Проводилась интерпретация показателей акушерских данных о предыдущих беременностях и родов у матери наблюдаемых больных новорожденных детей с ВУИ (рисунок 3.1.).

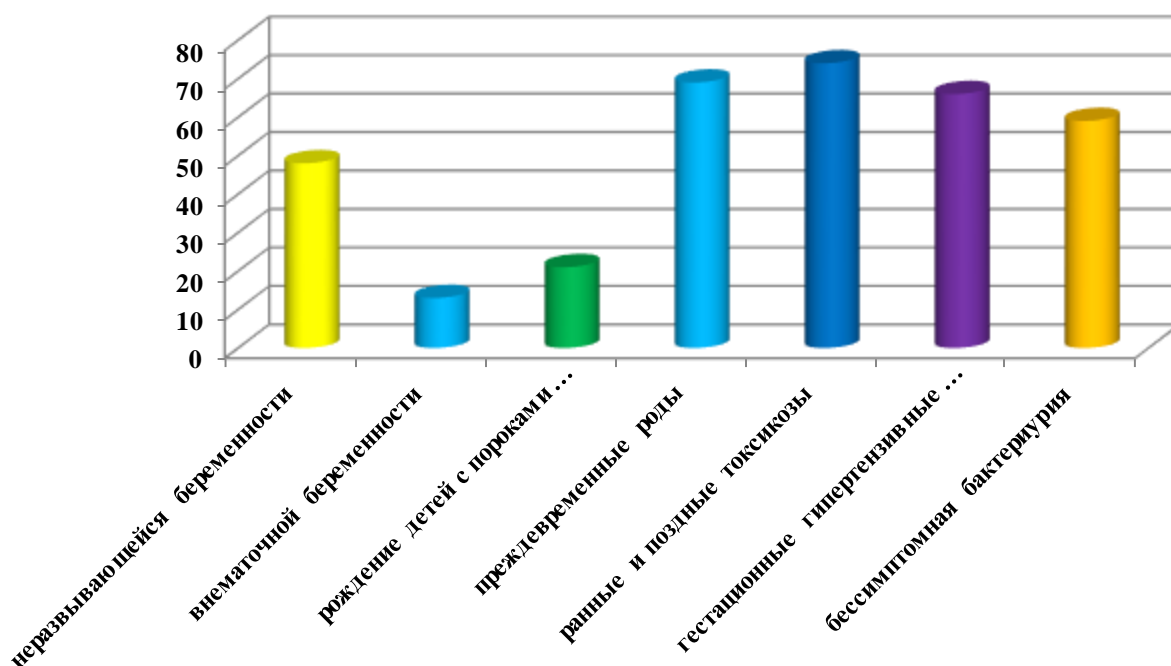


Рисунок 3.1. – Акушерский анамнез у наблюдаемых женщин

Согласно данным анализа, у матерей обеих наблюдаемых групп отмечалась неразвивающаяся беременность (48,0%), внематочная беременность (10,6%), самопроизвольный выкидыш (28,0%), мертворождения (12,0%), угрозы прерывания беременности в ранних сроках (34,7%), рождение детей с пороками развития (17,5%), преждевременные роды (57,5%), дефект плаценты (23,1%), отёк плаценты (46,1%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (23,9%), обострение инфекционных заболеваний мочевыделительных органов (70,9%), ранние и поздние токсикозы (61,6%), гипертензивные нарушения (55,1%) и бессимптомная бактериурия (49,1%).

Перинатальный анамнез у матерей обеих групп детей был отягощен, в связи с наличием замершего плода, медицинского и самопроизвольного аборта в ранних и поздних сроках предыдущих беременностей. Рождение детей с пороками развития от предыдущей беременности имело место в 48 (36,9%) случаях.

Одним из существенных факторов повышения риска инфицирования плода во внутриутробном и постнатальном периоде считают изменение состава околоплодных вод, исполняющих защитную и барьерную функции, что в процессе проведения нашей научно-клинической работы имело очевидное место, и отмечалось в 98 (81,6%) случаях. В 57 (58,1%) случаях околоплодные воды имелись зелёного окрашивания и в 41 (48,1%) случаях была отмечена желтая окраска околоплодной жидкости со зловонным запахом.

Многоводие, маловодие или длительный безводный период имели место в 57,9%, 40,3% и 28,1% случаях соответственно, которые считаются факторами риска развития хориоамнионита и бессимптомного лейкоцитоза у беременных женщин. Данные акушерские осложнения приводили к увеличению акушерской и перинатальной патологии, росту заболеваемости новорожденных и родильниц в послеродовом периоде (рисунок 3.2.).

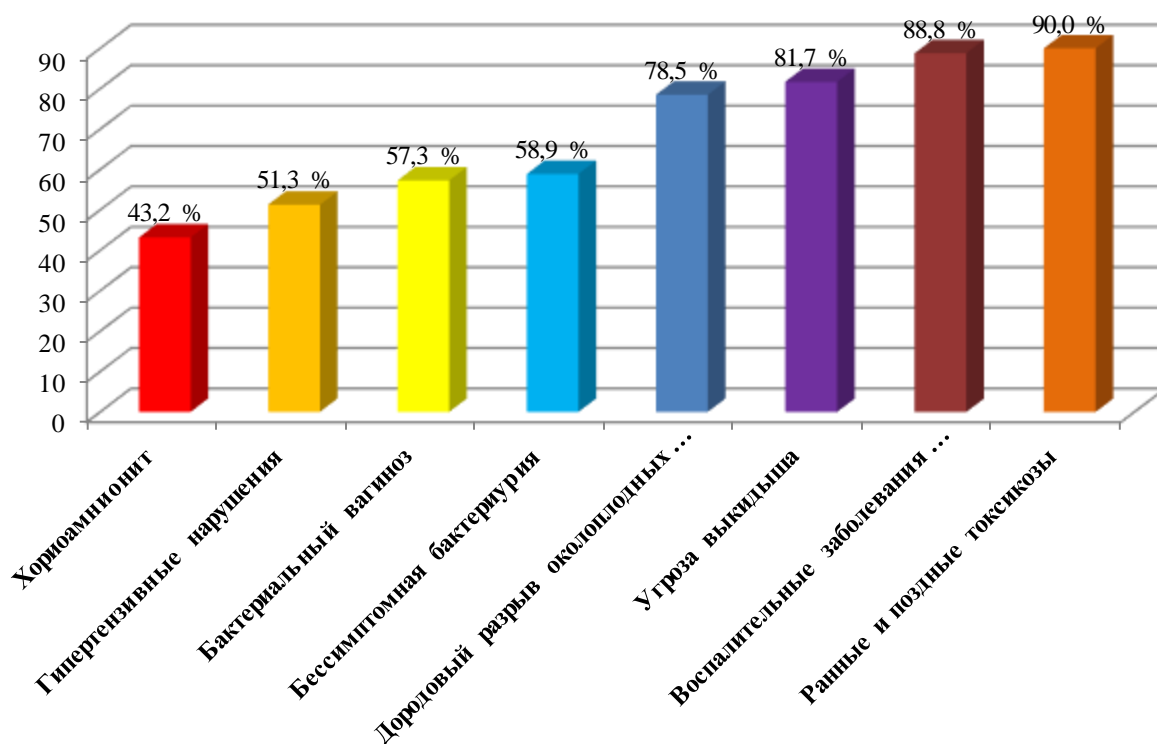


Рисунок 3.2. - Факторы риска развития передачи ВУИ от матери к новорожденным

Дородовой разрыв околоплодных оболочек (более 18 часов), в антенатальном периоде, в родах и послеродовом периоде спровоцировал

опасность развития гнойно-септических осложнений у наблюдаемых новорожденных с ВУИ аномалий родовой деятельности у матерей и внутриутробного инфицирования плода.

Ультразвуковое исследование диагностировало хронические нарушения плацентарного кровообращения (20,7%), фетоплацентарную недостаточность (66,9%), несоответствие размеров внутренних органов (28,4%) и головного мозга плода (13,9%) для срока гестации, преждевременная петрификация плаценты (19,6%) и частичная отслойка (7,5%) нормально расположенной плаценты.

Вирусно-бактериальный пейзаж сыворотки крови у матери наблюдаемых новорожденных детей приведен в следующем рисунке (рисунок 3.3.).

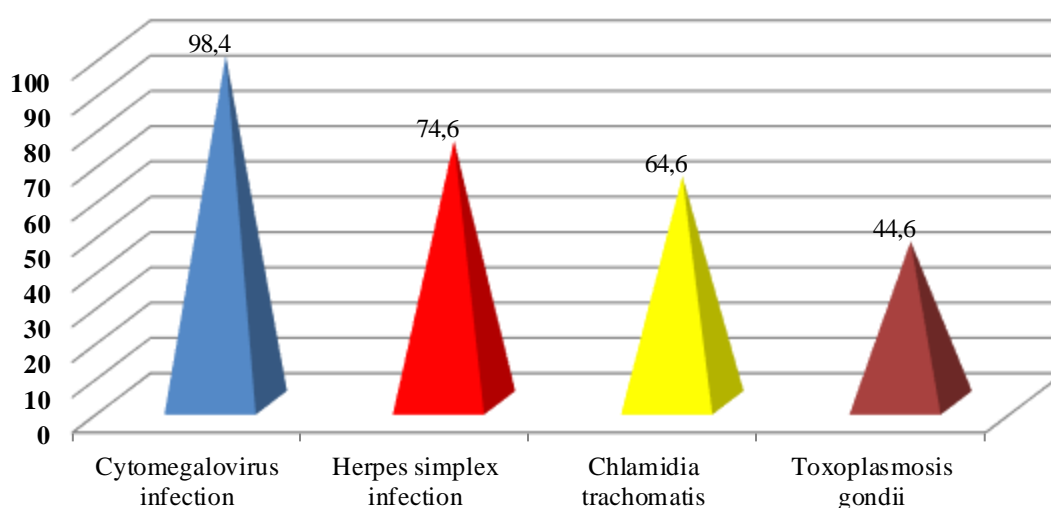


Рисунок 3.3. – Результаты ИФА на TORCH – комплекс у матерей обследуемых новорожденных детей с ВУИ

С учётом отягощенности акушерско-соматического анамнеза и наличия предикторов инфекционных заболеваний до и в течение настоящей беременности, с целью подтверждения наличия возбудителей TORCH у матери и новорожденных детей проводились ИФА по принципу “родильница – новорожденный” (парная сыворотка), где обнаружались диагностические титры антител к возбудителям ВУИ в виде моно - и сочетанных инфекций.

Результаты анализа на TORCH - комплекс показал, что в большинстве случаев матери наблюдаемых детей заразились в разные периоды беременности

возбудителями ЦМВИ (IgG - 98,4%), ВГИ (IgG - 74,6%), ВТ (IgG - 64,6%) и ВХИ (IgG - 44,6%), подавляющее большинство матерей (65,7%) имели сочетанную форму инфекции TORCH (таблица 3.2.)

Таблица 3.2. – Наличие диагностически значимых титров IgM и IgG к возбудителями TORCH-комплекс у матери

Возбудитель	Всего, абс.	%
Cytomegalovirus infection	128	98,4*
Изолированная форма	32	25,0**
CMVI + HSV	48	37,5**
CMVI+CT	28	21,8**
CMVI+TG	20	15,6**
Herpes simplex virus I, II type	97	74,6*
Изолированная форма	23	23,7**
CMVI + HSV	36	37,1**
HSV+CT	21	21,6**
HSV+TG	14	14,4**
Chlamydia trachomatis	84	64,6*
Изолированная форма	10	8,4**
CMVI+CT	28	21,5**
HSV+CT	21	16,1**
CT+TG	25	19,2**
Toxoplasma gondii	59	44,6*
CMVI+TG	20	33,9**
HSV+TG	14	23,7**
CT+TG	25	42,3**

* %- рассчитан от общего количества обследованных женщин

** %- рассчитан от общего количества обследованных женщин на определённую инфекцию

У 35 (26,9%) женщин наряду с положительными титрами IgG в сыворотке крови обнаружались диагностически значимые титры IgM к различным вирусно-паразитарным инфекциям, что свидетельствовало о наличии острого инфекционного процесса в их организме.

Стандартным тестом для определения первичного инфицирования или реактивации инфекции считается авидность, на основании чего можно ориентировочно определить срок заражения матери и ребёнка на TORCH-комплекс. Исходя из данных проведенного тестирования на авидность, у 24 (18,4%) женщин авидность была менее 20%, у 18 (13,8%) женщин до 30%, у 26 (20,0%) женщин 45-55%, у 46 (35,3%) наблюдаемых женщин 60%, а у 16 (12,3%) женщин авидность составляла выше 70%. Данные цифры позволяют сделать вывод, что у 42 (32,3%) наблюдаемых матерей отмечается первичное заражение в период беременности, а у 88 (67,7%) женщин наблюдается активация инфекции в процессе гестации.

По поводу хронической инфекционной патологии урогенитального тракта и гинекологической патологии получили лечение 74 (56,9%) женщины, однако лечение было однократно и в неполном объеме. Из общего количества женщин, 56 (43,1%) женщинам не проводилась специфическая этиотропная терапия. Женщины, не получавшие этиотропную терапию, не отмечали явные жалобы, характерные для манифестации TORCH - комплекса, однако гинекологическое обследование во время родов доказало наличие той или иной инфекции. Данное явление, скорее всего, было связано с бессимптомным течением TORCH инфекции.

Таким образом, анализ соматических и акушерско-гинекологических данных свидетельствовал о том, что инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, плацентарные нарушения во время беременности, недостаточная информированность женщин об ИППП, несвоевременное посещение консультативно-профилактических учреждений во время беременности, наличие хронических инфекций и отягощенность акушерского анамнеза (ДРОП, наличие выкидыша, мертворожденности, рождение детей с

пороками развития, хориоамнионит, лейкоцитоз, гипертензивные нарушения) считаются основными факторами риска развития ВУИ в организме плода и инфицированных новорожденных детей.

3.2. Основные показатели клинической манифестации и лабораторные сдвиги при ВУИ у наблюдаемых новорожденных детей

Научно-практическое исследование проводилось в отделении патологии новорожденных детей ГУ НМЦ РТ – «Шахраки Шифобахш», которое является медицинским центром третьего уровня, оказывающим высококвалифицированную медицинскую помощь новорожденным больным детям, рожденным в условиях стационаров первичного и вторичного стационара или новорожденным детям с различной соматической патологией, поступающих из дома.

Из общего количества детей 58 (44,6%) поступили в отделение из дома, 52 (40,0%)-поступили по направлению из медико-санитарных учреждений первого уровня, 20 (15,3%) перевелись из центральных районных больниц с осложнённым течением ВУИ. Все наблюдаемые дети были госпитализированы на 3 -16 сутки (медиана - 9,0 сутки) после рождения с документами о течении родов и послеродового периода.

Анализ информации, полученный при опросе матерей и из истории развития новорожденных о течении родов и раннем постнатальном периоде показывает, что 30 (23,0%) детей родились в состоянии асфиксии тяжёлой степени, 62 (47,6%) - в состоянии асфиксии средней степени тяжести и 38 (29,2%) новорожденных детей родились без признаков асфиксии.

Состояние детей во время поступления было расценено как тяжелое или очень тяжелое, что было обусловлено наличием дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистых расстройств, неврологических нарушений и синдрома полиорганной недостаточности. Согласно параметрам, сопоставимые с таблицей NEOMOD сумма баллов у детей первой группы составила 3-5 баллов, а у детей второй группы с очень тяжёлым течением, сумма баллов находилась в пределах 6-9 баллов, что показывало высокий риск развития синдрома

полиорганной недостаточности и смерти больных новорожденных на фоне ВУИ.

С учётом данных клинического и лабораторно-инструментального исследования больных новорожденных детей и сравнения этих данных по параметрам шкалы NEOMOD состояние 70 (53,8%) детей было оценено как тяжёлое и 60 (46,2%) детей как очень тяжёлое, на основании чего были сформированы первая и вторая группы для исследования.

Данные, предложенные в таблице 3.3. подтверждают факт того, что в большинстве случаев на фоне ВУИ у новорожденных детей обеих групп развивалось нарушение трофики плода (ЗВУР) во внутриутробном периоде, которое выражалось несоответствием размеров ребёнка гестационному возрасту (18,5% против 32,0%) и маленькому весу для гестационного возраста (25,7% против 28,0%).

Таблица 3.3. – Клиническая манифестация ВУИ у наблюдаемых новорождённых детей

Клинический диагноз	Первая группа (n=70)		Вторая группа(n=60)		p
	абс	%	абс	%	
Р 05.1. Маловесный ребёнок для гестационного возраста (ЗВУР-асимметричная форма)	18	25,7	14	23,3	>0,05
Р05.2. Малый размер новорождённого для гестационного возраста (ЗВУР-симметричная форма)	13	18,5	16	26,7	>0,05
Р23.1. Врождённая цитомегаловирусная пневмония	19	27,1	20	33,3	>0,05
Р 37.1 Менингит и энцефалит	4	5,7	12	20,0	<0,05**

Продолжение таблицы 3.3.

Р 23.1 Врождённая хламидийная пневмония	9	12,8	14	23,3	>0,05*
Р 35.2 Диссеминированная герпетическая болезнь новорожденных	11	15,7	12	20,0	>0,05
Р 77.0 Некротизирующий энтероколит	2	2,8	9	15,0	<0,05**
Р 35.3. Фетальный гепатит	15	21,4	11	18,3	>0,05
Р39.1 Конъюнктивит и дакриоцистит новорожденных	14	20,0	16	26,7	>0,05
Р 61.0 Преходящая неонатальная тромбоцитопения	12	17,1	11	18,3	>0,05
Р 38.0 Омфалит	14	20,0	10	16,7	>0,05
Р 80.0 Склерема	8	11,4	9	15,0	>0,05*
Р61. 1. Анемия новорожденных	11	15,7	18	30,0	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Родители больных новорожденных детей обеих групп отмечали беспокойство - в 32 (45,7%) и 20 (33,3 %) случаях, вялость - в 14 (20,0%) и 26 (43,3%), постанывание - у 18 (25,7 %) и 42 (70,0 %), снижение сосательных рефлексов - у 24 (34,2 %) и 38 (63,3 %) новорожденных детей с ВУИ, и у 12 (17,1%) и 28 (46,6%) новорожденных детей с ВУИ наблюдали отказ от груди. Патологическая потеря массы тела более 10% была диагностирована у 24 (34,2%) детей первой и у 39 (65,0%) детей второй группы с ВУИ. Нарушение сна отмечалось у 10 (14,2%) новорожденных детей с тяжёлым и у 25 (41,6%) детей с очень тяжёлым течением ВУИ. Особый интерес вызвали температурные реакции организма новорожденных детей на фоне ВУИ, так у 22 (16,9%) детей отмечалась нормотермия, у 78 (60,0%) новорожденных детей наблюдалось повышение температуры тела выше 37,5 °С и до фебрильных цифр.

Температурные реакции организма 30 (15,3%) недоношенных новорожденных детей с ВУИ имели гипотермический характер (рисунок 3.4.).

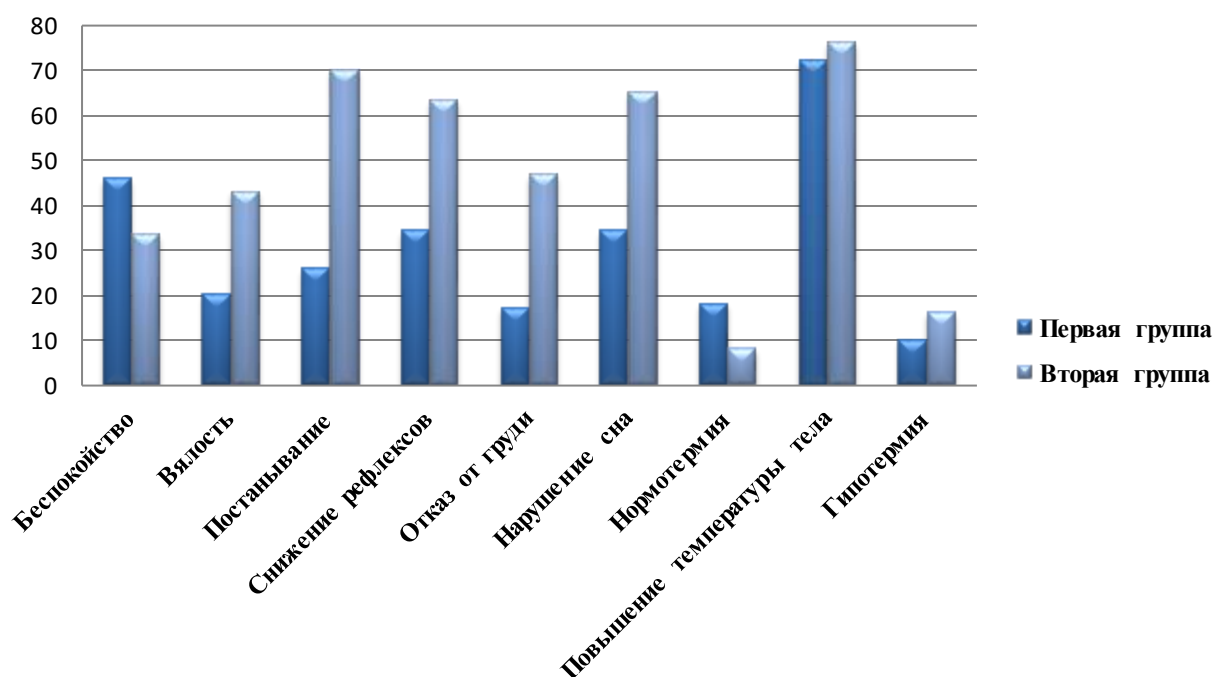


Рисунок 3.4. - Основные жалобы родители наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ

Пневмония различной локализации и этиологии отмечалась у 39 (55,7 %) новорожденных детей первой группы и 48 (80,0%) второй группы. Клинические симптомы вирусно-бактериальной пневмонии, развившейся на фоне ВУИ проявились: одышкой (80,2%), цианозом носогубного треугольника (89,3%) серо-бледным оттенком кожи тела (48,5%), выраженным акроцианозом (40,4%), холодными на ощупь конечностями (38,9%), участием вспомогательной дыхательной мускулатуры грудной клетки (74,3%) и брюшной стенки в акте дыхания (46,4%), участием крыльев носа в акте дыхания (36,5%), втяжением уступчивых мест грудной клетки при вдохе (38,7%) и выдохе (28,3%) и вздутием живота (26,5%).

Все исследуемые дети с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ имели дыхательную недостаточность разной степени, выражающуюся гипоксией и гипоксемией организма этих детей. Шкалы Downs и Silverman – Andersen позволили определить дыхательную недостаточность I степени у 48 (68,5 %)

новорожденных детей первой группы и 4 (8,0%) новорожденных детей второй группы. Согласно параметрами вышеуказанных шкал, дыхательная недостаточность II степени наблюдалась у 22 (31,5%) новорожденных детей первой и 44 (68,0%) детей второй группы, соответственно. При этом дыхательная недостаточность третьей степени имела место только у 12 (24,0%) новорожденных с очень тяжёлым течением ВУИ (рисунок 3.5.).

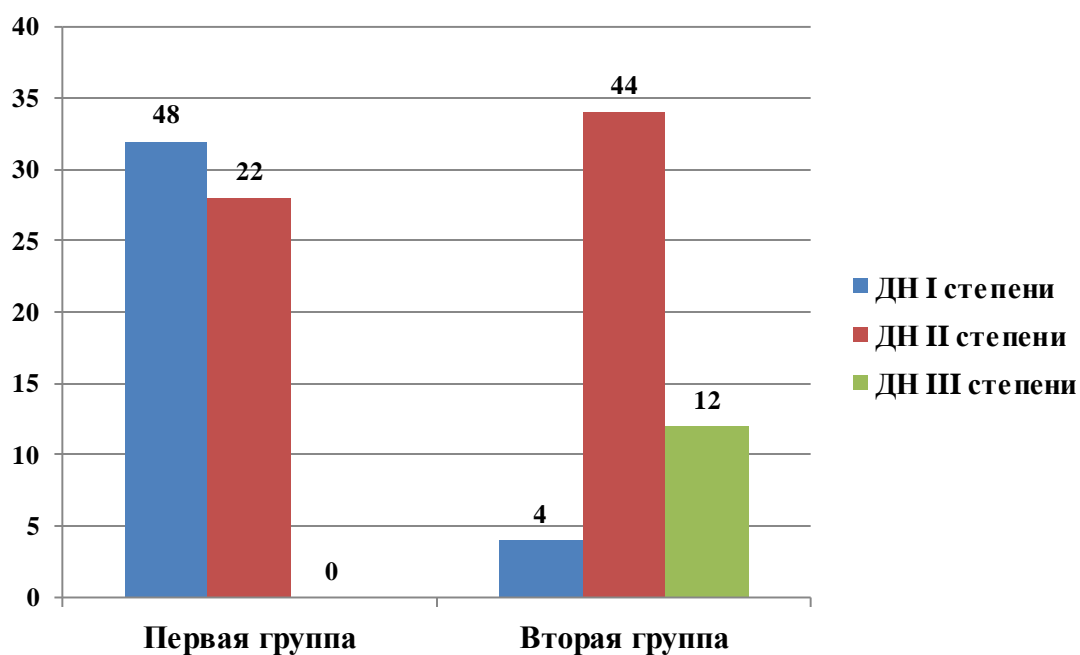


Рисунок 3.5. - Степени тяжести дыхательных нарушений у новорожденных детей с ВУИ

Наряду со шкальной оценкой дыхательного нарушения у новорожденных детей с ВУИ, проводилась оценка частоты дыхательных движений в минуту. Данный показатель у детей первой группы был от 60 до 70 в минуту, при этом отмечалось: участие крыльев носа в акте дыхания (78,9%), цианоз носогубного треугольника (98,3%), «мраморность» кожных покровов (65,4%), беспокойство (45,7%) и синдром нейрорефлекторной возбудимости (28,5%).

Наиболее глубокие изменения нормальной функции организма новорожденных детей с ВУИ отмечались у детей второй группы. Они выражались дыхательными и неврологическими нарушениями. У этой группы новорожденных наблюдалось: увеличение ЧДД более 70 в минуту, акроцианоз (88,3%), «грязная» иктеричность кожных покровов (63,7%), втяжение

межрёберных мышц (52,1%) и уступчивых мест грудной клетки (37,9%) и приступы апноэ (14,7%). При аускультации легких у всех наблюдаемых нами новорожденных выслушивались изменения характера дыхания, и при этом у 52 (40,0%) наблюдаемых детей отмечалось жесткое дыхание, у 38 (29,2%) - ослабленное дыхание, в 34 (26,1%) случаях выслушивались сухие и разнокалиберные влажные хрипы над пораженными участками легких.

У всех детей сердечные тоны были приглушены и у 14 детей первой группы (20,0%) и у 28 (46,6%) второй группы, при анемиях различной степени тяжести выслушивался систолический шум на верхушке сердца при аускультации. При эхокардиографии не было обнаружено признаков врождённых пороков сердца в обеих группах наблюдаемых новорожденных с ВУИ.

При рентгенологическом исследовании у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ в большинстве случаев (83,5%) диагностировали пневмонию интерстициального характера, с вовлечением альвеолярной и межуточной структуры легких детей с ВУИ (рисунок 3.6).

■ Очаговая пневмония ■ Очагово-сливная пневмония ■ Сегментарная пневмония

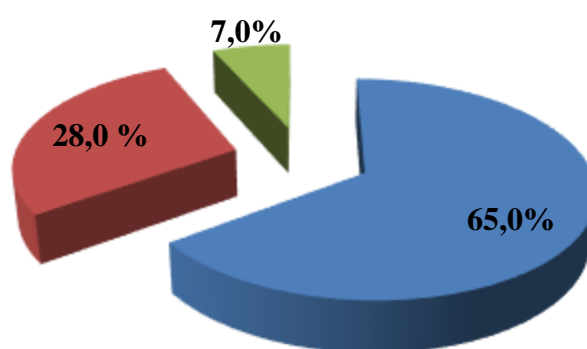


Рисунок 3.6. - Топическая дифференцировка пневмоний у новорождённых детей с ВУИ

Топическая расшифровка воспалительного очага при рентгенологической диагностике в 58 (66,6%) случаях свидетельствовала о наличии очаговой

пневмонии, у 20 (22,9%) - сегментарной пневмонии и у 8 (10,3%) - очагово-сливной пневмонии. Односторонняя очаговая пневмония преобладала над двухсторонней пневмонией (69 % к 31% соответственно).

У наблюдаемых новорожденных пациентов первой группы отмечались одинаковые цифры хламидиозного поражения глаз (20,0%) и пупка (20,0%). Однако у детей второй группы глазное поражение преобладало над омфалитом (32,0% против 20,0%). Диссеминированная герпетическая инфекция новорожденных с преобладанием кожной и поражением слизистой оболочек полости рта отмечалась у 11 (15,7%) детей первой и 12 (24,0%) детей второй группы.

Патологическое повышение концентрации общего билирубина с гепатомегалией обнаруживалось у 15 (21,4%) детей с тяжёлым течением и у 11 (18,3%) детей с очень тяжёлым течением ВУИ. В большинстве случаев данное проявление отмечалось у детей с положительными титрами на возбудителя врождённой ЦМВИ.

Следует отметить, что высокие цифры (более 250 мкмоль/л) и интенсивное нарастание билирубина за счёт прямой фракции отмечалось у детей второй группы и менее выраженные изменения наблюдались у детей первой группы. У детей первой группы уровень общего билирубина находился в пределах от 120-140 мкмоль/л. Изолированная гепатомегалия отмечалась у 10 (14,2%) новорожденных детей первой группы и у 16 (26,6%) новорожденных детей второй группы. Гепато- и спленомегалия отмечались у 1 (7%) пациента с тяжёлым и у 5 (8,3%) новорожденных с очень тяжёлым течением ВУИ.

У 2 (2,8%) новорождённых детей первой группы и у 9 (18,0%) новорожденных детей второй группы диагностировали некротизирующий энтероколит, при котором отмечались выраженный колитический синдром с вздутием живота, выраженность кишечных петель, «блестящий живот» и жидкий стул. Данная ситуация в основном отмечалась у новорожденных детей в позднем неонатальном периоде. Жидкий стул с примесью слизи наблюдался у

24 (34,2%) новорожденных детей первой и у 38 (63,3%) новорожденных детей второй группы с ВУИ.

Клиническая картина резидуального менингита и менингоэнцефалита отмечалась у 4 (5,7%) детей первой и 12 (20,0%) детей второй группы, которая клинически проявилась снижением (33,1%) или повышением (12,9%) мышечного тонуса, ригидностью оксипитальных мышц (10,4%), запрокидыванием головы (50,2%), выбуханием (24,1%) и пульсацией (42,7%) большого родничка, транзиторным симптомом «заходящего солнца» (17,4%), тремором подбородка (75,3%) и конечностей (23,5%), снижением (65,9%) или угнетением (14,3%) физиологических рефлексов, беспокойством (55,2%) или вялостью (13,6%) и судорожными припадками (37,4%), от локальных мимических подергиваний до распространенных тонико-клонических судорог.

В таблице 3.4. показаны клинические синдромы поражения центральной нервной системы новорожденных обеих групп с ВУИ.

Таблица 3.4. - Клинические синдромы, свидетельствующие о поражении ЦНС у наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ, абс (%)

Неврологический синдром	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=60)	p
Синдром угнетения	18 (25,7%)	10 (16,7%)	>0,05
Судорожный синдром	10 (14,2%)	14 (23,3%)	>0,05
Синдром внутричерепной гипертензии	20 (28,5%)	16 (26,7%)	>0,05
Гидроцефальный синдром	1 (1,5%)	4 (6,7%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера)

Оценка неврологического статуса новорожденных детей с ВУИ позволила определить ряд неврологических расстройств, которые выражались разнообразными клиническими синдромами, включая синдром угнетения в 18

(25,7%) и 10 (16,7%) случаях, синдром внутричерепной гипертензии у 20 (28,5%) и 16 (26,7%), судорожный синдром в 10 (14,2%) и 14 (23,3%) случаях и гидроцефальный синдром в 1 (1,5%) и в 4 (6,7%) случаях, в первой и второй группе, соответственно.

По шкале Sarnat Н, Sarnat М (1976), определили гипоксически-ишемическую энцефалопатию 1-ой степени у 28 (40,0%) и 13 (21,6%) первой и второй группы, 2-ой степени 32 (45,7%) и 45 (75,0%) с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, и 3-ей степени у 12 (20,0%) детей второй группы.

При нейросонографическом исследовании, изменение в структурах и подструктурах головного мозга у новорожденных с тяжёлым и очень тяжёлым течениями ВУИ выражались в виде внутрижелудочковых кровоизлияний (в 13 и 46 случаях), перивентрикулярного отёка мозга (в 10 и 48 случаях), кистозных изменений в головном мозге (в 16 и 24 случаев), кальцификаты в головном мозге (4 и 28 случаях), дилатация желудочков I и II степени (в 8 и 30 случаях) и вентрикуломегалия у 1 и 14 случаях, соответственно (таблица 3.5.).

Таблица 3.5. - Сонографическая картина головного мозга новорожденных детей с ВУИ, абс (%)

Признак	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=60)	p
ВЖК 1 и 2 степени	13 (18,5)	46 (76,6)	<0,001
Перивентрикулярный отёк мозга	10 (14,2)	48 (80,0)	<0,001
Кистозные изменения в головном мозге	16 (22,8)	24 (40,0)	<0,05
Кальцификаты в головном мозге	4 (5,7)	28 (46,6)	<0,001**
Дилатация желудочков I и II степени	8 (11,4)	30 (50,0)	<0,001*
Вентрикуломегалия	1 (1,4)	14 (23,3)	<0,001**
Порэнцефалия	-	4 (6,6)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Согласно данными таблицы 3.6., гемограмма у наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ имела разнообразную динамику, такие как сдвиги показателя гемоглобина, лейкоцитарной формулы, изменение количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в составе крови. Количество красных телец крови у 54 (77,1%) новорожденных детей первой группы и 48 (96,0%) второй группы с ВУИ имело тенденцию к снижению.

Таблица 3.6. - Изменение количества форменных элементов крови у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Показатель	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=60)	p
Снижение уровня гемоглобина	54 (77,1%)	48 (80,0%)	>0,05
Анемия тяжёлой степени	10 (14,3%)**	20 (33,3%)**	<0,05
Анемия средней тяжести	16 (22,9%)**	14 (23,3%)**	>0,05
Анемия легкой степени	28 (40,0%)**	16 (26,7%)**	>0,05
Лейкоцитоз	46 (65,7%)	38 (63,3%)	>0,05
Лейкопения	24 (34,2%)	22 (36,7%)	>0,05
Лимфоцитоз	56 (80,0%)	34 (56,7%)	<0,01
Лимфопения	14 (20,0%)	26 (43,3%)	<0,01
Тромбоцитопения	30 (42,8%)	42 (70,0%)	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2); ** % – рассчитан от количества новорожденных детей первой и второй группы с анемией

При анализе гемоглобина и эритроцитов у новорожденных детей с ВУИ, анемия тяжёлой степени наблюдалась у 28 (40,0%) новорожденных детей первой группы и 20 (32,0%) новорожденных детей второй группы. Анемия средней тяжести отмечалась у 16 (22,8%) детей первой и 14 (28,0%) детей второй группы с ВУИ. Умеренное снижение количества гемоглобина и эритроцитов обнаружилось у 10 (14,2%) с тяжёлым и 20 (40,0%) детей с очень тяжёлым течением ВУИ. У 46 (65,7%) новорожденных детей с тяжёлым течением и 38 (63,3%) новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ

наблюдалось повышение уровня лейкоцитов, при котором количество белых клеток крови достигало до $30 \times 10^9/\text{л}$. Однако, у 24 (34,2%) детей первой и 22 (36,7%) детей второй группы обнаружилась лейкопения, где уровень лейкоцитов снижался до $2,8 \times 10^9/\text{л}$. Лимфоцитоз преобладал над лимфопенией и наблюдался в 56 (80,0%) и 14 (20,0%) случаях у детей первой группы, а у детей второй группы - в 34 (56,7%) и 26 (43,3%) случаях, соответственно.

Количество тромбоцитов уменьшилось у 30 (42,8%) детей с тяжёлым течением и 42 детей (70,0%) с очень тяжёлым течением ВУИ, и по мере уменьшения количества тромбоцитов у детей отмечались геморрагические высыпания в виде петехий (54,0%) и экхимозов (48,5%) различной локализации. Несмотря на проведение профилактики геморрагической болезни новорожденных витамином К₁, у 12 (9,2%) детей с очень тяжелым течением ВУИ отмечался геморрагический синдром и это, скорее всего зависит от нарушения функции свёртывающей системы при различных видах ВУИ.

С целью подтверждения наличия антител против возбудителей TORCH в организме новорожденных детей и их матерей проводился иммуноферментный анализ крови в парных сыворотках. Результаты иммуноферментного анализа на TORCH инфекции показал разный уровень нарастания титра иммуноглобулина М и G у наблюдаемых новорожденных детей и их матерей (таблица 3.7.).

Таблица 3.7. - Соотношение титра IgG, IgM и авидность к различным возбудителям ВУИ у наблюдаемых новорождённых детей

Мать						Новорожденный				
ЦМВИ	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
IgG	10	14	36	32	36	32	25	24	15	7
абс, %	(7,7%)	(10,7%)	(27,6%)	(24,6%)	(27,6%)	(16,9%)	(15,3%)	(18,4%)	(11,5%)	(5,3%)
IgM	8	3	5	6	4	7	11	10	8	9
абс, %	(6,1%)	(2,3%)	(3,8%)	(4,6%)	(3,0%)	(5,3%)	(8,4%)	(7,6%)	(6,1%)	(6,9%)
Авидность	18	26	42	22	20	54	21	18	6	4
	(13,8%)	(20,0%)	(32,0%)	(16,9%)	(15,3%)	(41,5%)	(16,1%)	(13,8%)	(4,6%)	(3,0%)
	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	10-20%

ВГИ	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
IgG абс, %	13 (10,0%)	15 (11,0%)	26 (20,0%)	19 (14,6%)	25 (19,2%)	14 (10,7%)	16 (12,3%)	14 (26,1%)	12 (16,9%)	11 (8,4%)
IgM абс, %	4 (3,0%)	7 (5,3%)	2 (1,5%)	8 (6,1%)	14 (10,7%)	9 (6,9%)	12 (9,2%)	9 (6,9%)	16 (12,3%)	14 (10,7%)
Авидность	9 (6,9%)	15 (11,0%)	26 (20,0%)	22 (16,9%)	25 (19,2%)	16 (21,0%)	20 (26,1%)	14 (18,4%)	4 (3,0%)	6 (4,6%)
	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	10-20%
ВХИ	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
IgG абс, %	14 (10,7%)	10 (7,6%)	12 (9,2%)	18 (13,8%)	30 (23,0%)	5 (3,8%)	17 (13,0%)	12 (17,0%)	14 (10,7%)	6 (20,0%)
IgM абс, %	2 (1,5%)	5 (3,8%)	9 (6,9%)	7 (5,3%)	8 (6,1%)	4 (3,0%)	1 (0,7%)	9 (6,9%)	5 (3,8%)	8 (6,1%)
Авидность	8 (6,1%)	12 (9,2%)	16 (12,3%)	28 (21,5%)	22 (16,9%)	19 (20,0%)	14 (23,0%)	15 (19,2%)	2 (1,5%)	4 (3,0%)
	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	10-20%
ВТИ	1:100	1:125	1:150	1:175	1:200	1:100	1:125	1:150	1:175	1:200
IgG абс, %	5 (3,8%)	17 (13,0%)	20 (15,3%)	4 (3,0%)	13 (10,0%)	3 (2,3%)	15 (11,5%)	13 (10,0%)	10 (14,6%)	9 (6,9%)
IgM абс, %	4 (3,0%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	7 (5,3%)	3 (2,3%)	4 (3,0%)	7 (5,3%)	5 (3,8%)	2 (1,5%)
Авидность	2 (1,5%)	5 (3,8%)	9 (6,9%)	29 (22,3%)	20 (15,3%)	34 (33,8%)	9 (8,4%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%

Опираясь на это, учитывались результаты ИФА анализа, при котором в сыворотке крови наблюдаемых новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ и их матерей обнаружались различные диагностически значимые титры антител против вирусных и бактериальных инфекций.

Диагностически значимые титры антител к ЦМВИ были обнаружены у 103 (79,2%) новорожденных, и при этом у 93 (80,0%) из этих детей авидность составляла менее 40%, что указывает на внутриутробное заражение плода и новорожденных в различные периоды беременности. Статистически значимые титры антител к возбудителям HSV обнаружались в 60 (46,1%) случаях, и при

этом у 50 (83,3%) наблюдаемых первой и второй группы были обнаружены низкоавидные титры (до 40%) антител к этому возбудителю. У 54 (41,5%) наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ обнаружили положительные и диагностически значимые титры антител к возбудителям ВХИ.

Из общего количества наблюдаемых детей с ВХИ, у 48 (88,8%) новорожденных детей обнаружили низкоавидные показатели антител (10-40%) к ВХИ, что свидетельствует о внутриутробном заражении этих детей. Положительные титры антител к ВТИ обнаружили у 50 (38,4%) новорожденных детей с ВУИ, и при этом у 45 (90,0%) новорожденных детей авидность составляла до 40%. Особый интерес вызвала сочетанная форма ВУИ у наблюдаемых новорожденных детей, в 52 случаях (40,0%) отмечалось CMVI+HSV, в 45 (34,6%) случаях HSV+CChI, в 30 (23,0%) случаях CMVI+CChI, в 22 (16,9%) случаях HSV+CTI и в 19 (14,6%) случаях CMVI+CTI.

У 112 (86,1%) детей с тяжёлым и очень тяжёлым течениями ВУИ отмечалось осложненное течение настоящего заболевания (рисунок 3.7.).

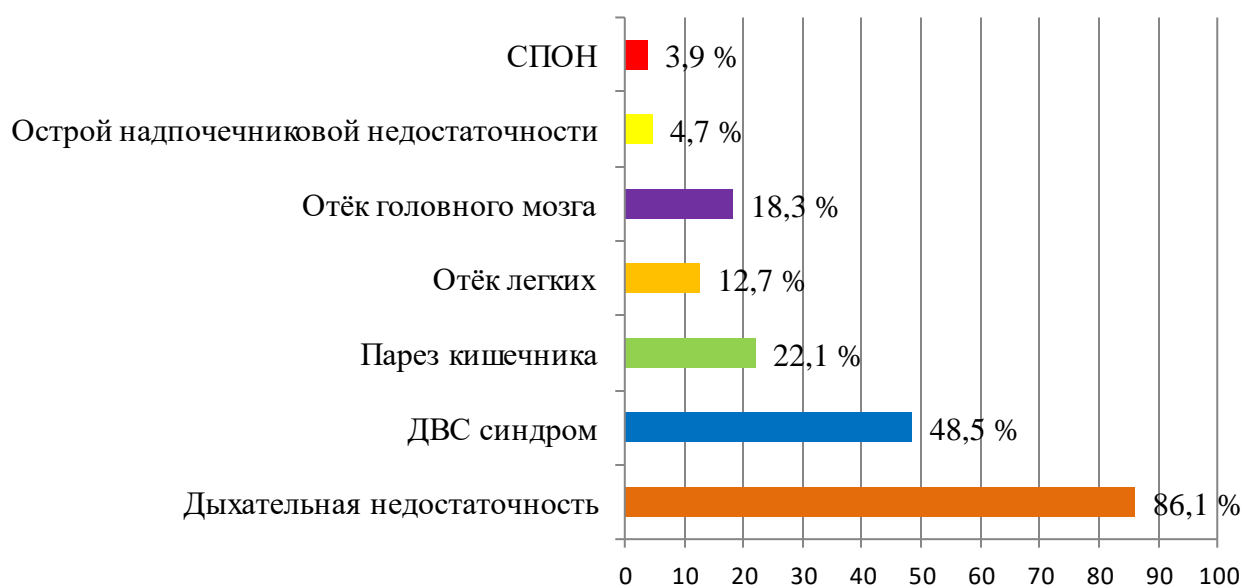


Рисунок 3.7. - Частота развития осложненных течений ВУИ у новорожденных детей

Наиболее часто встречающимися осложнениями ВУИ (рисунок 3.7.) у данных новорожденных детей были: дыхательная недостаточность различной степени тяжести (86,1%), синдром диссеминированного внутрисосудистого

свертывания крови (ДВС-синдром) (48,5%), парез кишечника (22,1%), отёк лёгких (12,7%), отёк головного мозга (18,3%), синдром острой надпочечниковой недостаточности (4,7%) и СПОН (3,9%).

Из общего количества больных новорожденных детей, в процессе нахождения в стационаре умерли 5 (3,8%) из поздних недоношенных и 3 (2,3%) доношенных детей с очень тяжелым течением ВУИ, которые по шкале NEOMOD получили 9-11 баллов. Смерть этих детей констатирована на фоне СПОН (71,4%), отёка головного мозга (13,9%), отёка лёгких (12,8%) и острой надпочечниковой недостаточности (2,1%).

3.3. Нарушение кислородтранспортной функции организма, газового гомеостаза и КОС крови у новорожденных детей при ВУИ

Многочисленными авторами доказано, что гипоксия является основным фактором, способствующим гибели клеток живого организма. По мнению ряда авторов, гипоксия при ВУИ имеет более затяжной характер, однако независимо от своего вида (гипоксическая, циркуляторная или гемическая) в конечном итоге она переходит в тканевую гипоксию, при которой развивается системное нарушение транспорта O_2 и элиминация CO_2 .

Всем больным новорожденным детям с тяжелым и очень тяжёлым течением ВУИ, при поступлении в отделение патологии новорожденных, проводилась неинвазивная оценка кислородного статуса и насыщенность крови кислородом с помощью метода контактной пульсоксиметрии на аппарате от фирмы Dragger.

Данный метод исследования позволил подтвердить значимое снижение сатурации кислорода у детей с тяжёлым течением ВУИ ($89,7 \pm 0,01\%$). Согласно результатам, отражающимся в рисунке 3.8. наиболее глубокое снижение показателей транскутанной рефракционной пульсоксиметрии определили у новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ ($87,2 \pm 0,6\%$), чьи данные имели заметную разницу по сравнению с результатами измерения насыщения крови кислородом у наблюдаемых новорожденных детей первой ($89,7 \pm 0,6\%$) и контрольной ($93,6 \pm 0,3\%$) группы ($p < 0,001$).

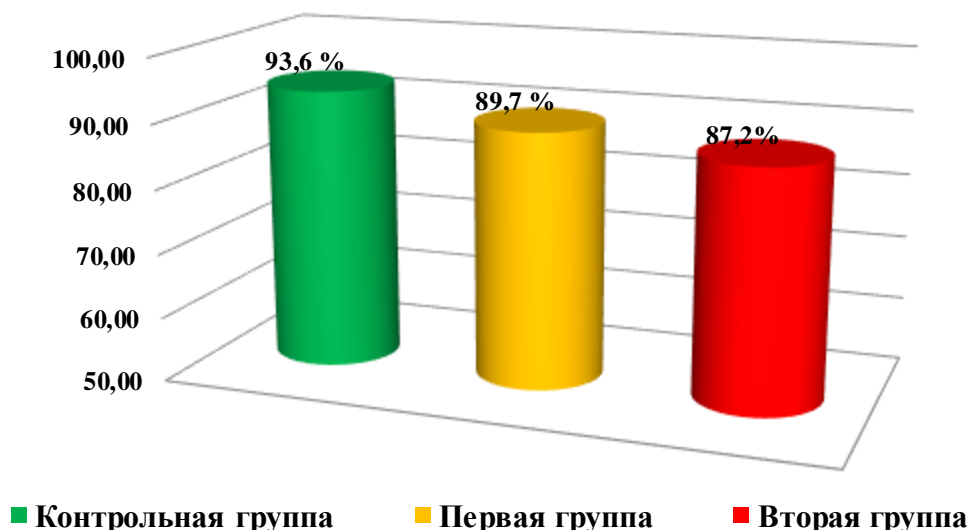


Рисунок 3.8. - Изменение сатурации кислорода у новорожденных детей на фоне ВУИ

С целью определения состояния газового гомеостаза и кислотно-основного равновесия у 100 больных новорожденных проводилось исследование газов крови и КОС. В ходе проведенного исследования новорожденным детям с ВУИ определяли кислотно-щелочной баланс крови (рН и ВЕ), парциальное напряжение углекислого газа (рСО₂) и кислорода (рО₂), и пропорции оснований в артериализированной капиллярной крови.

Для уточнения изменений в газовом составе крови новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ проанализировали уровень рО₂ и рСО₂, где наблюдали достоверный сдвиг параметров кислорода и углекислого газа (рисунок 3.9.)

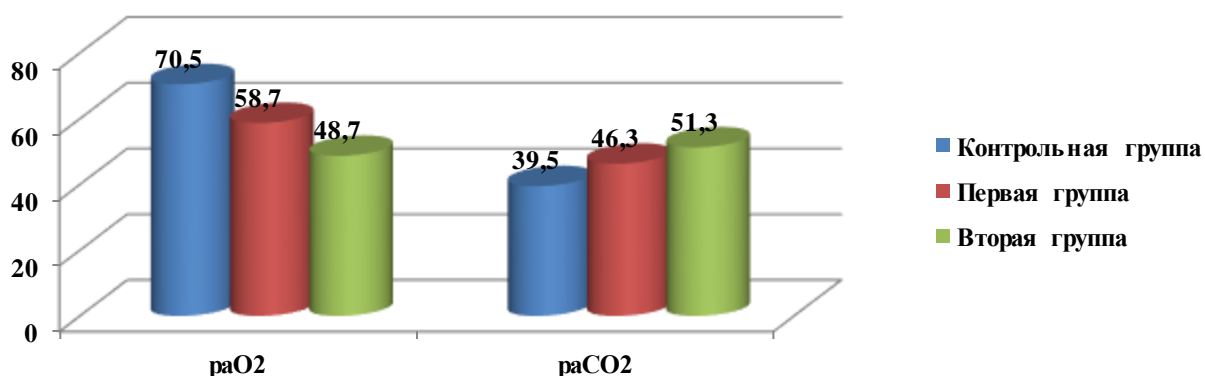


Рисунок 3.9. - Изменение уровня газов артериализированной крови у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Интерпретация лабораторных показателей газов крови и КОС у всех наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ имели разнонаправленные статистически значимые и достоверные сдвиги, которые были сопоставимы с клиническими проявлениями. Определено значимое снижение парциального давления кислорода ($58,7 \pm 2,4$ мм. рт. ст.) в крови у новорожденных детей первой группы по сравнению с аналогичными показателями у детей контрольной группы ($70,5 \pm 1,4$ мм. рт. ст.). В то же время, парциальное давление углекислого газа крови у детей первой группы ($46,3 \pm 2,4$ мм. рт. ст.) было относительно выше по сравнению с этим же показателем детей контрольной ($39,5 \pm 1,4$ мм.рт.ст.) группы (таблица 3.8.).

Таблица 3.8. - Показатели газового гомеостаза у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течениями ВУИ

Показатель	Контрольная группа (n =40)	Первая группа (n =70)	Вторая группа (n =60)	p (df =2)
pO ₂	70,5±1,4	58,7±2,4 p ₁ <0,001	48,7±2,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
pCO ₂	39,5±1,4	46,3±2,4 p ₁ <0,001	51,3±2,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
SatO ₂	93,6±0,3	89,7±0,6 p ₁ <0,001	87,2±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – статистическая значимость различий между первой и второй группами (post-hoc анализ по критерию Данна).

У детей с очень тяжёлым течением ВУИ наблюдалось существенное снижение показателя парциального давления кислорода ($48,7 \pm 2,3$ мм. рт. ст.), по сравнению с аналогичным показателем у новорожденных детей первой группы ($58,7 \pm 2,4$ мм. рт. ст.) и относительно здоровых детей ($70,5 \pm 1,4$ мм. рт. ст.). Помимо этого, у наблюдаемых новорожденных детей второй группы, с очень тяжёлым течением ВУИ, отмечалось статистически значимые ($p_2 < 0,001$) показатели ($51,3 \pm 2,3$ мм. рт. ст.) при сопоставлении с показателями pCO₂ у

больных детей первой группы с ВУИ ($46,3 \pm 2,4$ мм. рт. ст.) и здоровых детей контрольной группы ($39,5 \pm 1,4$ мм. рт. ст.).

В целях определения уровня недоокисленных продуктов обмена и изучения состояния КОС оценивали среднее значение показателя рН крови. Исходя из данных таблицы 3.9. показатели рН у новорожденных детей первой группы находились в пределах референтного значения.

При этом показатели рН у этих групп ($7,29 \pm 0,03$) детей имели значимое отличие по сопоставлению с этим индикатором у новорожденных детей контрольной группы ($7,40 \pm 0,02$). Наиболее статистически значимые параметры рН наблюдались у новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ, где данный показатель существенно отличался ($7,22 \pm 0,02$) от аналогичного показателя у новорожденных первой ($7,29 \pm 0,03$) и контрольной группы ($7,40 \pm 0,02$).

Таблица 3.9. - Показатели метаболической части КОС у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Показатель	Контрольная группа (n =40)	Первая группа (n =70)	Вторая группа (n =50)	p (df =2)
рН	$7,40 \pm 0,02$	$7,29 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$7,22 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$
HCO_3^-	$23,5 \pm 0,9$	$21,3 \pm 1,2$ $p_1 < 0,001$	$20,5 \pm 1,0$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p1 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p2 – статистическая значимость различий между первой и второй группами (post-hoc анализ по критерию Данна).

Наряду с газовыми показателями и параметрами рН констатировалось изменение в гидрокарбонатной части КОС, индикатором которой является HCO_3^- . Гомеостатические изменения в гидрокарбонатном составе КОС крови у новорожденных детей первой группы свидетельствовали об умеренном снижении HCO_3^- ($21,3 \pm 1,2$) по сравнению с этим же показателями детей

контрольной группы ($23,5 \pm 0,9$). Наиболее значительное снижение содержания HCO_3^- ($20,5 \pm 1,0$) обнаружилось у детей с очень тяжёлым течением ВУИ. Данный показатель у новорожденных детей этой группы существенно отличался от показателя больных детей первой группы с ВУИ ($21,3 \pm 1,2$) и здоровых новорожденных детей ($23,5 \pm 1,0$). Эти изменения, по-видимому, были связаны с повышением уровня недоокисленных продуктов, гипоксией мозговых структур, гиперпродукцией цитокинов, эндогенной интоксикацией организма, нарушением диффузно - перфузионных механизмов в легких, нарушением реологии крови, централизацией кровообращения и гипоперфузией тканей.

Можно констатировать, что в результате проведенного нами исследования газов крови и кислотно-основного показателя крови у новорожденных детей с тяжелым течением ВУИ наблюдались заметная гипоксемия, умеренная гиперкапния и незначительное уменьшение HCO_3^- , которые указывают на нарушение газообменной функции легких с развитием компенсаторного респираторно-метаболического ацидоза у детей данной группы.

Данный процесс у новорожденных больных детей с очень тяжелым течением ВУИ усугублялся по мере нарастания синдрома дыхательных расстройств, дизурических проявлений, выраженности желтушного синдрома, нарушения микроциркуляции и выраженности синдрома гипервентиляции. При этом отмечались наиболее глубокие изменения показателей газов (существенная гипоксемия, гиперкапния и уменьшение HCO_3^-), в виде респираторно-метаболического ацидоза субкомпенсаторного характера, что свидетельствовало о значительном нарушении вентиляционной функции легких, неадекватностью почечной регуляции КОС, беспорядочностью диффузно-перфузионных процессов и тканевой гипоксии, незаконченностью реакции в митохондриях и дискоординация клеточного метаболизма, газового и кислотно-основного гомеостаза в целом.

3.4. Особенности изменения микроэлементного гомеостаза сыворотки крови у новорожденных детей при ВУИ

Установлена роль микроэлементов в процессе дизадаптации организма новорожденных детей на фоне внешних воздействий, в том числе инфекционных патологий. С учётом этого нами было проведено исследование концентрации некоторых макроэлементов в сыворотке крови новорожденных детей с ВУИ. Доказана изменчивость функций ионных насосов против гипоксии, при которых отмечается вхождение и выхождение ионов калия, кальция и натрия в клетках и обратно.

Наше исследование по изучению макроэлементного гомеостаза сыворотки крови у детей с тяжёлым течением ВУИ выявило незначительное увеличение концентрации ионов Na^+ ($148,7 \pm 0,4$ ммоль/л) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($142,6 \pm 0,5$ ммоль/л), и даже у некоторых детей с ВУИ данный показатель находился в пределах референсных значений (таблица 3.10.).

Таблица 3.10. - Изменчивость гомеостаза калия и натрия на фоне ВУИ у новорожденных детей

Показатель		Контрольная группа (n=40)	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=50)
Na^+ ммоль/л	$M \pm m$	$142,6 \pm 0,5$	$148,7 \pm 0,4$	$154,7 \pm 0,5$
	Me (Q_1 - Q_3)	143,1 (141,9-144,3)	149,1 (146,2-151,7)	154,2 (152,3-156,2)
	p	$p_{к-p_1} < 0,001, p_{к-p_2} < 0,001, p_1-p_2 < 0,001$		
K^+ ммоль/л	$M \pm m$	$4,9 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,03$	$2,4 \pm 0,04$
	Me (Q_1 - Q_3)	4,8 (4,1-5,7)	2,6 (2,5-2,9)	2,4 (2,2-2,6)
	p	$p_{к-p_1} < 0,001, p_{к-p_2} < 0,001, p_1-p_2 < 0,001$		

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Однако, в противоположность с увеличением концентрации Na^+ в сыворотке крови, у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ отмечалось значительное снижение содержания ионов K^+ ($2,7 \pm 0,03$ ммоль/л) по сравнению

с этим же показателем относительно здоровых новорождённых детей ($4,9 \pm 0,19$ ммоль/л). Аналогичное исследование, проведенное у детей второй группы, с очень тяжёлым течением ВУИ определило существенное и статистически значимое повышение концентраций ионов Na^+ в сыворотке крови ($154,7 \pm 0,5$ ммоль/л) у этих групп детей, что отражает нарушение клеточного покоя в организме новорожденных детей с тяжелым течением ВУИ вследствие прогрессирования клинических синдромов инфекции. При этом наиболее глубокие изменения концентрации ионов калия наблюдались в сыворотке крови новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ, где отмечалось заметное снижение концентрации ионов K^+ в этой группе новорожденных детей ($2,4 \pm 0,04$ ммоль/л) по сравнению с аналогичными показателями у детей первой ($2,7 \pm 0,03$ ммоль/л) и контрольной группы ($4,9 \pm 0,1$ ммоль/л).

Базируясь на нарушении калиево-натриевого баланса, свидетельствующего о нарушенной функции ферментной активности клеточной мембраны (Na^+ -аза, K^+ -аза) и клинико-лабораторные проявления газовой-метаболического ацидоза, нами было проведено исследование концентрации Ca^{+2} и P^{-} у новорожденных детей первой и второй группы с ВУИ. У новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ показатели вышеуказанных ионов составляли $1,81 \pm 0,02$ ммоль/л и $0,76 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно. Показатели этих ионов в сыворотке крови детей с ВУИ имели тенденцию к снижению по сравнению с этими же показателями у новорожденных детей контрольной группы ($2,13 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,01 \pm 0,081$, соответственно).

Наиболее существенные изменения показателей ионов кальция и неорганического фосфора наблюдались у новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ, показатели которых были значительно ниже ($1,68 \pm 0,02$ ммоль/л и $0,70 \pm 0,01$, соответственно) по сопоставлению с аналогичными данными у новорожденных первой группы ($1,82 \pm 0,02$ ммоль/л и $0,76 \pm 0,02$, соответственно) и детей контрольной ($2,13 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,02 \pm 0,01$ соответственно) группы (таблица 3.11.).

Таблица 3.11. - Изменение гомеостаза кальция и фосфора у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Показатель		Контрольная группа (n=40)	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=50)
Ca ⁺ ммоль/л	M±m	2,13±0,02	1,82±0,02	1,68±0,02
	Me (Q ₁ -Q ₃)	2,18 (1,99-2,24)	1,82 (1,73-1,93)	1,69 (1,60-1,80)
	p	p _{к-р1} <0,001, p _{к-р2} <0,001, p _{1-р2} <0,001		
P ⁻ ммоль/л	M±m	1,02±0,01	0,76±0,02	0,70±0,01
	Me (Q ₁ -Q ₃)	1,02 (0,94-1,09)	0,78 (0,64-0,91)	0,72 (0,62-0,78)
	p	p _{к-р1} <0,001, p _{к-р2} <0,001, p _{1-р2} <0,05		

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

У 3 (6,0%) доношенных и 6 (12,0%) недоношенных новорожденных второй группы, поступивших из других больниц в позднем неонатальном периоде (14-18 сутки после рождения) имело место высоко достоверное снижение концентрации ионов Ca⁺ (менее 1,5 ммоль/л) и P⁻ (менее 0,5 ммоль/л) в сыворотке крови, что, скорее всего, зависело не только от выраженности клинических проявлений ВУИ, но и от факта рождения в состоянии асфиксии, наличия судорожного синдрома, неадекватного назначения парентерального и энтерального питания, а также наряду с этими явлениями постгипоксической перинатальной энцефалопатии у новорождённых детей с ВУИ в раннем неонатальном периоде. Кроме этих факторов, отмечалось, что у этих детей во время пребывания в отделениях неонатальной реанимации были назначены противосудорожные препараты, включая фенобарбитал и раствор гамма-оксимасляной кислоты (оксибутират натрия).

Все вышеперечисленные факторы и использование медикаментозных препаратов способствующих выведению кальция из организма и нарастанию концентрации натрия, усугубляют нарушение электролитного гомеостаза в клетках и в сыворотке крови. Разнонаправленные сдвиги макроэлементов клеточной мембраны демонстрируют, что при острой и выраженной манифестации ВУИ в организме новорождённых на клеточном уровне

нарушался обмен веществ, и в тоже время отмечался ряд отклонений в обмене электролитов.

Следует отметить, что ионные показатели, как составляющая часть гомеостаза организма в целом и основные регуляторы гармоничного функционирования клеточной оболочки, на фоне клинических синдромов ВУИ и нарушений газОВО-метаболического обмена, претерпевали существенные изменения, и являлись следствием синдрома эндогенной интоксикации, повышенной перспирации, гипервентиляции, диффузно-перфузионных нарушений и смешанного (респираторно-метаболического) ацидоза.

При очень тяжёлом течении ВУИ, сопровождающихся тяжёлой дыхательной недостаточностью, выраженной гипервентиляцией, колитическим и гипертермическим синдромами, выявляли более глубокие проявления гипокалиемии, гипокальциемии, гипофосфатемии с усугублением гипернатриемией. Перечисленные клинические проявления и сдвиги в ионном составе сыворотки крови являются подтверждением развития дисбаланса составляющих частей гомеостаза, на фоне которых развивался дисбаланс в водно-электролитном обмене, следовательно, и в электролитном составе гомеостаза организма новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ.

3.5. Нарушения обмена циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) на фоне внутриутробной инфекции

С целью выяснения роли циклического АМФ и ГМФ в патогенезе клинических синдромов ВУИ и возможного использования их показателей в диагностике и оценке эффективности лечения определили уровни названных циклических нуклеотидов в составе сыворотки крови у 80 новорожденных детей с ВУИ с помощью метода иммуноферментного анализа. Тем не менее, особое внимание привлекала не только динамика содержания цАМФ и цГМФ в сыворотке крови, но и их соотношение, так как большинство клеточных реакций осуществляются при участии сочетанного действия этих клеточных мессенджеров.

В результате исследования отмечено, что содержание цАМФ и цГМФ в сыворотке крови новорожденных детей с тяжёлым течением и очень тяжёлым течением ВУИ и детей контрольной группы были статистически значимые различия. Установлено, что у здоровых новорождённых детей (контрольной группы) уровень цАМФ составлял $12,9 \pm 0,4$ нмоль/л, концентрация цГМФ равнялась $4,5 \pm 0,1$ нмоль/л, и соотношение цАМФ/цГМФ у этой группы детей было равно 2,84 единиц. В то же время, у больных новорожденных детей, с тяжёлым течением ВУИ, концентрация цАМФ в сыворотке крови снижалась на 1,6 раза, и данный показатель составил $8,0 \pm 0,2$ нмоль/л (таблица 3.12.).

Таблица 3.12. - Динамика циклических нуклеотидов в сыворотки крови у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Показатель		Контрольная группа (n=20)	Первая группа (n=40)	Вторая группа (n=40)
цАМФ, нмоль/л	M±m	12,9±0,4	8,0±0,2	5,16±0,01
	Me (Q ₁ -Q ₃)	12,5 (12,0-14,7)	8,2 (7,1-9,1)	5,14 (5,11-5,18)
	p	$p_{к-p_1} < 0,001, p_{к-p_2} < 0,001, p_1-p_2 < 0,001$		
цГМФ, нмоль/л	M±m	4,5±0,1	6,5±0,1	10,4±0,03
	Me (Q ₁ -Q ₃)	4,6 (4,0-4,9)	6,5 (6,2-6,9)	10,3 (10,2-10,4)
	p	$p_{к-p_1} < 0,001, p_{к-p_2} < 0,001, p_1-p_2 < 0,001$		
цАМФ/цГМФ	M±m	2,9±0,2	1,3±0,04	0,49±0,01
	Me (Q ₁ -Q ₃)	2,8 (2,4-3,5)	1,3 (1,1-1,4)	0,50 (0,49-0,50)
	p	$p_{к-p_1} < 0,001, p_{к-p_2} < 0,001, p_1-p_2 < 0,001$		

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

При изучении анализа результатов концентрации цГМФ в сыворотке крови новорожденных детей первой группы было увеличение вторичного клеточного мессенджера на 1,4 раза. Данный показатель у детей первой группы составил $6,5 \pm 0,1$ нмоль/л. Наряду с этими у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ наблюдалось заметное снижение соотношения

цАМФ/цГМФ, разница между ними составила 1,23 и данный показатель существенно отличается от показателей у детей контрольной группы.

Наиболее значимые изменения показателей циклических нуклеотидов отмечались у детей с очень тяжёлым течением ВУИ. Уровень цАМФ в сыворотке крови исследуемых детей второй группы значительно снижался ($5,16 \pm 0,01$ нмоль/л). Разница этого показателя между группами детей с тяжёлым и очень тяжёлым течениями ВУИ статистически оказалась высоко достоверной ($p < 0,001$).

При исследовании содержания цГМФ установлено, что концентрация данного клеточного мессенджера в сыворотке крови детей с тяжёлым течением ВУИ была существенно выше ($6,5 \pm 0,1$ нмоль/л) по сравнению с детьми контрольной группы и первой группы. У детей с очень тяжёлым течением ВУИ этот показатель был значительно выше ($10,4 \pm 0,03$) аналогичного показателя здоровых новорожденных детей. Среднее значение цГМФ в сыворотке крови данной группы было заметно больше этого показателя больных детей с ВУИ ($p < 0,001$).

Также имело место изменение в соотношении цАМФ/цГМФ в сыворотке крови у обследуемых больных новорожденных детей с ВУИ. Так, у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ средние показатели цАМФ/цГМФ ($1,3 \pm 0,04$) были заметно ниже по сравнению с группой здоровых новорожденных детей ($2,9 \pm 0,04$). У новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ средние показатели соотношения цАМФ/цГМФ в сыворотке крови оказались значительно ниже по сравнению с этими показателями как здоровых, так же больных детей с тяжёлым течением внутриутробного инфекционного процесса ($0,49 \pm 0,01$; $1,3 \pm 0,04$; $2,9 \pm 0,02$, соответственно).

Итак, следует отметить, что соотношение показателей цАМФ/цГМФ в сыворотке крови новорожденных детей с ВУИ существенно изменилось, что является доказательством нарушенной функции вторичных клеточных мессенджеров в процессе внутриутробного инфекционного процесса у детей.

Таким образом, на фоне тяжёлого течения ВУИ в организме новорожденных детей уменьшалось количество цАМФ, которое сопровождалось увеличением уровня цГМФ в сыворотке крови, что свидетельствовало о наличии дискоординации гормональных нарушений и дисбаланса внутриклеточных протеиновых субстратов, в результате нарушенного клеточного и сывороточного гомеостаза при ВУИ.

3.6. Оксидативно-антиоксидантный статус организма новорожденных детей с тяжелым и очень тяжёлым течением внутриутробной инфекции

Собственные исследования по определению показателей промежуточного продукта ПОЛ – МДА, ферментных и неферментных антиоксидантных веществ сыворотки крови (СОД, СК, АК) у 80 новорожденных детей с ВУИ подтверждали тот факт, что на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний отмечается интенсификация ПОЛ и истощение запасных механизмов АОЗ.

Анализ результатов МДА новорожденных детей первой группы с тяжёлым течением ВУИ отражал относительно высокий показатель МДА ($0,84 \pm 0,02$ ммоль/л), по сравнению с детьми контрольной группы ($0,63 \pm 0,01$ ммоль/л) и превышал на 13,7% показатели новорожденных детей контрольной группы, которые находились в пределах референтного значения.

Исходя из таблицы 3.13., наиболее достоверное и статистически значимое изменение уровня МДА отмечалось у новорожденных детей второй группы с очень тяжёлым течением ВУИ и существенно отличался от аналогичных показателей детей первой группы и детей контрольной группы. Этот показатель у детей с очень тяжёлым течением ВУИ составлял $0,97 \pm 0,01$ ммоль/л, что превышает на 1,14 раз показатель у детей с тяжёлым течением ($0,84 \pm 0,02$ ммоль/л) ВУИ и на 1,54 раз при сопоставлении с данными показателями детей контрольной группы ($0,63 \pm 0,01$ ммоль/л).

Вышеперечисленные изменения подтверждают агрессивность оксидативного стресса и расстройство клеточного метаболизма, развившегося на фоне затяжной клеточной гипоксии. Хотя, интенсивность образования свободных радикалов наблюдалась в обеих группах детей с ВУИ, необходимо

подчеркнуть наиболее выраженное ускорение процессов липидной пероксидации, отмеченной у недоношенных новорожденных с очень тяжёлым течением ВУИ (таблица 3.13.).

Таблица 3.13. - Степень пероксидации липидов у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Группа	Показатель МДА	
	М±m	Me (Q1-Q3)
Контрольная группа (n=40)	0,63±0,01 ммоль/л	0,62 (0,61-0,66)
Первая группа (n=40)	0,84±0,02 ммоль/л	0,86 (0,77-0,93)
Вторая группа (n=40)	0,97±0,01 ммоль/л	0,97 (0,93-0,99)
р	р _{к-р1} <0,001, р _{к-р2} <0,001, р _{1-р2} <0,01	

Примечание: р – уровень статистической значимости различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

С большой вероятностью данная ситуация обусловлена ограничением адаптационных ресурсов организма недоношенных детей и быстрому истощению компенсаторных механизмов организма на фоне гипоксических явлений и клинических синдромов ВУИ. Изменение показателей МДА в сыворотке крови новорожденных с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ повышает его диагностическую и прогностическую ценность при различных вариантах ВУИ.

Учитывая немаловажную роль антиоксидантных веществ и их активности в процессе ликвидации клеточной энергетической недостаточности, проводилось определение активности АОС. Установили, что увеличение концентрации промежуточных продуктов ПОЛ сочеталось с истощением антиокислительной защиты организма новорожденных детей, которые проявились изменением количества ферментных и неферментных компонентов АОЗ в сыворотке крови новорожденных с ВУИ. В нижеуказанной таблице представлены различные сдвиги антиоксидантных показателей у обследованного контингента детей. Как видно из таблицы 3.14. при исследовании ферментных (СОД) показателей АОЗ у доношенных и

недоношенных новорожденных детей с тяжелым течением ВУИ отмечалось некоторое снижение уровня СОД ($9,3 \pm 0,4$ усл./ед.мл) по сравнению с этим же показателем у детей контрольной группы ($16,0 \pm 0,1$ усл/ед.мл).

Таблица 3.14. - Показатели истощенности ресурсов антиоксидательной системы организма новорожденных детей на фоне ВУИ

Показатель		Контрольная группа (n=40)	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=50)
СОД (усл. ед. мл)	M±m	16,0±0,1	9,3±0,4	6,1±0,04
	Me (Q ₁ -Q ₃)	16,2 (15,5-16,6)	9,4 (7,5-10,9)	6,2 (6,1-6,2)
	p	p _{к-р1} <0,001, p _{к-р2} <0,001, p _{1-р2} <0,001		
Аскорбиновая кислота (мкмоль/мл)	M±m	58,8±0,6	25,1±0,5	17,1±0,1
	Me (Q ₁ -Q ₃)	58,6 (56,3-59,3)	25,6 (23,3-27,4)	17,2 (17,1-17,4)
	p	p _{к-р1} <0,001, p _{к-р2} <0,001, p _{1-р2} <0,001		
Сиаловая кислота (мкмоль/мл)	M±m	1,9±0,1	3,1±0,1	3,5±0,01
	Me (Q ₁ -Q ₃)	1,7 (1,5-2,4)	3,3 (2,8-3,5)	3,5 (3,4-3,6)
	p	p _{к-р1} <0,001, p _{к-р2} <0,001, p _{1-р2} <0,001		

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ показателей СОД у доношенных новорожденных с очень тяжелым течением ВУИ показал значительное снижение уровня данного фермента у детей этой группы ($6,1 \pm 0,04$ усл./ед.мл). Наиболее статистически достоверное отклонение от нормальных значений данного фермента отмечалось у доношенных и недоношенных новорожденных детей с ВУИ, которые родились в состоянии перинатальной асфиксии и получили респираторную поддержку в раннем неонатальном периоде.

Наряду с ферментативными антиоксидантными веществами, в живом организме существует ряд неферментных антиоксидантных субстратов, которые активно участвуют в процессе деактивации АФК и интенсивно работают в пользу антиоксидантной системы организма. На фоне оксидативного стресса и гипоксических явлений в организме, развившихся в результате патологических состояний, которые происходят с образованием

АКФ, отмечается неустойчивость содержания субстратов неферментного происхождения в сыворотке крови, таких как аскорбиновая кислота и сиаловые кислоты.

В таблице 3.14. отражены результаты определения уровня АК в сыворотке крови новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ. Определили, что показатели АК в сыворотке крови у новорождённых детей первой группы детей снизились ($25,1 \pm 0,5$ ммоль/л) по сравнению с данными показателями у детей контрольной группы ($58,8 \pm 0,6$ ммоль/л). Следует отметить, что более значимые изменения данного антиоксиданта отмечались у поздних недоношенных новорождённых с тяжёлым течением ВУИ. При анализе данных по АК у детей второй группы, статистически значимые отклонения в лабораторных показателях наблюдались у детей с очень тяжёлым течением ВУИ. Показатели АК у наблюдаемых новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ сильно отличались ($17,1 \pm 0,1$ ммоль/л) от аналогичного показателя сыворотки крови у детей первой ($25,1 \pm 0,5$ ммоль/л) и контрольной группы ($58,8 \pm 0,6$ ммоль/л).

С целью определения диагностической ценности сиаловой кислоты у новорожденных детей при ВУИ в постнатальном периоде нами было проведено изучение степени изменения сиалосодержащих веществ (сиаловая кислота) в сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных детей с ВУИ. Наше лабораторное исследование установило вариативность показателей названного вещества в сыворотке крови у детей первой группы ($3,1 \pm 0,1$), так как показатели сиаловых кислот у обследуемой группы детей имели тенденцию к повышению в сравнении с данными у новорожденных детей контрольной группы ($1,9 \pm 0,1$). При этом, показатели сиаловых кислот у доношенных и недоношенных детей с очень тяжёлым течением ВУИ, были значительно выше ($3,5 \pm 0,01$) по сравнению с аналогичными показателями детей контрольной группы ($1,9 \pm 0,1$) и первой группы новорожденных с ВУИ ($3,1 \pm 0,1$).

Также проводился корреляционный анализ между показателями ПОЛ, АОЗ и ЦН, при котором обнаружили статистически значимые индексы

корреляции. Статистически достоверная отрицательная связь наблюдалась между показателями МДА и цАМФ ($r=-0,58$; $p=0,00000$). Такая же корреляционная взаимосвязь отмечалась между индикаторами СК и цАМФ ($r=-0,44$; $p=0,00003$) (рисунок 3.10.).

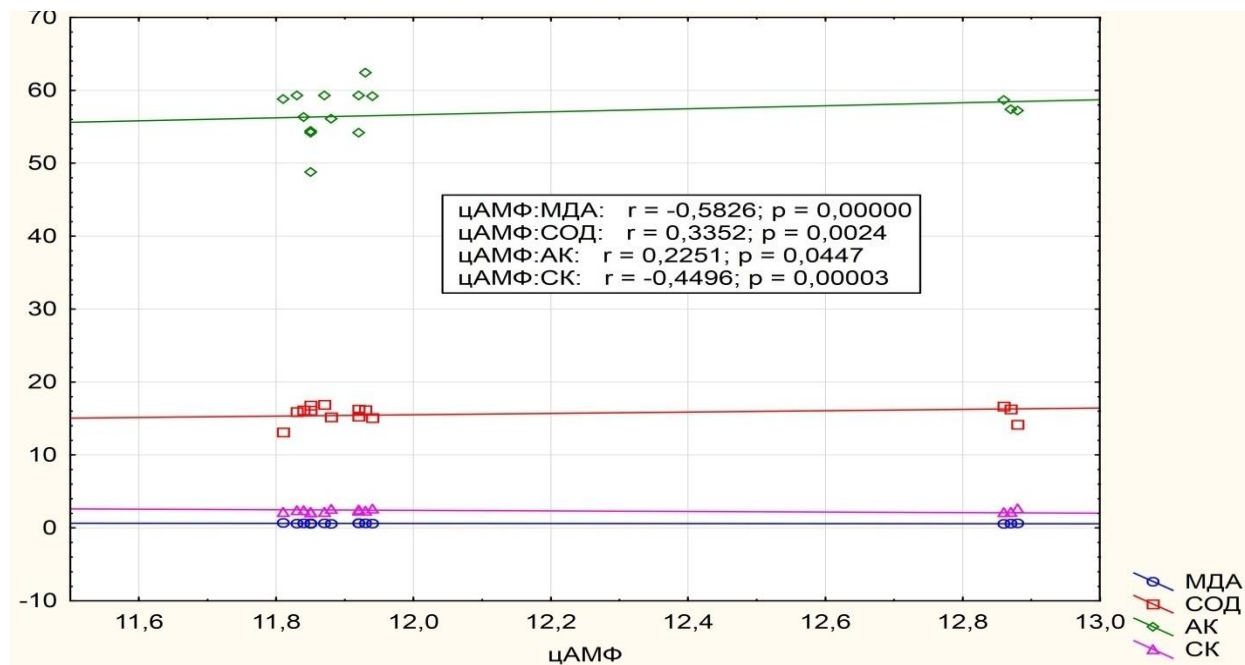


Рисунок 3.10. – Корреляционная связь между цАМФ, МДА и показателями АОЗ у новорожденных детей с ВУИ

Корреляционный анализ между показателями СОД и цАМФ считался статистически значимым, и определил умеренную положительную корреляцию ($r=0,33$; $p=0,0024$). Помимо этого, статистически достоверная положительная связь обнаружилась при сравнении показателей цАМФ и АК ($r=0,22$; $p=0,0044$).

Наиболее статистически достоверная умеренная корреляционная связь обнаружилась между показателями цГМФ, МДА ($r=0,49$; $p=0,00000$) и СК ($r=0,49$; $p=0,00000$). Корреляционный анализ между показателями цГМФ и СОД выявил статистически достоверную умеренную отрицательную корреляцию ($r=-0,32$; $p=0,0034$). Однако, корреляционный анализ, проведенный между показателями цГМФ и АК, определил слабую отрицательную связь, что явилось статистически недостоверным ($r=-0,14$; $p=0,23$) (рисунок 3.11.).

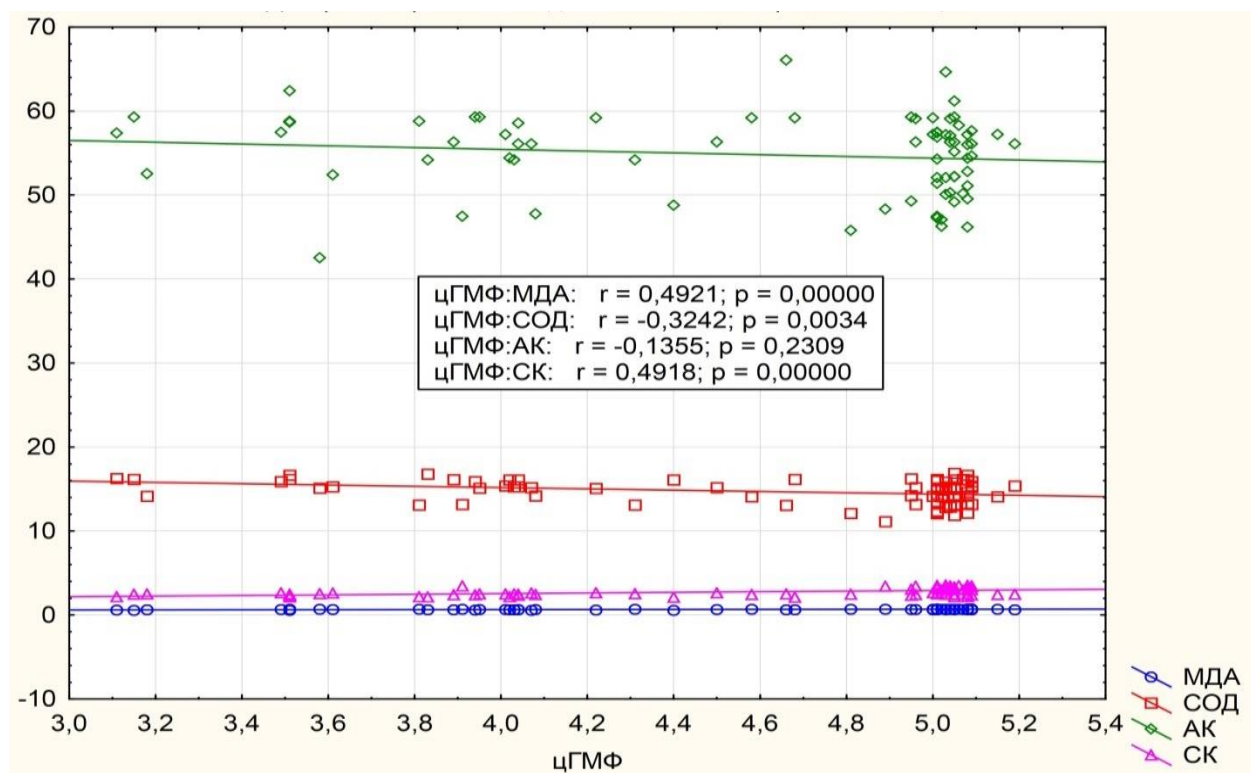


Рисунок 3.11. – Корреляционная связь между цГМФ, МДА и показателями АОЗ у новорожденных детей с ВУИ

Таким образом, проведённое нами исследование по изучению некоторых параметров ПОЛ и показателей АОЗ показало, что процесс свободнорадикальной пероксидации у наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ начинался во внутриутробном периоде развития плода, при котором организм матери агрессивно реагировал на реактивацию инфекционного процесса. Доказательством этого можно считать развитие фетоплацентарной недостаточности и раннего разрыва воспалённых околоплодных оболочек в последнем триместре беременности. Вышеуказанные ситуации повышают риск развития внутриутробной гипоксии и рождения детей в состоянии асфиксии различной степени.

В раннем неонатальном возрасте, антенатально воспалённые органы-мишени, которые не имели дополнительную и избыточную нагрузку во внутриутробном периоде (легкие, почки, печень, головной мозг) претерпевают существенную гипоксию и гипоксемию, в результате чего, развивались процессы дизадаптации в раннем неонатальном периоде, а также наряду с этим,

лабораторно отмечались разносторонние изменения показателей МДА, СОД, аскорбиновой и сиаловых кислот.

Данные изменения свидетельствовали о взаимосвязанности нарушении клеточного метаболизма, интенсификации свободнорадикального окисления в клетках, расстройстве ионного обмена в клеточных мембранах, которые клинически определились изменением функции органов и систем, пораженных в результате манифестации вирусных и бактериальных возбудителей, полученными новорожденными детьми от инфицированных матерей в течении внутриутробного развития и процессе родов. Все полученные данные подтверждают активацию процессов перекисного окисления липидов, как увеличение количества МДА и истощения антиоксидантной защиты организма, так и изменение количества ферментных (СОД) и неферментных показателей (аскорбиновая и сиаловая кислоты) в сыворотке крови.

Наше исследование, проведенное в послеродовом периоде у новорожденных с ВУИ подтвердило активацию образования свободных радикалов, как ответный механизм на смешанную гипоксию, респираторно - метоболический ацидоз, синдром цитолиза, холестаза, что приводило к процессу гипоперфузии в легких, нарушению микроциркуляторного кровообращения и синдрому дыхательных расстройств, которые считаются основными клиническими проявлениями ВУИ у новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде. Вышеуказанные изменения диктуют о необходимости проведения комплексной противовирусной, посиндромной и антиоксидантной корректирующей терапии.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ТЯЖЁЛЫМ И ОЧЕНЬ ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Бессимптомная реализация ВУИ у беременных женщин в различные периоды беременности и поздняя манифестация этих групп инфекционных заболеваний, для которых, независимо от инфекционного возбудителя характерны сходные клинические проявления, являются причинами для недостаточной диагностики и адекватного лечения ВУИ в раннем периоде новорожденности.

Независимо от того, что акушерская и экстрагенитальная патология беременных женщин не всегда приводят к реализации инфекционных заболеваний, в большинстве случаев вышеуказанные ситуации являются основной причиной развития ВУИ и осложнений у новорожденных детей. На сегодняшний день, в арсенале врачей не существует лекарственных препаратов, которые бы кардинально предотвращали реализацию инфекционного процесса, на фоне ВУИ в течении беременности и снижали бы риск инфицирования плода в утробе матери. Поскольку во время беременности, не всегда разрешается проведение антибактериальной, противопаразитарной и противовирусной терапии с учётом токсического и тератогенного действия ряда антибактериальных препаратов, у новорожденных детей в отдельных случаях развиваются тяжелые и очень тяжёлые формы ВУИ, с выраженными изменениями внутренней среды организма, требующие адекватного и долгосрочного лечения.

В национальных клинических стандартах по неонатологии Республики Таджикистан нет точных критериев диагностики ВУИ и внутриутробного инфицирования, что затрудняет раннюю диагностику вирусной патологии среди новорожденных детей. При этом препараты, предложенные в названном стандарте, являются, более эффективными при бактериальном сепсисе, чем при определенных инфекциях, вызванных вирусными возбудителями. Назначение рекомендованных препаратов в качестве этиотропного лечения не всегда

эффективно при вирусной и паразитарной ВУИ. Основываясь на данном факте и опираясь на существующие рандомизированные клинические исследования ведущих медицинских учреждений развитых стран, таких как Россия, Германия и США, в случае вирусной и бактериальной ВУИ в отделении патологии новорожденных ГУ НМЦ РТ используется схема лечения ВУИ, эффективность которой отмечена в научных работах Кудратовой С.Н., Юсуповой М.А., Давлатова С.Т. и Джумаевой Л.Ф.

Согласно мировым данным и клиническим протоколам лечения ведущих зарубежных медицинских учреждений по лечению ВУИ, в период новорожденности при клинической манифестации ВУИ и наличии яркой симптоматики в стационарных условиях применяется этиотропная (противопаразитарная и противовирусная), иммунокорректирующая, метаболическая и симптоматическая терапия.

С учётом наличия дыхательной недостаточности и микроциркуляторных расстройств, связанных с недостаточностью усвоения атмосферного кислорода, нарушением кислородтранспортной функции крови и гиперпродукции эндогенных недоокислённых веществ с увеличением кислых продуктов, все наблюдаемые нами дети находились в палате интенсивной терапии, оснащенной централизованным кислородом, кислородной палаткой, СРАР и ИВЛ.

В процессе настоящего исследования, учитывая тяжесть течения ВУИ у наблюдаемых новорожденных детей, нами была проведена респираторная поддержка с использованием СРАР, биназальных канюль и высокопоточного кислорода с помощью назальных канюль с целью коррекции гипоксического состояния. Как было отмечено, из общего количества новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ, в 12 случаях наблюдалось глубокое респираторное нарушение, требующее аппаратной поддержки дыхания, вследствие чего, дети были переведены на ИВЛ. Наблюдаемые новорожденные находились в палате интенсивной терапии, всем детям был проведен суточный мониторинг жизненно - важных функций, органов и систем.

При подозрении на паразитарную ВУИ до установления возбудителя, детям, впервые получавшим антибактериальную терапию, проводилась эмпирическая антибактериальная терапия, при которой использовался ампициллин (100 мг/кг/сут) в комплексе с аминогликозидами (гентамицин - 4 мг/кг/сут).

Наблюдаемым детям, получавшим антибактериальную терапию в условиях родильных домов, этиотропное лечение проводили с использованием цефалоспоринов первого и второго ряда, которые после установления возбудителя ВУИ были отменены и назначены противопротозойные препараты (метронидазол – 7 мг/кг/сут), макролиды (азитромицин – 10 мг/кг/сут), фторхинолоны и карбапенемы (меропенем). Положительную динамику отмечали при назначении препарата азитромицина (Сумамед) у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, вызванного *Cl. trachomatis*.

Дезинтоксикационная терапия проводилась с помощью внутривенных инфузионных растворов, назначенных по возрастным и весовым показателям. С этой целью были использованы растворы глюкозы разной концентрации, низкопроцентный раствор натрия хлорида, раствор калия хлорида и кальция глюконата. Парентеральное питание назначалось детям с некротизирующим энтероколитом, в составе которого были высокопроцентные (12,5-15%) растворы глюкозы, липофундин (20%-ая эмульсия) и комплекс аминокислот (10%-го раствора аминовена инфант). С улучшением общего состояния наблюдаемых новорожденных детей, возобновили энтеральное питание грудным молоком.

Иммунокорректирующая терапия проводилась препаратом интерферона (Виферон-1), обладающего противовирусным и иммуномодулирующим свойством. Для детей с тяжелым течением ВУИ, виферон-1 (150000 Ед) назначался согласно национальному стандарту Республики Таджикистан по неонатологии по 1 суппозитории, каждый 12 часов в течение 7-10 дней.

Новорожденным детям второй группы был назначен более продолжительный курс виферона-1, препарат был назначен по 1 суппозитории

каждый 12 часов в течение 10 дней. У детей с осложнённым течением ВУИ, с целью профилактики реактивации врождённых инфекций, курс терапии с вифероном-1 проходил по схеме: 10 дней лечения с 10-ти дневным перерывом между курсами и мог продолжаться до 6 месяцев (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. – Схема этиотропной и метаболической терапии при ВУИ у новорожденных детей

Инфекции	Этиотропная и патогенетическая терапия	Метаболическая терапия
Врождённая цитомегаловирусная инфекция	Неоцитотек Виферон-1	Аскорбиновая кислота 5% Кальция глюконат 10% Калия хлорид 4% Растворы глюкозы (5-10%) Цитофлавин
Врождённая токсоплазменная инфекция	Меропенем Цефтазидим Метронидазол Виферон-1	Аскорбиновая кислота 5% Кальция глюконат 10% (1:5) Калия хлорид 4% (1:10) Фолиевая кислота Цитофлавин
Врожденная герпетическая инфекция	Антигерпетический иммуноглобулин Ацикловир Виферон-1	Аскорбиновая кислота 5% Кальция глюконат 10% Калия хлорид 4% Витамин В ₆ Цитофлавин
Врождённая хламидийная инфекция	Метронидазол Азитромицин Цефотаксим Виферон-1	Аскорбиновая кислота 5% Кальция глюконат 10% Калия хлорид 4% Цитофлавин

В зависимости от вида возбудителя ВУИ, определенного методом ИФА, новорождённым детям с тяжёлым и очень тяжёлым течением болезни назначали иммуномодулирующие “of label” препараты, показание и эффективность применения которых оценены в рандомизированных исследованиях и предложены в клинических рекомендациях стран дальнего и ближнего зарубежья.

При определении вида возбудителя ВУИ, детям с положительными титрами иммуноглобулинов к ЦМВИ назначали препарат Неоцитотек, содержащий антицитомегаловирусный иммуноглобулин из расчёта 1 мл/кг (100 МЕ/мл) каждый 48 часов, до исчезновения клинических симптомов.

Для новорожденных детей с положительными титрами к ВПГ, был использован антигерпетический иммуноглобулин. У детей с очень тяжёлым течением диссеминированной формы ВПГ использовали ацикловир из расчёта 20 мг/кг каждый 8 часов в течение 21 дня. При кожной форме ВПГ назначали местную терапию ацикловиром.

Метаболическая терапия при ВУИ является существенной частью комплексной терапии инфекционных процессов и осложнений у новорожденных детей. Юсупова М.А. в своей научной работе по ВУИ, в качестве метаболической терапии предложила использование рибофлавина мононуклеотида (Витамин В), кокарбоксилазу, липоевую кислоту, токоферола ацетат (витамин Е), пантотенат кальция, рибоксин и фолиевую кислоту. Согласно данным её научной работы на фоне вышеуказанной комплексной терапии, отмечалось улучшение состояния больных новорожденных детей, выздоровление наступало раньше, наряду с этим отмечалось снижение количества неблагоприятных исходов у детей с ВУИ.

Однако данная схема по отношению к новорожденным не всегда считается приемлемой, в связи с полипрагмазией и многокомпонентностью, трудностью применения вышеуказанных препаратов и многократностью инвазивных методов использования названных веществ.

Как уже было отмечено, на фоне нарушенного газообмена и энергетического кризиса в организме новорожденных детей с ВУИ, срывается клеточный метаболизм и развивается оксидативный стресс, требующий своевременной метаболической корригирующей терапии. С этой целью в процессе нашего научного исследования всем наблюдаемым больным новорожденным был назначен антиоксидантные препараты с метаболическим и антигипоксическим эффектом – цитофлавин и аскорбиновая кислота.

В состав препарата «Цитофлавин» входит: янтарная кислота- 100 мг, инозин (рибоксин) - 20 мг, никотинамид – 10 мг, рибофлавина мононуклеотид – 2 мг, а также вспомогательные смеси: среднемолекулярный повидон, кальция стеарат, полимер метакриловой кислоты и этилакрилата, пропиленгликоль, краситель азорубин, краситель тропеолин-О.

«Цитофлавин» относят к клинико-фармакологической группе нейрометаболических препаратов, улучшающих мозговой и клеточной метаболизм. Этот препарат имеет антиоксидантный эффект с антигипоксической активностью. Фармакологическое действие препарата связывают с комплексным воздействием его составляющих компонентов, которые считаются натуральными метаболитами организма, со стимулирующими субстратами тканевого дыхания.

Эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса – янтарная кислота, которая под действием митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы при участии кофермента флавинадениндинуклеотида стремительно модифицируется в фумаровую кислоту, в дальнейшем превращается в другие компоненты реакции цикла трикарбоновых кислот, и на клеточном звене выполняет универсальную энергосинтезирующую функцию. Определена стимулирующая роль янтарной кислоты в процессе аэробного гликолиза и синтеза АТФ в клетках, за счет активации транспортировки электронов в митохондриях, результатом которой является улучшение тканевого дыхания [59, 68].

Роль витаминов в процессе ликвидации оксидативного стресса является существенной, поскольку они обладают способностью «захвата» свободных радикалов и считаются натуральными «ловушками» в процессе интенсификации ПОЛ и истощения АОЗ. Витаминный компонент - рибофлавин (витамин В₂), входящий состав – «Цитофлавина», выступает в качестве кофермента ФАД, участвуя в процессе клеточных реакций, приводит к активации сукцинатдегидрогеназы, под действием последней протекают ряд клеточно-биохимических реакций трансформирования янтарной кислоты.

Наряду с рибофлавином в процессе клеточных биохимических реакций участвует другой витаминный компонент препарата «Цитофлавин» - никотинамид (витамин РР), который в дальнейшем модифицируется в никотинамидадениннуклеотид (НАД) и под влиянием никотинзависимых ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот превращается в НАДФ. Последнее вещество и его фосфаты (НАДФ) считаются основными субстратами для осуществления клеточного дыхания и являются стимуляторами синтеза энергии в клетках. Пуриновые компоненты являются предшественником АТФ, и в составе «Цитофлавина» - инозин, считается продуктом пуриновых веществ. Под действием пуриновой части «Цитофлавина» происходит стимуляция и активация синтеза ряда ключевых ферментов-нуклеотидов, включая ФАД и НАДФ.

Всем детям первой и второй группы нами был назначен препарат «Цитофлавин» из расчёта 2 мл/кг/сут в разведённом виде на растворе декстрозы (1:9) со скоростью 4 мл/сут в течении 5 суток. У детей с очень тяжёлым течением ВУИ и глубокими изменениями показателей КОС и ПОЛ курс продолжался до 7 суток. Наряду со цитофлавином, в зависимости от сниженной показатели аскорбиновой кислоты сыворотке крови, наблюдаемым детям была назначена 5%-го раствора аскорбиновой кислоты из расчёта 75 мг/кг/сут с раствором 10%-ой глюкозы, внутривенной инфузией.

На фоне применения вышеуказанных противовирусных, антибактериальных, иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение степени дыхательных расстройств, снижение потребности пациентов в кислороде.

При этом новорожденные дети усваивали грудное молоко матери в больших объемах, что явилось основанием для уменьшения количества растворов для внутривенного введения и парентерального питания. После того, как суточный объем грудного молока составил 160 мл/кг/сут, прекращали внутривенные инфузии парентерального питания.

Уменьшение гипоксических явлений приводило к нормализации частоты дыхания и уменьшению потребности в дополнительном кислороде. Низкие баллы по шкале Silverman – Andersen и Downs у детей первой группы отмечались в первые трое суток после назначения этиотропной, патогенетической и корригирующей терапии вышеуказанными антибактериальными, противовирусными препаратами, ионными растворами с препаратом «Цитофлавин» и аскорбиновой кислоты.

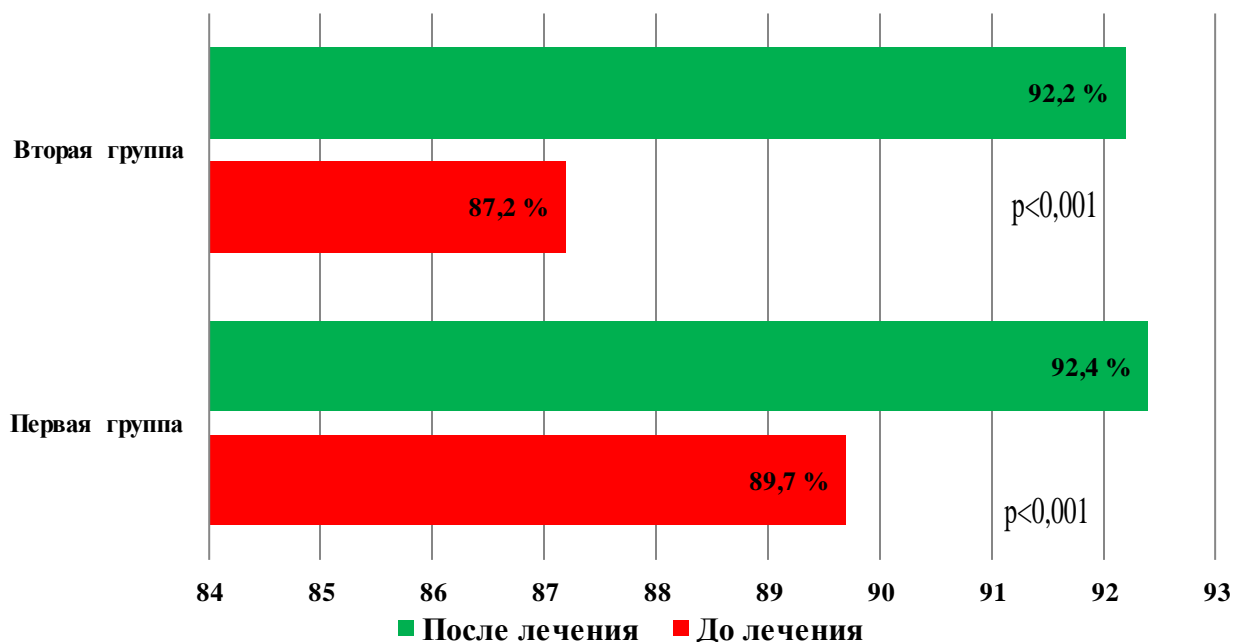
При этом неврологические нарушения у этих детей также уменьшились, что свидетельствовало об уменьшении гипоксического воздействия на головной мозг и его структуры. Длительность пребывания новорожденных детей в палате интенсивной терапии уменьшилась до 5-8 суток при тяжёлых течениях ВУИ, в среднем составила $5,4 \pm 2,0$ сутки. Этот показатель у детей второй группы был дольше ($9,4 \pm 2,5$), в связи с наличием множественных клинических синдромов и осложненного течения ВУИ. \

На фоне адекватного лечения противовирусными и противомикробными препаратами, имеющих эффективность в отношении возбудителей заболевания в комбинации с препаратами «Цитофлавин» и аскорбиновая кислота, отмечалось уменьшение критических осложнений у наблюдаемых новорожденных, а также значимые и существенные различия между лабораторными показателями у детей первой группы до и после назначения корригирующей терапии.

В первую очередь стабилизировались показатели газов крови и КОС у детей с тяжёлым течением ВУИ, у которых до назначения вышеуказанной схемы лечения имел место компенсированный респираторно-метаболический ацидоз, и при этом были отмечены разнонаправленные сдвиги в газовом составе и КОС, которые в процессе лечения приблизились к норме.

Как видно на рисунке 4.1., улучшение показателей насыщения крови кислородом отмечается в обеих группах детей с ВУИ. Данный показатель у детей с тяжёлым течением ВУИ и у детей с очень тяжёлым течением стал достоверно повышенным. Результаты исследований демонстрируют

значительное повышение парциального давления кислорода и снижение углекислого газа при применении вышеуказанной схемы лечения.



Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по критерию Вилкоксона).

Рисунок 4.1. – Сравнительная динамика сатурации кислорода у новорожденных детей до и после назначения комплексной терапии

Тем не менее, наиболее существенная разница показателей pO_2 и pCO_2 отмечалась у детей второй группы, с тяжёлым течением ВУИ. С улучшением газового состава крови и уменьшением гипоксии отмечалось снижение гиперкапнии у детей с тяжёлым течением ВУИ. На фоне вышеизложенной схемы терапии показатели метаболического состава КОС нормализовались до предела референсных значений и совпадали с показателями у детей контрольной группы.

Как было отмечено, нарушение газового состава крови и КОС приводит к срыву в обмене мембранных ионов и нарушению транспортировки глюкозы в клетках, что усугубляет процесс анаэробного гликолиза, внутриклеточного ацидоза и оксидативного стресса. Назначенная этиотропная и антиоксидантная терапия у детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ приводила к улучшению механизмов диффузии и перфузии в легких,

нормализации буферного гомеостаза, улучшению газообмена и метаболизма в тканях организма новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ (таблица 4.2.).

Таблица 4.2. – Динамика показателей КОС и газов крови у новорожденных детей с ВУИ на фоне антиоксидантной терапии.

Показатель	Контрольная группа (n =40)	Первая группа (n =70)	Вторая группа (n =50)	p (df =2)
pH	7,40±0,02	7,39±0,01 p ₁ >0,05	7,37±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
pO ₂ мм.рт.ст.	70,5±1,4	69,8±1,1 p ₁ >0,05	68,8±1,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
pCO ₂ мм.рт.ст.	39,5±1,4	40,2±1,1 p ₁ >0,05	41,2±1,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
HCO ₃ ³⁻ мм.рт.ст.	23,5±0,9	23,6±0,6 p ₁ >0,05	23,1±0,7 p ₁ >0,05 p ₂ =0,002	=0,002
SatO ₂ , %	93,6±0,3	92,4±0,2 p ₁ <0,001	92,2±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ =0,005	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – статистическая значимость различий между первой и второй группами (post-hoc анализ по критерию Данна).

Исходя из данных вышеуказанной таблицы, показатели КОС и газов крови, определённых после назначения комплексной этиологической и патогенетической терапии, приближались к показателям у детей контрольной группы, что является фактом эффективности препаратов «Цитофлавин» и аскорбиновой кислотой при гипоксических нарушениях, развившихся в результате тяжёлого и очень тяжёлого течения ВУИ.

При сравнении показателей газового гомеостаза и КОС у новорожденных детей с тяжёлым течением и очень тяжёлым течением ВУИ, отмечались статистически достоверные различия между этими показателями до и после назначения комплексной корригирующей терапии с использованием

антиоксидантных препаратов – цитофлавин и аскорбиновой кислоты (таблица № 4.3.).

Таблица 4.3. – Сравнительная оценка КОС и газового гомеостаза у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Показатель	До лечения		После лечения		p
	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=60)	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=50)	
pH	7,29±0,03	7,22±0,02	7,39±0,01	7,37±0,02	<0,001
pO ₂ мм.рт.ст.	58,7±2,4	48,7±2,3	69,8±1,1	68,8±1,1	<0,001
pCO ₂ мм.рт.ст.	46,3±2,4	51,3±2,3	40,2±1,1	41,2±1,1	<0,001
HCO ₃ ⁻ ммоль/л	21,3±1,2	20,5±1,0	23,6±0,6	23,1±0,7	<0,001
SatO ₂ . %	89,7±0,6	87,2±0,6	92,4±0,2	92,2±0,3	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в группе до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона);

Одновременно с этими, о нормализации функции клеточной мембраны сообщало нарастание концентрации ионов калия, кальция и фосфора, которые были сопоставимы с этими же значениями детей контрольной группы. Наряду с этим, у наблюдаемых детей в процессе лечения снизилось количество ионов натрия, показатели которых были схожими с этим же показателями у детей контрольной группы (таблица 4.4.).

Таблица 4.4. – Оценка динамики показателей электролитного гомеостаза на фоне комплексной корригирующей терапии ВУИ

Показатель	До лечения		После лечения*	
	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа
Na ⁺ ммоль/л	149,1 (146,2-151,7)	154,2 (152,3-156,2)	142,7 (140,2-144,3)	144,5 (142,9-146,9)
K ⁺ ммоль/л	2,6 (2,5-2,9)	2,4 (2,2-2,6)	4,2 (3,7-4,6)	3,6 (3,2-3,9)
Ca ⁺ ммоль/л	1,82 (1,73-1,93)	1,69 (1,60-1,80)	2,1 (2,0-2,2)	1,99 (1,97-2,09)
P ⁻ ммоль/л	0,78 (0,64-0,91)	0,72 (0,62-0,78)	1,02 (0,92-1,08)	0,91 (0,88-0,93)

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в группе до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона);

Окислительный стресс и истощение антиоксидантных механизмов у новорожденных детей с ВУИ явились основанием для назначения комплексной метаболической и корригирующей терапии для наблюдаемых новорожденных детей. Собственные результаты исследования по количественному изучению МДА у новорожденных с ВУИ показали повышение уровня данного продукта ПОЛ. Комбинация антиоксидантной терапии наряду с этиотропной, привела к уменьшению оксидативного стресса, устранению гипоксии, уменьшению гиперкапнии и снижению агрессивности продуктов ПОЛ, которые отражались уменьшением количества межлужечного продукта ПОЛ - МДА у новорожденных с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ.

Достоверное снижение МДА до нормальных цифр, после назначения антиоксидантной терапии у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ отмечалось на 3 сутки после назначения препаратов цитофлавин и аскорбиновой кислоты. Однако у детей с очень тяжёлым течением ВУИ значительное улучшение в показателях МДА наблюдалось на 5 сутки после назначения данных препаратов (рисунок 4.2.).

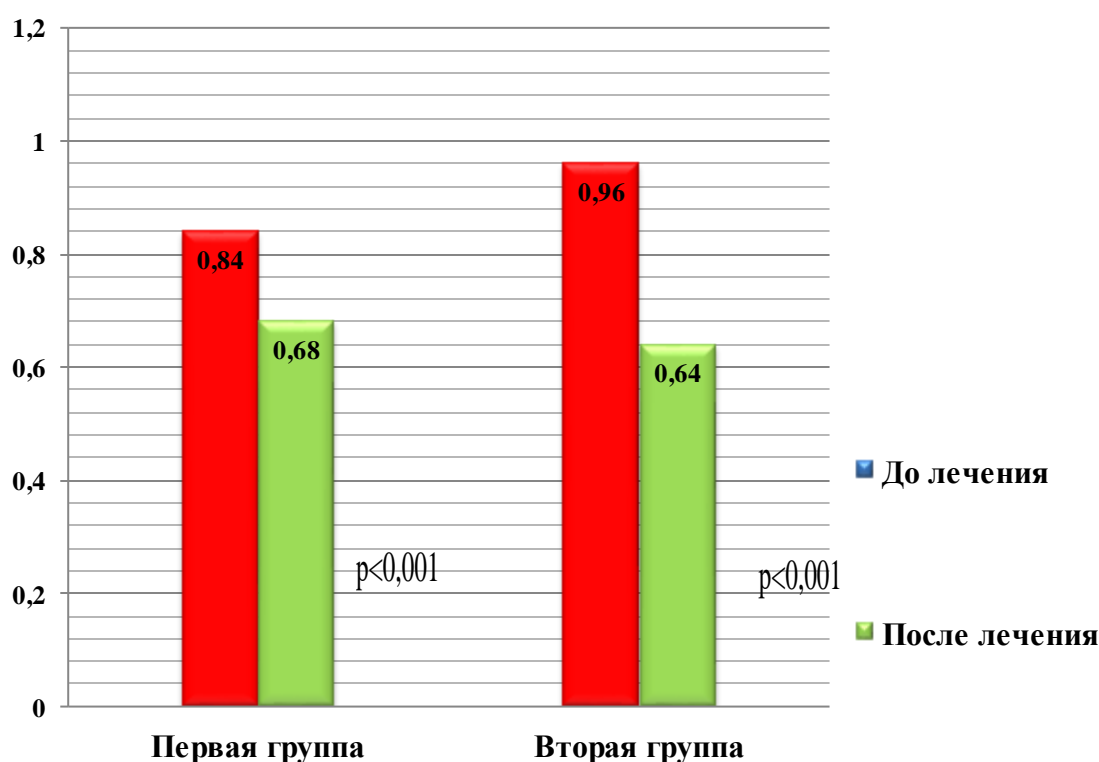


Рисунок 4.2. – Динамика показателя МДА у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ

Нормализация показателей МДА у новорожденных детей сопровождалось снижением концентраций ионов натрия в сыворотке крови у детей обеих групп. При этом у детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ отмечалось существенное повышение концентрации ионов калия, кальция и неорганического фосфора, и наряду с этими наблюдалась нормализация показателя цАМФ и цГМФ, что свидетельствуют об улучшении клеточного метаболизма и уменьшении энергетического кризиса в организме детей, из группы наблюдения.

Гипоксическая агрессия и снижение антиокислительной активности организма новорожденных детей с ВУИ существенно влияли на ферментную и неферментную часть АОЗ организма, и по мере нарастания ионного дисбаланса, гипоксии и гиперкапнии были отмечены существенные изменения в сыворотке крови детей с ВУИ.

Ферментный показатель АОЗ – супероксиддисмутаза (СОД) в сыворотке крови у детей с тяжёлым течением ВУИ после назначения вышеуказанной схемы лечения снижался до пределов нормального значения. Однако у детей с очень тяжёлым течением ВУИ концентрация данного фермента долгое время (более 10 суток) сохранялась на границе нормального значения, но не доходила до нормальных показателей. Данное явление, скорее всего, зависело от осложнённых форм ВУИ у детей во второй группе, где деструктивные изменения тканей и разрушения клеток наблюдались чаще, по сравнению с детьми первой группы. Учитывая это, детям второй группы, метаболическая терапия была проведена повторным курсом в течение последующих 10 дней.

Следует отметить, что на фоне вышеуказанной схемы лечения и назначения метаболических препаратов, наряду с ферментными показателями, у детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, наблюдалась нормализация неферментных показателей АОЗ, как АК и СК. У детей с тяжёлым течением ВУИ уже на 5 сутки показатели АК было в пределах нормы, что явилось фактом для прекращения использования внутривенного раствора аскорбиновой кислоты. У наблюдаемых новорожденных детей с очень тяжёлым течением

ВУИ при комплексном лечении показатели АК имели тенденцию к повышению и только на 10 сутки достигли нормальных значений (таблица 4.5.). В связи с чем, внутривенную инфузию аскорбиновой кислоты этой группе детей продлили до 10 суток заболевания.

Таблица 4.5. – Динамика параметров ПОЛ и АОЗ у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ на фоне антиоксидантной коррекции

Показатель	До лечения		После лечения*	
	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=60)	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=50)
МДА ммоль/л	0,86 (0,77-0,93)	0,97 (0,93-0,99)	0,64 (0,62-0,67)	0,69 (0,67-0,72)
СОД усл./ед.мл	9,4 (7,5-10,9)	6,2 (6,1-6,2)	15,3 (14,2-16,1)	14,2 (13,0-15,3)
АК ммоль/л	25,6 (23,3-27,4)	17,2 (17,1-17,4)	57,2 (54,5-59,2)	52,2 (49,4-57,0)
СК ммоль/л	3,3 (2,8-3,5)	3,5 (3,4-3,6)	3,44 (2,35-2,54)	3,09 (3,0-3,43)

Примечание: р – уровень статистической значимости различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); *р<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в группе до лечения (по T-критерию Вилкоксона)

У новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ на фоне этиотропной и метаболической терапии нормализовались показатели сиалосодержащих веществ на 5 сутки. Однако, у детей с очень тяжёлым течением ВУИ данный показатель остался за границами нормального значения в течение 7-10 суток, что явилось поводом для назначения более длительного курса этиотропного и метаболического лечения у этой группы. Таким образом, назначение этиотропных противовирусных и антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов способствовало выздоровлению новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ. Однако, использование антиоксидантов с

антигипоксическим эффектом – цитофлавин и аскорбиновая кислота, способствовали наиболее ускоренному устранению признаков гипоксии, возмещению нарушенных электролитов сыворотки крови, снижению агрессивности энергетического кризиса, уменьшению оксидативного стресса в клетках и нормализации соотношения циклических нуклеотидов в сыворотке крови.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внутриутробные инфекции в течение нескольких десятилетий упорно занимают ведущее место в структуре неблагоприятных перинатальных исходов, неонатальной заболеваемости и смертности, что повышает риск ранней инвалидизации новорожденных детей, рожденных от матерей с позитивными титрами возбудителей TORCH-комплекса [2, 6, 12, 13, 42, 45, 46, 149].

Известно, что в большинстве случаев возбудители TORCH в организме беременных женщин прогрессируют бессимптомно или манифестируют стёрто и, в дальнейшем приводят к развитию тяжёлых и осложнённых форм заболеваний в организме плода и будущих новорожденных детей. Высокий риск развития тяжёлых форм ВУИ наблюдали у матерей с отягощённым акушерским анамнезом, наличием выкидыша и мертворожденности во время предыдущей беременности, болезнями мочеполовых органов (цистит, уретрит, кольпит, эндоцервицит, пиелонефрит, бессимптомная лейкоцитурия) и фоновых состояний (анемия) [16, 31, 47, 52, 53, 112, 115, 126, 200].

Доказано, что возбудители TORCH в различные триместры беременности манифестируют разнообразно, и данная разнообразность зависит от вида возбудителя, его вирулентности, давности заболевания, иммунитета матери и реакций организма плода к влиянию вирусно-паразитарных микроорганизмов. Результаты многочисленных научных работ по изучению факторов риска развития ВУИ у новорожденных детей подтверждают наличие ряда состояний, способствующих внутриутробному инфицированию плода и новорожденных в интранатальном периоде. Ультразвуковые показатели негладкости течения беременности, включая фетоплацентарную недостаточность в различные сроки гестации, кровянистые выделения в течении родов из родовых путей матери, несоответствие размеров плода к гестационному сроку, многоводие или наоборот малое количество околоплодной жидкости, окрашивание амниотической жидкости и рождение детей с обвитием пуповинного канатика

во многих случаях являются факторами риска передачи инфекции от матер и к плоду и новорождённому ребёнку [20, 21, 46, 53, 112, 118].

Вирусные и паразитарные микроорганизмы из группы TORCH- комплекса, в ранние сроки (первый триместр) беременности провоцируют ранний выкидыш или развитие сочетанной мультисистемной аномалии организма плода с регенерацией эмбриона в стадии органогенеза. При активации возбудителя TORCH во втором триместре беременности обычно отмечаются врождённые дефекты формирующихся органов и систем (не заращение мягкого и твёрдого нёба, губы, атрезия органов ЖКТ и дыхания, врождённая непроходимость кишечника, атрезия желчевыводящих путей, врождённые пороки сердца). Размножение возбудителей ВУИ в последние сроки беременности способствует развитию тяжёлых соматических заболеваний (пневмония, энтероколит, фетальный гепатит, пиелонефрит, конъюнктивит, дакриоцистит) в постнатальном периоде [53, 107, 122, 123].

Существуют ряд соответствующих с нашим исследованием – научных работ, которые сообщают о развитии гипоксии и гипоксемии в антенатальном и постнатальном периоде, при которой в сложной и сбалансированной системе организмов новорожденных детей – гомеостаз, отмечаются разнонаправленные сдвиги. Данные тенденции вначале процесса имеют компенсаторный характер и направлены на обеспечение кислородом во внутриутробном периоде и гладкой адаптации организма новорожденных к внеутробной жизни. Однако адаптационные ресурсы организма плода и новорожденных являются неустойчивыми, уязвимыми к гипоксии и оксидативному стрессу, вследствие чего процесс ВУИ у них имеет затяжное и хроническое течение. На фоне гипоксических явлений и возобновления функций органов и систем, в организме новорожденных детей отмечается дисбаланс в газовой и метаболической части КОС, электролитного состава, процессов свободнорадикального окисления и переносчиков клеточного сигнала. Отклонения в этих процессах могут привести к нарушению работы органов и систем организма новорожденного и требуют тщательного и глубокого

изучения. Учитывая актуальность данной проблемы, и не подвергание скрупулёзному изучению этой проблемы, нами было изучено состояние неиммунной части гомеостаза организма 130 новорожденных детей, рожденных от матерей с отягощенным инфекционным анамнезом и положительными титрами на TORCH-комплекс.

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых параметров неиммунного гомеостаза в организме новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ.

В зависимости от степени тяжести заболевания и осложнений ВУИ, все наблюдаемые новорожденные дети были разделены на две группы. Первая группа была сформирована из 70 новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ, а вторая группа из 60 новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ. Для дифференциации заболевания и установления внутриутробного генеза неонатальных инфекций проводили иммуноферментный анализ по принципу парной сыворотки у матери и новорождённого. Степень тяжести ВУИ была оценена с помощью клинических проявлений, неонатальных таблиц и шкал для оценки состояния новорожденных детей, в том числе Апгар, NEOMOD [98], Silverman-Andersen и Downes. Контрольную группу составляли 40 новорожденных детей с аналогичными антропометрическими показателями, у которых не обнаружилось положительные титры антител к инфекциям из группы TORCH, и их состояние было оценено как удовлетворительное.

Специфические показатели исследования неиммунной части системы гомеостаза явились: газы крови (SatO_2 , paO_2 , paCO_2), кислотно-основное состояние (pH , HCO_3^-), сывороточные электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^+ , P^-), состояние свободнорадикального окисления липидов (МДА), активность ферментной (СОД) и неферментной части антиоксидантной системы (АК и СК) и концентрация циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в сыворотке крови у новорожденных детей с ВУИ.

Анализируя анамнез жизни матерей, наблюдаемых новорожденных детей, было установлено, что в большинстве случаев они являются жителями сельской

местности, образование у них ниже среднего и их мужья являются трудовыми мигрантами, которые работают в неблагоприятных социально-бытовых условиях, а также неблагоприятной экологической среде. Кроме этого, матери имели непосредственный контакт с домашними животными и употребляли продукты животного происхождения, которые были термически плохо обработаны. Исходя из вышеуказанного, можно сделать вывод, что данные матери относятся к группе риска по развитию инфекционных, в том числе антропоозоонозных заболеваний.

Было выявлено, что во многих случаях их мужья получали лечение в условиях стационара и амбулатории, в связи с ухудшением общего состояния здоровья, однако с наступлением мнимого благополучия прекращали лечение и не проводили мониторинг по определению инфекционных заболеваний, передающихся половым путём. Наряду с этим, недоступность оснащенных лабораторий в сельских местностях, не позволила женщинам определить вид и активность возбудителя заболевания во время предыдущей беременности или родов. При этом они не отрицали наличия признаков цистита, уретрита, сальпингоофарита, пиелонефрита и острых респираторных вирусных заболеваний во время настоящей и предыдущей беременности.

В соответствии с данными сотрудников Ставропольского медицинского университета, новорожденные дети, рожденные от матерей с очагами инфекционно-воспалительной, особенно с урогенитальной инфекционной патологией и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, относятся к группам высокого риска реализации ВУИ в пре- и постнатальном периоде [117]. Интерпретация акушерских данных подтверждала, что в акушерском анамнезе матерей наблюдаемых новорожденных детей имели место: неразвивающаяся беременность (40,0%), эктопическая беременность (10,6%), самопроизвольный выкидыш (28,0%), мертворождения (12,0%), угрозы прерывания настоящей беременности на ранних сроках (34,7%), рождение детей с пороками развития при предыдущих родах (17,5%), преждевременные роды (57,5%), деструктивные изменения в плаценте (23,1%), отёчность

плаценты (46,1%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (23,9%), ранние и поздние токсикозы (61,6%), гипертензивные нарушения (55,1%) и бессимптомная бактериурия (49,1%).

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что комплексная оценка социально-бытовых факторов и условий жизни родителей будущего новорожденного ребёнка, является прямым предиктором не только для невынашивания беременности, а также инфицирования плода и новорожденных детей. Наше проведенное исследование по изучению вышеуказанных факторов совпадает с данными исследований, проведенных Мелкадзе Е.В. (2014), Давыдкиной А.И. (2015) и Галаховой О.А. (2016) [42].

По мнению Долгушиной И.И. и её коллег [10], обострение хронической инфекции в организме беременных приводит к функциональному нарушению компонентов плаценты и фето-плацентарных сосудов, что является условием для возникновения гипоксии плода, что в таких случаях не исключает риск нарушений барьерной и защитной функции плаценты и передачи инфекционного возбудителя трансплацентарным путём. В процессе анализа данных об эпидемиологическом анамнезе матерей, наблюдаемых новорожденных детей, установлено, что в их организме имело место ряд генитальных и экстрагенитальных патологий. У этих женщин в течении настоящей беременности, в большинстве случаев, отмечались заболевания мочеполовой системы (80,0 и 84,0% соответственно), анемическое состояние (48,5 и 62,0% соответственно) и заболевания органов дыхания (22,8 и 48,5% соответственно).

Согласно официальными данными Агентства по статистике РТ в 2018 году, приблизительно 48,0 % беременных женщин страдали анемией и доказано, что половина из этих ситуаций связана с дефицитом железа у беременных женщин. Независимо от того, что в Республике Таджикистан реализуется программа по антенатальному скринингу, согласно которой беременной женщине следует принимать препараты железа в течение беременности, количество женщин с анемией в нашем исследовании составила

значимую часть лиц с экстрагенитальной патологией [74, 97, 109]. Данная ситуация способствует развитию хронической внутриутробной гипоксии плода в течение беременности у женщин с анемией.

Существенным фактором, который влияет на нарастание передачи инфекционного возбудителя во внутриутробном и интранатальном периоде, считается нарушение целостности амниона и изменение состава околоплодных вод, выполняющих защитную и барьерную функции, что в процессе проведения нашей научной работы имело очевидное место. Определение состава амниотической жидкости показало, что в 57 (58,1%) случаях околоплодные воды имели зелёное окрашивание и в 41 (48,1%) случае была отмечена желтая окраска околоплодной жидкости со зловонным запахом. Дородовой разрыв (более 13 часов) амниона наблюдался в 57,9% случаев.

Иммуноферментный анализ сыворотки крови считается основным непрямым методом диагностики ВУИ у новорожденных детей и их матерей, при котором обнаруживаются иммуноглобулины класса М и G в парных сыворотках у матери и ребёнка. Однако для точности определения внутриутробного инфицирования плода и примерное время заражения от матери, учёные из дальнего и ближнего зарубежья предлагают определить авидность возбудителя на TORCH-комплекс. В процессе нашего исследования ИФА показал возбудители ЦМВИ (IgG - 98,7%), ВГИ (IgG - 87,1%), ВТ (IgG - 78,3%) и ВХИ (IgG - 66,6%). В случае нашего исследования у 24 матерей авидность показала менее 20%, у 18 - до 30%, у 26 - 45-55%, у 36 наблюдаемых женщин 60%, а у 16 женщин авидность была выше 70%. Такое процентное соотношение явилось доказательством первичного заражения матерей в 42 случаях, и реактивации возбудителей TORCH на разных сроках гестации в 78 случаях.

У наблюдаемых новорожденных детей показатели ИФА и авидность были сопоставимы с показателями ИФА сыворотки крови их матерей, что подтверждало внутриутробное происхождение заболеваний этих новорожденных детей. Иммуноферментным методом было доказано, что у

наблюдаемых новорожденных детей в большинстве случаев имеет место сочетанная форма ВУИ, где CMVI+HSV отмечалось в 52 случаях (40,0%), HSV + CChI наблюдалось в 45 (34,6%) случаях, CMVI + CChI обнаружилось в 30 (23,0%) случаях, HSV + СТИ был обнаружен в 22 (16,9%) случаях и CMVI + СТИ диагностировали в 19 (14,6%) случаях. Авидность у наблюдаемых новорожденных детей в большинстве случаев была обнаружена в пределах от 10 до 40%, что является подтверждением недавнего заражения плода в утробе матери возбудителями ВУИ.

Независимо от возбудителя ВУИ, манифестные формы ВУИ выражаются сходными клиническими симптомами, однако имеются специфические признаки, характерные для каждого возбудителя ВУИ. В процессе исследования определилось, что внутриутробная инфекция у наблюдаемых новорожденных детей манифестировала несоответствием размеров плода с гестационным возрастом, малая масса тела к гестационному сроку, внутриутробной пневмонией вирусно-бактериального происхождения, фетальным гепатитом, анемией, тромбоцитопенической пурпурой, некротизирующим энтероколитом, конъюнктивитом и дакриоциститом.

Изучая состояние 180 новорожденных детей при врожденной ЦМВИ, Махкамов К.К. и его коллеги [6] пришли к выводу, что в 43,7 % случаев преобладает желтушный синдром, в 46,2% случаев-геморрагический синдром, в 43,3% случаев отмечалась недоношенность, в 24% случаев-СДР, в 31,4% случаев пневмония, в 24,4 %-отечный синдром и в 14,5% случаев-энтероколит. Клинические симптомы заболевания у наблюдаемых новорожденных детей были отражены дыхательным расстройством (дыхательная недостаточность разной степени тяжести), нарушением микроциркуляции (цианоз носогубного треугольника, «мраморный» рисунок на коже, холодные конечности), сердечнососудистой недостаточностью (гипотония, «функциональный» систолический шум), гематологические сдвиги (снижения уровня тромбоцитов, гемоглобина, увеличение количества лимфоцитов, повышение или снижение количества лейкоцитов, уровня

билирубина) и поражением ЦНС (синдром угнетения, нейрорефлекторная гипервозбудимость, судорожные припадки, гидроцефальный синдром), что определяли степени тяжести ВУИ у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, которое является аналогичным с данными других авторов и свидетельствует о том, что структура заболеваний, развившихся на фоне ВУИ, в Таджикистане не менялась.

Инфекционное поражение головного мозга, в виде вирусного менингита и резидуального энцефалита обнаружилось у новорожденных детей с диссеминированной формой герпетической инфекции и врождённого токсоплазмоза. Подтвердилось, что данные инфекции в основном проходят через гематоэнцефальный барьер, и, размножаясь в головном мозге, приводят к поражению его разных структур у новорожденных детей. Такое состояние в большинстве случаев было диагностировано у наблюдаемых новорожденных с очень тяжёлым течением ВУИ.

Наряду с этим, у наблюдаемых новорожденных детей обнаружили нарушение гемо – и ликвородинамики головного мозга на фоне активации возбудителей ВУИ. При этом, диагностировали интравентрикулярные кровоизлияния, перивентрикулярный отёк, субарахноидальные кровоизлияния, кистозные образования в желудочковых структурах мозга и кальцификации головного мозга, что подтверждает тропность возбудителей ВУИ к нервным клеткам и ткани ЦНС.

Как уже отметили, у наблюдаемых новорожденных детей с ВУИ в большинстве случаев были отмечены клинические признаки нарушения оксигенации организма, включая изменения окраски кожных покровов, дыхательные нарушения и снижение показателей насыщенности крови кислородом при пульсоксиметрии, проводилось определение уровня газов крови и кислотно-основное равновесие. Данный анализ показал компенсаторные изменения газов артериализированной крови, в виде субкомпенсаторного респираторно-метаболического ацидоза у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ, что сообщает о развитии тканевой гипоксии и активации

естественных ресурсных механизмов организма для устранения данного явления. Именно гипоксия считается пусковым механизмом развития глубоких клеточных изменений и провоцирует нарушение обмена веществ в организме новорожденных детей, которая непосредственно влияет на развитие синдрома дизадаптации в раннем и позднем неонатальном периоде.

Метаболическая часть КОС является индикатором образования недоокислённых продуктов на фоне недостаточности кислорода, нарушения и анаэробного гликолиза в организме. Так как, метаболическая часть КОС у наблюдаемых новорожденных детей первой группы не имела значительные изменения, данное явление свидетельствовало о компенсации уровня HCO_3^- за счёт синдрома гипервентиляции и элиминации избыточного количества CO_2 легкими. Ведущим изменением газового гомеостаза при тяжёлом течении ВУИ считалась гиперкапния и незначительная гипоксемия, с минимальным изменением метаболической части КОС (pH и HCO_3^-), которые сопровождалась синдромом гипервентиляции и повышенной перспирации организма на фоне клинической манифестации ВУИ. По всей видимости, это явление было связано с активацией компенсаторных адаптационных механизмов к гипоксии, и использование резервных процессов для поддержания нормального pH . Следует отметить незначительный сдвиг показателя pH у новорождённых детей с тяжёлым течением ВУИ, не всегда явился признаком гипоксии организма и свидетельствовал о неустойчивости запасных механизмов адаптации, специфичности строения дыхательных путей и особенности транзиторных состояний в период новорожденности.

При очень тяжёлом течении ВУИ отмечалась глубокая гиперкапния, существенная гипоксия со значительным изменением метаболической части КОС и на фоне, которых изменились показатели pH крови. Данные изменения имели наиболее глубокие срывы по сравнению с детьми первой группы, что характеризовалось недостаточностью компенсаторного потенциала организма новорожденных детей, для устранения вышеуказанных изменений. С этой целью, наряду с этиотропной терапией, требовалось проводить

дополнительную респираторную поддержку и вливания инфузионных растворов, корригирующих КОС. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли хронической и затяжной тканевой гипоксии в процессе активации возбудителей ВУИ. Поэтому, состояние кислороднотранспортной функции крови, КОС и метаболитические вещества, образующиеся в результате недостаточного поступления кислорода в клетки, являются наиболее важным звеном дисфункции в системе гомеостаза.

Установлено, что вышеуказанные нарушения являются подтверждением истощения запасных компенсаторных ресурсов, нарастания воспалительного процесса и неадекватности функционирования органов и систем на фоне реализации ВУИ в организме новорожденных детей. Также, данные изменения считаются пусковым механизмом для развития СПОН в результате ВУИ и сообщают о развитии субкомпенсации и декомпенсации в жизнедеятельности организма новорожденных в условиях чрезмерной манифестации и осложнённом течении ВУИ.

Итак, в результате проведенного нами исследования газов крови и кислотно-основного показателя крови у новорожденных детей с тяжелым течением ВУИ наблюдалась заметная гипоксемия, умеренная гиперкапния и дефицит буферных оснований, которые указывают на нарушение газообменной функции в легких с развитием компенсаторного респираторно-метаболического ацидоза у детей данной группы. Данный процесс у новорожденных больных детей с очень тяжелым течением ВУИ усугублялся по мере нарастания синдрома дыхательных расстройств, дизурических проявлений, выраженности желтушного синдрома, нарушения микроциркуляции и выраженности синдрома гипервентиляции.

Многочисленные зарубежные авторы связывают нарушения адаптационного механизма и дисбаланса в системе КОС и электролитов крови с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы на фоне инфекционно-токсического действия микроорганизмов. Имеется научное исследование индийских учёных, где речь идёт о нарушениях гипоталамо-гипофизарной

регуляции на фоне ВТ и развития несахарного диабета у новорожденного ребёнка.

Наше исследование подтвердило, что нарушение газовых показателей и КОС приводили к развитию разнонаправленного дисбаланса электролитного состава крови. Многочисленные авторы сообщают о том, что начавшийся респираторно-метаболический ацидоз в большинстве случаев сопровождается повышением уровня калия в сыворотке крови, который в начале процесса компенсируется выделением избыточного калия с мочой [130, 155, 204]. Однако в нашем случае, цитотоксический эффект продуктов жизнедеятельности ВУИ, одномоментная вовлеченность органов мишеней (легкие, почки, печень) и затяжная пре- и постнатальная гипоксия выступали в качестве способствующих факторов развития внутриклеточного ацидоза и задержки калия внутри клеток. Поэтому у наблюдаемых новорожденных с тяжёлым течением ВУИ определилось незначительное изменение уровня K^+ в сыворотке крови, по сравнению с этим же показателем детей контрольной группы.

С нарастанием гипоксических проявлений и клинических признаков ВУИ, у наблюдаемых новорожденных детей второй группы отмечался субкомпенсированный смешанный ацидоз, который сопровождался значительной гипокалиемией. Наряду с незначительной гипокалиемией, в сыворотке крови новорожденных детей первой группы, были обнаружены повышение показателей Na^+ . Однако, у новорожденных детей в очень тяжёлых случаях ВУИ наблюдался отечный синдром, который сопровождался гипернатриемией и субкомпенсированным смешанным ацидозом. Данное явление считается доказательством развития гипернатриемической дегидратации организма новорожденных детей с ВУИ, связанной с угнетением функции почек, неадекватного грудного вскармливания и снижением активности физиологических, в том числе сосательных и глотательных рефлексов на фоне инфекционного поражения ЦНС.

Следует отметить, что головной мозг является очень чувствительным к изменению количества глюкозы в сыворотке крови. В процессе нашего исследования, выяснилось что, в случаях гипоксии и повышении концентрации недоокисленных продуктов в сыворотке крови у новорожденных детей с ВУИ, отмечалась транзиторная гипергликемия, которая, скорее всего, является результатом анаэробного образования глюкозы, с целью обеспечения головного мозга новорожденных детей энергетическим веществом.

Так как Na^+ считается переносчиком энергетических веществ и глюкозы во внутриклеточное пространство, включая нейроны головного мозга, увеличение количества натрия в сыворотке крови новорожденных детей приводило к уменьшению его концентрации во внутриклеточном пространстве и способствовало энергетическому кризису в клетках. Неконтролируемое увеличение ионов натрия в мозговых структурах привело к увеличению жидкости в нервных тканях, что явилось причиной набухания и отёка головного мозга [85]. Выраженность судорожных припадков, энцефалопатий смешанного генеза, патологической потери массы тела (более 12%) и лихорадочного состояния, развившиеся в течение вышеуказанных нарушений, у этих групп детей, скорее всего, зависела от развития гипернатриемического отёка головного мозга и гипернатриемической деструкции клеток в организме новорожденных детей.

Наряду с этими проявлениями, у наблюдаемых новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ отмечалась гипотония с кардиальными явлениями и неустойчивость сохранения тепла, что может быть доказательством нарушения ауторегуляции головного мозга как результат агрессии ВУИ в организме новорожденных детей.

На фоне разнонаправленных нарушений ионного гомеостаза у новорожденных детей отмечалась диссоциация в показателях вторичных клеточных мессенджеров – цАМФ и цГМФ, которые являются наиболее важными в процессе координации клеточного покоя и активности. Как уже отмечалось, в сыворотке крови новорожденных детей с тяжёлым течением и

очень тяжёлым течением ВУИ концентрация цАМФ уменьшилась, и данная ситуация свидетельствует о нарушении гормонального баланса и срыва в нейроэндокринной системе новорожденных детей с ВУИ. Гипокальциемия, которая развивалась в процессе клинического проявления ВУИ может возникать в результате нарушения функции ионного канала, связанного с уменьшением внеклеточного цАМФ. Внутри клеток цАМФ регулирует процесс связывания и резервация ионов кальция, и способствует произвольному сокращению и расслаблению мышц [22, 44, 119].

Однако, в процессе настоящего исследования, на фоне глубокого снижения количества кальция и цАМФ в сыворотке крови, наблюдались судорожные сокращения мышц, что явилось подтверждением цикличности работы различных мускулатур в организме новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ. При этом уровень цГМФ повышался, и данный показатель подтверждал развитие митохондриальной дисфункции. Следовательно, у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ происходило уменьшение содержания общего кальция, вероятно, за счет нарушения проницаемости клеточных мембран, вызванной оксидативного стресса и усилением процессов перекисного окисления липидов, что в свою очередь приводило к дисбалансу в КОС и нарушению ионного обмена, в частности, к срыву обмена кальция.

В последнее время изучение интенсификации липидной пероксидации и состояния антиокислительной системы (АОС) находятся в центре внимания исследователей в области фундаментальной и клинической медицины, в связи с патогенетической дискутабельностью данного процесса при норме и различных заболеваниях. С точки зрения Миромановой Н.А., усиление процессов липопероксидации у детей с нетяжелыми формами инфекционной патологии, может рассматриваться как физиологическое компенсаторное явление, направленное на элиминацию возбудителя [58].

Современные метаанализы, проведенные в области клинической патофизиологии и фундаментальной медицины, указывают на значимость роли

образования перекисного окисления липидов на фоне различных внешних воздействий, в том числе при активации инфекционных возбудителей. В результате этого процесса отмечается чрезмерная активация метаболизма ряда веществ, таких как белки, липиды, нуклеиновые кислоты, и на этом фоне повышается синтез простагландинов, которые выполняют существенную роль в регуляции эндотелия сосудов и клеточной мембраны [160].

Вторичные и конечные продукты ПОЛ вызывают особый интерес исследователей, в связи со значимостью этих веществ в процессе функционального активирования фагоцитов, так как они, активируя нейтрофилы, ингибируют развитие дыхательного «спада» и способствуют образованию свободных радикалов, провоцируют фагоцитоз с помощью лейкоцитарных клеток и способствуют высокой миграции данных клеток в процессе воспаления и микробной атаки организма [121, 176]. В случае нашего исследования, у новорождённых детей с тяжёлым течением ВУИ определили увеличение количества МДА по сравнению с этими же показателями у новорожденных детей контрольной группы. Данный показатель у наблюдаемых новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ был наиболее значимым, по сравнению с детьми контрольной и первой группы, что показало чрезмерную активацию свободнорадикального окисления липидов у этих групп новорожденных детей с ВУИ.

Следует отметить, что интенсификация ПОЛ отмечается не только на фоне инфекционных патологий, и данный факт подтверждают исследования, проведенные отечественными исследователями, которые обнаружили повышение уровня МДА у детей с неинфекционными заболеваниями неонатального периода. Данное явление сигнализирует о развитии глубокого оксидативного стресса в организме новорожденных детей, проживающих в зоне повышенной радиации. Факт схожести показателя МДА при инфекционной и неинфекционной патологии, свидетельствует о том, что интенсификация процессов липопероксидации зависит не только от причины возникновения

заболеваний, но имеется прямая зависимость от длительности оксидативного стресса и энергетического кризиса в организме новорожденных детей.

Антиоксидантная система организма, в структуре которой имеет значимое место ряд ферментных и неферментных веществ, претерпевает существенное изменение в результате агрессивности оксидативного стресса и гипоксических проявлений, связанных с различными заболеваниями. Изучая концентрации СОД, АК и сиалосодержащих веществ, определилось, что у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, некоторые из этих показателей могут увеличиваться или наоборот, уменьшаться, что считается доказательством истощения прооксидантных и антиоксидантных систем в организме обследованных групп детей, в результате срыва составляющих частей гомеостаза.

Установлено, что концентрация фермента СОД у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ незначительно снизилась, по сравнению с этим же показателем у детей контрольной группы. Однако у новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ отмечались статистически значимые различия по сравнению с этими же показателями у детей первой и контрольной группы. Наряду с этим у детей второй группы наблюдались изменения в системе КОС, газов крови, ионных показателей и повышения концентрации МДА, что указывает на наличие митохондриальной и клеточной дисфункции в организме новорожденных детей с ВУИ.

Супероксиддисмутаза (СОД) в большинстве случаев считается патогенетической составляющей заболеваний, в основе которых лежит оксидативный стресс и гипоксические нарушения на клеточном уровне. Данная энзимная структура защищает клетку от повреждающего действия активной формы кислорода (АФК) и является предиктором органического поражения клеток и ткани. По мнению Ремневой О.В. и её соавторов (2019), на фоне перинатальной гипоксии и повреждения мозговых структур у недоношенных новорожденных детей отмечается повышение уровня СОД, и данный механизм связан с адаптивной индукцией синтеза фермента АФК, и в

некоторых случаях может быть продуктом разрушения клеток. В процессе их исследования отмечалось повышение уровня СОД [87].

Наше исследование указало, что активация инфекционных агентов и воздействие различных продуктов жизнедеятельности возбудителей ВУИ, повышали уровень свободнорадикальных соединений, высвобождающихся из активированных иммунокомпетентных клеток в организме матери и из плацентарной ткани. В постнатальном периоде, долгосрочное воздействие свободнорадикальных веществ, оксидативный стресс и непрерывное накопление недоокислённых продуктов в организме плода и новорожденных детей с ВУИ, приводили к истощению антиоксидантной защиты организма, гипоксическому повреждению липидного слоя биомембран эритроцитов, развитию гемической гипоксии, развившейся на фоне разрушения фетального гемоглобина плода и деструкции других мембранных структур организма новорождённых детей. Вышеперечисленные изменения в начале процесса, т.е. во внутриутробном периоде могут отражаться повышением уровня СОД, но на фоне продолжительной манифестации ВУИ во внутриутробном и внеутробном периоде в организме новорожденных, этот показатель отражается уменьшением количества СОД в сыворотке крови.

Наряду с ферментными антиоксидантами, в организме имеется ряд неферментных антиоксидантных субстратов, таких как АК и СК, которые инициативно выступают в качестве деактиваторов АФК и усиленно работают в пользу укрепления АОЗ организма. Die L. и его коллеги [135] изучили состояния сиалосодержащих веществ в плаценте у женщин – матерей недоношенных детей с ВУИ, при которых утвердили значимость определения неферментного антиоксиданта – сиаловой кислоты, в пользу ранней диагностики инфекционно-воспалительного процесса в организме плода в дородовом периоде. Нами было установлено увеличение количества СК и снижение концентрации АК в организме новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ, и более существенное повышение концентрации СК и значительное снижение показателей АК наблюдалось у новорожденных детей с

очень тяжёлым течением ВУИ. Исходя из результатов нашего исследования и вышеперечисленных научных работ, сиаловую кислоту можно считать биомаркёром раннего подтверждения существования воспалительного процесса в антенатальном и постнатальном периоде. АК считается ранним маркёром истощения АОЗ у новорожденных детей с ВУИ.

Определение уровня этих веществ в плаценте беременных женщин с подозрением на инфекционный процесс, в сыворотке крови у новорожденных детей имеют клиничко-биохимическую значимость для прогнозирования инфекционного процесса в организме плода и будущих новорожденных детей. Это свидетельствует о значимости определения сиалосодержащих веществ и АК в сыворотке крови у новорожденных детей с ВУИ, и может выступать в качестве диагностического критерия инфекционного процесса и раннего назначения корректирующей терапии у новорожденных детей, из групп риска развития ВУИ.

Таким образом, определение ПОЛ и антиоксидантной защиты организма новорожденных детей может быть индикатором эндогенной интоксикации и митохондриальной дисфункции, согласно которому можно своевременно диагностировать течение инфекционного процесса на ранних сроках заболевания и не допускать развития осложнённого течения ВУИ у новорожденных детей. Наше исследование доказало, что у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, нарастающий энергетический кризис на фоне кислородного голодания в организме проявляется нарушением ионного гомеостаза и деполяризации ионных показателей в клеточной мембране. В условиях оксидативного стресса в процессе манифестации ВУИ, инициируется перекисное окисление липидов и внутриклеточных протеолитических энзимов, которые агрессивно влияют на клеточную мембрану, что требует своевременной и адекватной коррекции этих нарушений в организме новорожденных детей с ВУИ.

В зависимости от состояния больных новорожденных детей были использованы различные виды респираторной поддержки, включая

биназальные канюли с высокопоточным кислородом, кислородные палатки, СРАР и по показанию ИВЛ. Для обеспечения энергетического обмена в организме новорожденных детей, не прекращали кормление грудным молоком матери, и в зависимости от их состояния, кормление проводилось с помощью чашек, шприцом и в очень тяжёлых случаях осуществлялось назогастральным зондом.

В случае некротизирующего энтероколита на начальных стадиях соблюдалась “голодная энтеральная пауза”, с назначением парентерального питания и антибактериальной терапией. В качестве парентерального питания назначали внутривенные жиры (липофундин), аминокислоты (аминовен инфант 10%) и углеводы (глюкоза 5%, 10%). В дальнейшем, после ста общего состояния больных новорожденных детей кормили грудным молоком, согласно схеме предложенной ВОЗ для больных и маловесных новорожденных детей.

С учётом разнонаправленных нарушений в организме новорожденных детей, развившихся на фоне клинических синдромов ВУИ, нами было проведено комплексное этиопатогенетическое и метаболическое лечение. В процессе лечения нами было назначено больным детям первой и второй группы противовирусные (неоцитотект, виферон-1, ацикловир), антибактериальные (азитромицин, фансидар, меропенем, цефтазидим, цефотаксим) и витаминные препараты, с учётом общего состояния больного и возбудителя заболевания. Наряду с этими, с целью устранения ионных нарушений и дефицита электролитов, использовали препараты калия и кальция.

В связи с наличием гипоксических изменений, метаболических нарушений и нарушений кислородотранспортной функции крови (гипоксия, гиперкапния, метаболический ацидоз), деполяризации ионных каналов (гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия), нарушений транспортной функции вторичных внутриклеточных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), инициации ПОЛ (повышение уровень МДА) и признаков истощения АОЗ (изменение в показателях СОД, СК и АК), детям с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ проводилась антиоксидантная терапия.

Новорожденным детям с ВУИ назначали антиоксидантный препарат с антигипоксическим эффектом «Цитофлавин», в составе которого имеется ряд веществ, улучшающих метаболизм клеток и устраняющих энергетический кризис на клеточном уровне.

Было доказано, что использование препарата «Цитофлавин» в комплексном лечении больным новорожденным детям с ВУИ улучшает микроциркуляцию, устраняет энергетический кризис на клеточном уровне, уменьшает агрессивность оксидативного стресса, в результате чего нормализуется диффузно-перфузионные механизмы обмена кислорода и карбоната на клеточном уровне [28, 59, 68, 82, 114]. Также препарат «Цитофлавин», стимулируя процессы клеточного дыхания и энергообразования, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов АОЗ, обеспечивающих антиоксидантное действие, активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных и нуклеиновых кислот. Как уже было отмечено, рибофлавин (В₂), который входит в состав «Цитофлавина» выступая в качестве кофактора ФАД, увеличивает активность цАМФ и цГМФ. Данные нуклеотиды, увеличивая передачу гормональных и ионных сигналов, улучшают функции клеточной мембраны и способствуют снижению клеточного стресса и энергетического кризиса, которые развивались на фоне тканевого кислородного голодания и гиперпродукции недоокисленных веществ, образующихся в результате срыва в реакциях клеточного и митохондриального дыхания.

В процессе лечения «Цитофлавином» у новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ на 5-ые сутки после назначения данного препарата устраняются симптомы гипоксии, гипоксемии, дыхательных расстройств, уменьшаются признаки эндогенной интоксикации и нарушения электролитного гомеостаза. Однако, у детей с очень тяжёлым течением ВУИ улучшения параметров КОС, электролитного гомеостаза и ПОЛ наступали на 7 - 10 сутки после назначения «Цитофлавина», что свидетельствует о глубоком дисбалансе вышеуказанных

параметров и сочетании разных осложнений ВУИ у этих новорожденных до начала терапии.

На фоне назначения препарата «Цитофлавин», в составе которого присутствует янтарная кислота- 100 мг, инозин (рибоксин) - 20 мг, никотинамид – 10 мг и рибофлавина мононуклеотид – 2 мг, отмечалась нормализация лабораторных показателей в виде нормализации уровня парциального давления кислорода и углекислого газа в крови, сбалансированность электролитных показателей, уменьшение интенсификации липидного окисления и повышение антиоксидантной функции организма, которые выражались улучшением работоспособности сердечно - сосудистой и респираторной системы, функционированием печени и почек и улучшением реологии крови.

Наряду с «Цитофлавином», использование аскорбиновой кислоты укрепляло устойчивость антиоксидантной системы организма у новорожденных детей с ВУИ, и данный факт подтвердился увеличением количества неферментного антиоксиданта в сыворотке крови и улучшением общего состояния новорожденных детей с ВУИ.

Таким образом, включение в комплексное этиопатогенетическое лечение ВУИ антиоксидантных препаратов – цитофлавин и аскорбиновая кислота способствовали быстрому выздоровлению, устранению дыхательных дисфункций, снижению неврологических нарушений, улучшению показателей электролитного гомеостаза, ликвидации нарушения функций вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), устранению нарушений КОС и газов крови, нормализации показателей ПОЛ и АОЗ, которые являются доказательством улучшения клеточного дыхания и метаболизма, нарушенного на фоне тяжёлых и очень тяжёлых форм ВУИ.

ВЫВОДЫ

1. При исследовании газов крови и КОС, на фоне тяжёлого течения ВУИ выявилась умеренная гипоксемия ($58,7 \pm 2,4$ мм.рт.ст.), незначительная гиперкапния ($46,3 \pm 2,4$ мм.рт.ст.) и относительное снижение гидрокарбонатного состава ($21,3 \pm 1,2$ ммоль/л), что свидетельствует об изменениях в буферном составе крови новорожденных детей, и в силу активации компенсаторных механизмов ($pH=7,29 \pm 0,03$), изменения вышеуказанных показателей имели умеренную степень выраженности. Тогда как, у детей с очень тяжёлым течением ВУИ, вследствие нарастания вентиляционных нарушений и срыва диффузно-перфузионных процессов в легких наблюдались: значительная гипоксемия ($48,7 \pm 2,3$ мм.рт.ст.), гиперкапния ($51,3 \pm 2,3$ мм.рт.ст.) и выраженное снижение HCO_3^- ($20,5 \pm 1,0$ ммоль/л), с развитием частично компенсированного смешанного ацидоза ($pH=7,22 \pm 0,02$), что свидетельствует о развитии субкомпенсаторных и декомпенсаторных нарушений в органах и системах ($p < 0,001$) [1–А, 3–А, 7–А, 8–А, 9–А, 11–А, 12–А, 13–А, 17–А, 20–А].

2. У новорожденных детей с тяжёлым течением ВУИ электролитный гомеостаз выражается заметной гипернатриемией ($148,7 \pm 0,4$ ммоль/л), и в противоположность значимой гипокалиемией ($2,7 \pm 0,03$ ммоль/л), гипокальциемией ($1,81 \pm 0,02$ ммоль/л) с гипофосфатемией ($0,76 \pm 0,02$ ммоль/л). Наиболее значимые изменения концентрации натрия ($154,7 \pm 0,5$ ммоль/л), калия ($2,4 \pm 0,04$ ммоль/л), кальция ($1,68 \pm 0,02$ ммоль/л) и фосфора ($0,70 \pm 0,01$ ммоль/л) отмечались у новорожденных детей с очень тяжёлым течением ВУИ ($p < 0,01$). При этом, исследование циклических нуклеотидов у новорожденных детей с ВУИ, по мере тяжести патологического процесса, в сыворотке крови обнаружилось снижение содержания цАМФ ($3,1 \pm 0,1$ и $3,5 \pm 0,01$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,05$) которое сочеталось с нарастанием уровня цГМФ ($6,5 \pm 0,1$ и $10,5 \pm 0,03$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,001$) [2–А, 6–А, 10–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 18–А, 19–А, 23–А].

3. В зависимости от степени тяжести течения внутриутробного инфекционного процесса у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ отмечались статистически значимые изменения показателей ПОЛ и АОЗ в сыворотке крови, в виде увеличения концентрации МДА ($0,84 \pm 0,02$ и $0,97 \pm 0,01$ ммоль/л, соответственно; $p < 0,001$) и снижения активности СОД ($9,3 \pm 0,4$ и $6,1 \pm 0,04$ усл.ед.мл, соответственно; $p < 0,001$), повышения уровня сиаловых кислот ($3,1 \pm 0,1$ и $3,5 \pm 0,01$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,05$), понижения концентрации аскорбиновой кислоты ($25,1 \pm 0,5$ и $17,1 \pm 0,5$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,01$). Установлено, что данные ферментные и неферментные антиоксидантные показатели могут выступать в качестве диагностически значимых параметров для раннего прогнозирования инфекционных процессов в организме новорожденных детей с ВУИ [4–А, 5–А, 21–А, 22–А].

4. Назначение новорожденным детям с ВУИ комплексной противовирусной, противомикробной и иммуномодулирующей терапии, с включением антиоксидантных препаратов – Цитофлавина и аскорбиновой кислоты, способствовали более раннему улучшению общего состояния, нормализации параметров КОС, парциального давления газов крови (pCO_2 и pO_2), концентрации циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), МДА, СОД, СК и АК [1–А, 2–А, 3–А, 4–А, 5–А, 7–А, 21–А, 22–А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1.** С целью эффективного скрининга матерей из групп высокого риска развития инфекций и их новорожденных детей на инфекционные патологии, рекомендуется в раннем постнатальном периоде определить возбудителей TORCH-комплекса в парных сыворотках по принципу «родильница-новорожденный» и авидность возбудителя, которая подтверждает период инфицирования плода и новорожденного ребёнка.
- 2.** В лечебных протоколах и стандартах МЗ и СЗН РТ, целесообразно, внедрить таблицы INTERGROTH 21st и шкалу NEOMOD, которые помогают оценить физическое развитие новорожденных детей (INTERGROTH 21st), и спрогнозировать степень тяжести состояния больных новорожденных детей, развитие синдрома полиорганной недостаточности и риск летального исхода (NEOMOD), на фоне инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей неонатального возраста.
- 3.** В целях определения степени тяжести, ранней диагностики инфекционного процесса в организме новорожденных детей, с положительными титрами антител на TORCH-комплекс и назначения коррекции нарушенных ионных показателей, газового состава, метаболического статуса, интенсификации ПОЛа, оксидативного стресса, энергетического кризиса и истощения АОЗ, целесообразно определить уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), МДА, СОД, сиалосодержащих веществ и аскорбиновой кислоты в сыворотке крови.
- 4.** С целью быстрого и эффективного устранения клеточной гипоксии, гипернатриемии и нормализации клеточного метаболизма, наряду с традиционной терапией ВУИ, в качестве корректора нарушенных метаболических процессов, рекомендуется использовать антиоксидантную терапию и коррекцию КОС Цитофлавином и аскорбиновой кислотой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Абдурахимов, Р.М. Некоторые вопросы эпидемиологии пневмоний у детей в Республике Таджикистан [Текст] / Р.М. Абдурахимов, А.С. Вохидов // Вестник Академии Медицинских наук. – 2019. – №4(11). – С. 347-354.
2. Актуальные проблемы неонатологии / Под общ. ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 448 с.
3. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Н.В. Рогозина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2019. №6(64). –С. 89-93. Available from:<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93>
4. Ахмедова, М. Применение иммуноглобулина при внутриутробных инфекциях во время беременности [Текст] / М. Ахмедова, Р. Юсупбаев, Г. Пулатова // Science and innovation. – 2022. - № 4. – С. 74-82.
5. Боронина, Л.Г. Серологическая диагностика токсоплазмоза у детей и беременных женщин иммунохимическим методом на тест – системах разных производителей [Текст] / Л.Г. Боронина, С.М. Блинова, Е.В. Саматова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. - № 1. – С. 41-44
6. Бузрукова, Н.Д. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей [Текст] / Н.Д. Бузрукова, К.К. Махкамов, Р.Х. Саидмурадова // Доклады академии наук Республики Таджикистан. - 2014. №9-10(57). – С. 783-788.
7. Васильев, В.В. Антенатальная и ранняя постнатальная этиологическая верификация актуальных врожденных вирусных инфекций [Текст] / В.В. Васильев, А.А. Гринева, Н.В. Рогозина, Р.А. Иванова, Г.М. Ушакова // Медицина экстремальных ситуаций. - 2021. - № 3. – С. 98-105.
8. Взаимосвязь отдельных показателей иммунного статуса с активностью системы «Липопероксидация — антиоксидантная защита» у новорожденных с COVID-19 [Текст] / Л.В. Рычкова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т.

13. - №3. – С. 497-505. Available from: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ARB-8057>

9. Вирус простого герпеса [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2016. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru>

10. Вирусные инфекции во время беременности – оптимизация терапии [Текст] / А.Б. Хурасева [и др.] // Уральский медицинский журнал. -2018. - №3 (158). –С. 50-53.

11. Влияние своевременной диагностики внутриутробных инфекций плода и правильно проведенной реабилитации новорожденных на последующее качество жизни ребенка [Текст] / И.М. Лысенко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2017. - №2 (30). –С. 12-17.

12. Внутриутробная инфекция в структуре причин перинатальной смертности [Текст] / О.В. Кожарская [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. -№3 (76). –С. 54-61. Available from: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-54-61>

13. Внутриутробная инфекция с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] / О. Режаббоев, И.А. Турсунов, Н.З. Рахманов, У.Т. Абдукодиров, Ш.М. Кобилов // Экономика и социум. - 2019. - № 12(67). – С. 864-868.

14. Воеводин, С.М. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему [Текст] / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев // Гинекология. – 2017. -№4 (19). –С. 50-52.

15. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2016 г.) // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>

16. Воспалительные изменения в последе и их связь с микробиотой влагалища до родов [Текст] / Д.Г. Дадаева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. -№1 (70). – С. 59-68. Available from: <https://doi.org/10.17816/JOWD52962>

- 17.** Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению [Текст] / Р.А. Иванова [и др.] // Детские инфекции. – 2021. - №4 (20). –С. 47-52. Available from:<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52>
- 18.** Гаврилова, О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей [Текст] / О.А. Гаврилова // Acta biomedica scientifica. –2017. - №4 (2). –С. 15-22.
- 19.** Дарьина, М.Г. Нерешенные задачи статистического учета данных о внутриутробных инфекциях [Текст] / М.Г. Дарьина, И.Г. Техова, К.Н. Мовчан // Медицинский альманах. -2015. -№5. – С. 71–74.
- 20.** Дегтярева, Д.Н. Неонатология : в 2 т. / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама, Ф.Г. Эяля ; пер. с англ. ; под ред. Д.Н. Дегтярева. Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, - 2015. - 708 с.
- 21.** Диагностика, лечение и профилактика некоторых инфекций, специфичных для перинатального периода. Особенности подготовки к беременности [Текст] / И.М. Арестова [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2015. -№1 (25). –С 41-51.
- 22.** Дисбаланс плацентарных циклических и ациклических нуклеотидов и модификация их взаимосвязи с обменом регуляторных газотрансмиттеров при преждевременных родах [Текст] / Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер, А.А. Никашина, Н.В. Палиева, М.А. Левкович, В.В. Авруцкая // Российский вестник акушера-гинеколога. -2023. - №23(5). –С. 13-18.
- 23.** Дифференциально диагностические критерии внутриутробной и ранней неонатальной пневмонии / Г.С. Мамаджанова [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. - №1 (352). –С. 66-72. Available from:<https://dx.doi.org/10.52888/0514-2515-2022-352-1-65-72>
- 24.** Дорофиенко, Н.Н. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты в крови пуповины новорожденных при цитомегаловирусной инфекции в период беременности [Текст] / Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень. -2017. - №70. –С. 74-77.

- 25.** Евсюкова, И.И. Особенности клинического состояния и персистенция *Chlamidia trachomatis* у детей перенесших внутриутробную хламидийную инфекцию [Текст] / И.И. Евсюкова, Л.И. Королева, А.М. Савичева, Б.А. Фоменко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. -№1. –С. 14-17.
- 26.** Ершов Ф.И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях [Текст] / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский. // Вопросы вирусологии. - 2015. - № 2. - С. 5-10.
- 27.** Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации [Текст] / Т. А. Соколовская [и другие] // Экология человека. -2021. № 5. –С. 20–27. Available from: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-5-20-27>
- 28.** Заднипряный, И.В. Кардиоцитопротекторный эффект цитофлавина в условиях экспериментальной перинатальной гемической гипоксии [Текст] / И.В. Заднипряный, О.С. Третьякова, Т.П. Сатаева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. №4 (60). –С. 64-71.
- 29.** Закон Республики Таджикистан от 15.03.2016 г. № 1293 «О внесении изменений и дополнений в семейный кодекс Республики Таджикистан». Постановление Маджлиси Намояндагон и Маджлиси Оли РТ.- Душанбе, 13.01.2016 г. № 296. Одобрено Постановлением Маджлиси Милли Маджлиси Оли РТ.- Душанбе, 03.03.2016 г. № 187.
- 30.** Захаренкова, Т.Н. Клинико-морфологические параллели при антенатальной гибели плода [Текст] / Т.Н. Захаренкова, М.А. Санталова // Проблемы здоровья и экологии. - 2017. - № 3(53). – С. 18-24.
- 31.** Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
- 32.** Ишутина, Н.А. Оценка показателей липидного метаболизма у рожениц и их новорожденных при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Н.А. Ишутина,

Н.Н. Дорофиев // Бюллетень. - 2016. - №3. –С. 60-74. Available from: <https://doi.org/10.12737/20124>

33. Калашников, С.А. Показатели кислотно-основного состояния и газовый состав крови новорожденных при многоплодной беременности [Текст] / С.А. Калашников // Акушерство, Гинекология и Репродукция. -2020. - №6 (14). –С. 612-621. Available from: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.175>

34. Карпова, А.Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика [Текст] / А.Л. Карпова, М.В. Нароган, Н.Ю. Карпов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2017. - №1. –С. 1018. Available from: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18>

35. Кислотно-щелочной баланс и газовый состав пуповинной крови при низкой оценке состояния доношенного новорожденного по шкале Апгар [Текст] / Т.Н. Углаева [и др.] // Вестник СурГУ. -2022. -№3 (53). –С. 32-39. Available from: <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-3-32-39>

36. Клинико – лабораторные особенности токсоплазмоза у женщин с гинекологическими заболеваниями [Текст] / Ж.Г. Морева [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика. -2017. -№6 (16). –С. 375–381.

37. Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование [Текст] / Александрович, Ю.С. [и др.]// Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. -2023. -№3. С. 137–148. Available from: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-137-148>

38. Клинические особенности у детей, перенесших внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию, в городе Алматы [Текст] / Л. Б. Сабирова [и др.] // Молодой ученый. — 2015. — № 10 (90). — С. 454-458. Available from: <https://moluch.ru/archive/90/18678>

39. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. Доступно по: <http://www.raspm.ru/files/CMVI.pdf>. Ссылка активна на 02.02.2018.

- 40.** Кодекс здравоохранения Республики Таджикистан от 30.05.2017 г, №1413.- Душанбе. -2017.
- 41.** Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных [Текст] / К.С. Кирьяков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2018. - №1(63): -С.40–45. Available from:<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45>
- 42.** Кривицкая, Л. В. Внутриутробные инфекции. Сепсис новорожденных: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов лечебного, медико-диагностического факультетов / Л. В. Кривицкая, Ж. П. Кравчук, И. Н. Струповец — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет». - 2009. — 64 с. ISBN 978-985-506-297-5
- 43.** Кривцова, Л.А. Совершенствование диагностики внутриутробной инфекции у новорожденных на основе оценки цитокиновой системы [Текст] /Л.А. Кривцова [и другие] // Мать и Дитя в Кузбассе. -2020. -№1(80). –С. 38-43. Available from:<https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10007>
- 44.** Кубышкина, А.В. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде [Текст] / А.В. Кубышкина, И.И. Логвинова // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2021. -№ 2. –С. 15-23. Available from:<https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23>
- 45.** Кузнецова, О.М. Эпидемиологический анализ заболеваемости внутриутробными инфекциями новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных за многолетний период [Текст] / О.М. Кузнецова, А.Н. Марченко // Фундаментальная и клиническая медицина. -2022. -№7 (3). –С. 31-39. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-31-39>
- 46.** Куклина, Л.В. Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности [Текст] / Л.В. Куклина, Е.Н. Кравченко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2019. - №5(65). -С. 245-250. Available from:<http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-5-245-250>

- 47.** Куклина, Л.В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации [Текст] / Л.В. Куклина, Е.Н. Кравченко, Г.В. Кривчик // *Мать и Дитя в Кузбассе*. -2020. -№2(81). –С. 20-25. Available from:<http://dx.doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10017>
- 48.** Липатов, И.С. Эффективность профилактики гестационной и перинатальной патологии при часто рецидивирующем герпесе с применением цитокиноподобного пептида на прегравидарном этапе [Текст] / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.А. Овчинникова // *Акушерство и гинекология*. -2020. -№1. –С. 94-102. Available from:<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.94-102>
- 49.** Липиды биологических мембран в норме и патологии (обзор литературы) [Текст] / С.В. Мухомедзянова [и др.]// *Acta Biomedica Scientifica*. -2017. - №2(5(1)). –С. 43-49. Available from:https://doi.org/10.12737/article_59e8bcd3d6fcb1.49315019
- 50.** Луценко, М.Т. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / М.Т. Луценко // *Вестник РАМН*. - 2015. - №1. - С. 106-112.
- 51.** Майден, И.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у новорожденных детей (обзор литературы) [Текст] / И.В. Майден, В.А. Тейф // *Смоленский медицинский альманах*. - 2021. - № 4. С. 117-125.
- 52.** Макарова, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
- 53.** Маркеры внутриутробных инфекций у беременных женщин и новорожденных [Текст] / Т. Г. Дмитриева [и др.]// *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. — 2020. — N 4 (21). — С. 29-34.
- 54.** Место молекулярно-генетических методов в мониторинге и диагностике оппортунистических инфекций, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов неонатального и акушерскогинекологического профиля [Текст] / Т.В. Припутневич, Л.А.

Любасовская, Д.Ю. Трофимов, А.Е. Донников, А.А. Быстрицкий, А.Б. Гордеев, Д.М. Сердюкова, Н.Е. Шабанова // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* - 2020. - № 1(27). - С. 53-60.

55. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение [Текст] / Р.Ф. Тепаев [и другие] // *Педиатрическая фармакология.* -2016. №(13). –С. 384–9.

56. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа [Текст] / Т.А. Синюкова, Л.В. Коваленко, А.Э. Каспарова, И.И. Мордовина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* - 2020. - № 2. – С. 97-105.

57. Миночкин, П.И. Предикторная информативность продуктов липопероксидации у новорожденных с полиорганной недостаточностью [Текст] / Миночкин, П.И., Волчегорский, Д.К., Волосников, Д.К. // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2013. - №4. –С. 40-54.

58. Мироманова, Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гриппе А H1N1 pdm09 [Текст] / Н.А. Мироманова // *Журнал инфектологии.* – 2014. – № 6 (1). – С. 29-34

59. Миткинов, О.Э. Клиническое значение применения «Цитофлавина» у недоношенных новорожденных с целью коррекции газового состава крови [Текст] / О.Э. Миткинов, А.А. Цыремпилова, И.Е. Голуб // . - 2012. - №12. –С. 48-50.

60. Михельсона, В.А. Детская анестезиология и реаниматология: Учебник / Под ред. В.А. Михельсона, В.А.Гребенникова.-2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, - 2001.- С.243-256.

61. Национальная коммуникационная программа первых 1000 дней жизни ребёнка в Республике Таджикистан на 2020-2024 годы. UNICEF. -2020. – Душанбе. Таджикистан.

62. Нацун, Л.Н. Снижение смертности детей в перинатальный период: актуальность задачи и территориальная специфика ситуации в России [Текст] /Л.Н. Нацун // *Проблемы развития территории.* -2018. -№ 3 (95). - С. 76-89. Available from:<https://doi.org/10.15838/ptd.2018.3.95.5>

- 63.** Новопольцева, Е.Г. Патология неонатального периода и ее исходы у недоношенных новорожденных: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Новопольцева Екатерина Геннадьевна – Нижний Новгород, 2015. – 301 с.
- 64.** Новые биохимические и функциональные показатели в неонатологии: клиническое значение [Текст] / Л.И. Захарова, Д.В. Печкуров, Г.Ю. Порецкова, Н.С. Кольцова // Наука и инновации в медицине. - 2019. - Т. 4. - №1. - С. 48-52. doi:[10.35693/2500-1388-2019-4-1-48-52](https://doi.org/10.35693/2500-1388-2019-4-1-48-52)
- 65.** Нуржанова, С. Т. Этиологическая структура и особенности клинического течения врожденных и неонатальных пневмоний в Кыргызстане: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08/ С.Т.Нуржанова. – Бишкек, 2015. – 24с.
- 66.** О ситуации по токсоплазмозу в Российской Федерации: Письмо от 16.12.2016 № 01/16835-16-27 [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiologicalsurveillance/?ELEMENT_ID=7537
- 67.** Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Г.В. Петрова [и др.] // -2016. -№2. –С. 61-68
- 68.** Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей [Текст] / И.В. Виноградова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - №2. –С. 100-104. Available from: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-100-104>
- 69.** Ортикбоева, Н.Т. Часто встречаемые внутриутробные инфекции новорожденных [Текст] / Н.Т. Ортикбаева, Х.Н. Сирожиддинова, Г.А. Абдухалик-Заде // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. -2021. -№3(11). –С. 181-183. Available from:<https://doi.org/10.26739/2181-1008>
- 70.** Перепелица, С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) [Текст]

/ С.А. Перепелица // Общая реаниматология. - 2018. №3(14): -С. 54–67. Available from: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>

71. Перинатальная асфиксия доношенных новорожденных: от патофизиологии к долгосрочным исходам [Текст] / А.С. Петрова [и др.] // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. - 2023. -№4(2). –С. 88-96. Available from: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-88-96>

72. Перинатальные факторы риска гидроцефалии плода и новорожденных [Текст] / Е.И. Мартыненко [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. -2023. -№3 (94). С. 61-66.

73. Петрова К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности [Текст] / К.К. Петрова // Acta biomedica scientifica. -2019. -№4(3). –С. 44-51. Available from: <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>

74. Пирматова, Д.А. Частота и медико-социальные особенности беременных с гестационным сахарным диабетом в сочетании с анемией. Вестник Авиценны [Текст] / Д.А. Пирматова, М.Ф. Додхоева // – 2019. - №2 (21). –С. 206-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-206-213>

75. План действий по сексуальному и репродуктивному здоровью матери, новорожденных, детей и подростков в рамках национальной Стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период 2016-2020 годы. – Душанбе. -2015.

76. Пневмония у новорожденных и детей грудного возраста: этиологическая структура и клиничко-рентгенологические особенности [Текст] / Л.Ф. Джумаева [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана – 2018. -№2. –С. 197-203.

77. Поздние недоношенные новорожденные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 1. Дискуссии по поводу пролонгирования беременности и целесообразности антенатальной профилактики дистресс-синдрома на поздних сроках беременности [Текст] / А.Л. Караваева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. -2022. - № 2 (10). –С. 55-62.

- 78.** Поражения органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Н.В. Рогозина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. - № 2 (12). – С. 57-64. Available from: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-57-64>
- 79.** Послова, Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика внутриутробных инфекций [Текст] / Л. Ю. Послова // Медицинский альманах. – 2016. – №. 3 (43). – С. 26-31.
- 80.** Постановление Правительства Республики Таджикистан «О Правилах проведения обязательного медицинского обследования лиц, вступающих в брак» от 23.08.2016 г (№ 374).- Душанбе.- 2016.- 3 с.
- 81.** Преждевременные роды. Роль инфекции [Текст] / Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, Е.Р. Плеханова, Л.Е. Бреусенко, Я.С. Борисов // Врач. – 2021. - № 1. – С. 62-70.
- 82.** Применение цитофлавина у детей школьного возраста и раннего школьного возраста с последствиями перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы [Текст] / С.Ю. Лаврик [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. -2016. №10. –С. 34-37. Available from: <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201611610134-37>
- 83.** Пухтинская, М.Г. Патогенетические механизмы клеточной альтерации и методы ее коррекции у новорожденных с респираторной патологией: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08. / Пухтинская Марина Гаевна – Ростов-на Дону, 2017. – 308 с
- 84.** Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности [Текст] / Е.Ю. Дубоносова [и др.] // Педиатрическая фармакология. -2021. - №6 (18). –С. 451-459.
- 85.** Расстройства баланса натрия у ребенка с тяжелой черепно-мозговой травмой [Текст] / Александрович, Ю.С. [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2019. - №1 (65). –С. 39-45.

- 86.** Результаты деятельности медицинских организации, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019-2021, в Российской Федерации [Текст] / Кубанова, А.А. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. -2022. №98 (5). –С. 18-33. Available from: <https://doi.org/10.25208/vdv1337>
- 87.** Ремнёва, О.В. Предикторы тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных [Текст] / О.В. Ремнёва [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. -№4 (3). –С. 15-21. Available from: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
- 88.** Ренге Л.В. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции [Текст] /Л.В. Ренге, Л.Г. Баженова, Н.В. Зорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - №1. –С. 40-44. Available from: <https://doi.org/10.17116/rosakush201616140-44>
- 89.** Роль антиоксидантных ферментов в развитии респираторных заболеваний у детей [Текст] / Т.Р. Сафиуллин [и др.] // Трансляционная медицина. -2023. №1 (10). –С. 46-51. Available from: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-1-46-51>
- 90.** Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидизирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных [Текст] / О.А. Савченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2020. №5(65). –С.42-46.
- 91.** Роль цитомегаловирусной инфекции в поражении желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста / Н.П. Вайнштейн [и др.] // Журнал непрерывного медицинского образования врачей. - 2018. - №4 (6). –С. 70-85.
- 92.** Рюмин, А.М. Цитомегаловирус как возбудитель внутриутробной инфекции [Текст] / А.М. Рюмин, О.Л. Соболевская, Д.М. Собчак // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. -2017. -№33. –С. 89-94.

- 93.** Савватеева, В.Г. Характеристика течения цитомегаловирусной инфекции у новорожденных с учетом виремии [Текст] / В.Г. Савватеева, Н.С. Ветрова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2014. - Т. 131. - № 8. - С. 98-100.
- 94.** Савин, И.А. Водно-электролитный нарушения в нейрореаниматологии / Савин, И.А., Горячев, А.С. – М.: «Аксиом графика юнион». -2015. – 333 с.
- 95.** Савичева, А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного [Текст] / А.М. Савичева // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 3-8.
- 96.** Самсыгина, Г. А. Герпес-вирусные инфекции у детей [Текст] / Г. А. Самсыгина // Consilium Medicum. – 2016. -№2. –С. 18-23.
- 97.** Сахарный диабет и беременность [Текст] / Т.М. Ахмедова [и другие] // Здравоохранение Таджикистана. - 2018; - №1. –С. 73-81.
- 98.** Серебрякова, Е.Н. Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности [Текст] / Е.Н. Серебрякова, Д.К. Волосников // Трудный пациент. -2016. -№8–9. –С. 19–22
- 99.** Сижажева, А.М. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции [Текст] / А.М. Сижажева // Инновационная наука. - 2015. - № 12-2. - С. 289-292.
- 100.** Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика [Текст] / Н.В. Холоднова [и др.] // Детские инфекции. -2019. №4(18). –С. 56-63. Available from: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63>
- 101.** Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию [Текст] /Е.В. Лоскутова [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2018. - №5(63). –С. 35-138.
- 102.** Сравнительная оценка прогностической способности шкал nSOFA и NEOMOD у недоношенных новорожденных [Текст] / Р.Г. Идрисова [и другие] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2022. -№ 3 (12). –С. 351–359. Available from: <https://doi.org/10.17816/psaic1278>

- 103.** Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст] / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. М. : Медицина, - 1977. С. 66–68.
- 104.** Структура ранней неонатальной смертности в стационаре 3 уровня [Текст] / Т.Н. Холова, А.П. Пулатова, М.Я. Камилова, Г.К. Давлятзода, Н.Н. Шарипова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. -2017. - № 3(23). – С. 105-108.
- 105.** Ткаченко, А. К. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» [Текст] / А.К. Ткаченко, О. Н. Романова, Е. М. Марочкина // «Журнал Гродненского государственного медицинского университета № 1, 2017, С. 103-108.
- 106.** Турдиева, Ш.Т. Влияние TORCH-носительства матерей на развитие врожденной сердечно сосудистой патологии детей [Текст] / Ш.Т. Турдиева, Б.Б. Абдурашидов // Вестник национального детского медицинского центра. - 2022. - № 1143. – С. 49-51.
- 107.** Факторы и распространенность врожденных пороков развития в Республике Таджикистан. Здравоохранение Таджикистана [Текст] / Р.А. Рахматова, З.Н. Набиев, Б.А. Шамсов, С.Р. Зоиров // - 2022. - №4. –С. 64-70. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-355-4-64-70>
- 108.** Фурман Е.Г. Взаимосвязь тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных на третьи сутки жизни с клиническими и лабораторными показателями [Текст] / Е.Г. Фурман, А.В. Николенко, Г.В. Кулижников // Пермский медицинский журнал. -2019; №6(36). –С. 12– 18. Available from: <https://doi.org/10.17816/pmj36612-18>
- 109.** Характеристика патологических состояний у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, ассоциированной с ВПС [Текст] / З.Ж. Рахманкулова [и др.] // Российский педиатрический журнал. -2022. - №3(1). –С. 253.
- 110.** Хламидийная инфекция у беременных: возможности оценки состояния плода и новорожденного с использованием некоторых острофазовых

показателей крови и методов логистической регрессии [Текст] / В.С. Гребнева [и другие] // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2022. – №3(90). – С. 54-61. Available from: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-54-61>

111. Хронический токсоплазмоз и беременность: эпидемиология, клиника, диагностика [Текст] / М.С. Саидов [и др.] // *Международный научно-исследовательский журнал*. - 2022. - № 2 (116). –С. 143-148. Available from:<https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.058>

112. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению [Текст] /В.И. Шахгильдян [и другие] // *Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение*. - 2020. - Т. 8. - № 2. - С. 80 - 94.

113. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи) [Текст] / И.А. Беляева [и другие] // *Педиатрическая фармакология*. – 2018. №2 (15). – С. 168–174.

114. Цитофлавин в лечении гипоксически-ишемических поражений нервной системы у детей первого месяца жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом [Текст] / В. И. Струков [и др.]// *Известия высших учебных заведений* – 2013. – № 2 (26). – С. 94–103.

115. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие / Н.П. Шабалов - М.: ГЭОТАР-Медиа. -2020. - Т. 2. - 752 с.

116. Шукюрова, Ф.А. Ультразвуковые признаки внутриутробного инфицирования плода [Текст] / Ф.А. Шукюрова // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1 (10) – С. 2104-2107

117. Щербина, Н. А. Этиологическая структура внутриутробных инфекций у беременных и новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода [Текст] / Н. А. Щербина, Л. А. Выговская // *ScienceRise: Medical Science*. – 2017. – № 10 (18). – С. 48–54.

- 118.** Эпидемиологические особенности внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных в Российской Федерации [Текст] / М.В. Иванова [и другие] // Инфекция и иммунитет. -2019. -№1. -С.193-202.
- 119.** Юрьева, О.В. Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в регуляции иммунной патологии [Текст] / О.В. Юрьева, В.И. Дубровина // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. - №2 (1). –С. 159-163.
- 120.** Юсупова М.А. Клинические особенности течения и новые подходы к лечению внутриутробных вирусно-бактериальных инфекций у новорожденных / М.А. Юсупова, К.И. Исмаилов // Здравоохранение Таджикистана. -2022. -№3. –С. 78-82.
- 121.** Является ли лейкоцитоз значимым диагностическим маркером инфекционно - воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни? [Текст] / О.В. Ионов [и другие] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. -№1(11). –С. 81–88
- 122.** Adachi K.N. mydia trachomatis Screening and Treatment in Pregnancy to Reduce Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes [Text] / K.N. Adachi, K Nielsen-Saines, J.D. Klausner // A Review. Front. Public Health. -2021. -№9. –P. 53-1073. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.531073>
- 123.** Alves, J.B. Neonatal sepsis: mortality in a municipality in Southern Brazil, 2000 to 2013 [Text] / J.B. Alves [et al] // Rev Paul Pediatr. – 2018. - № 36(2). – P. 132-140.
- 124.** American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock [Text] / A.L. Davis, [et al] // Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 4, No. 6. – P. 1061–93.
- 125.** Awad Z. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [Text] / Z Awad, C Huins, D.D. Pothier // Cochrane Database System Review. -2012. - №8. – P. 69-87. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006987.pub2>
- 126.** Bagga, R. Genital Micro-Organisms in Pregnancy [Text] / R. Bagga, P. Arora // Front Public Health. – 2020. - № 8. – P. 225.

- 127.** Blood lactate clearance as predictors of mortality in neonatal sepsis [Text] / S. Chaudhry et al // Journal Ayub. Med. Coll. Abbottabad. - 2022; 34 (3): 438-441. Available from: <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-9087>.
- 128.** Cannon, M.J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [Text] / M.J. Cannon, D.S. Schmid, T.B. Hyde // Rev Med Virol. – 2010. Vol. 20(4). –P. 202–213.
- 129.** Chlamydia infection [Text] / European Centre for Disease Prevention and Control // ECDC. Annual epidemiological report for 2016. – Stockholm: ECDC, 2018.
- 130.** Cnattingius S. Rates of metabolic acidosis at birth and Apgar score values at 1, 5, and 10 min in term infants: a Swedish cohort study [Text] / S. Cnattingius, S. Johansson, N. Razaz // J Perinat Med. 2020; 48(5): 514–5. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0429>
- 131.** Costa, M.L. Infections in the Placenta [Text] / M.L. Costa, G. de Moraes Nobrega, A. Antolini-Tavares Key // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2020. - № 47(1). - P. 133- 146.
- 132.** D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. [Text] // Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Apr;61(4):436-444. doi: 10.1002/uog.26136. PMID: 36484439.
- 133.** De Rose D.U., Bompard S, Maddaloni C,. Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome. [Text] // J Med Virol. 2023 Aug; 95(8):e29024. doi:10.1002/jmv.29024. PMID: 37592873.
- 134.** Desale, M. Ending preventable maternal and newborn deaths due to infection [Text] / M. Desale // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2016. - Vol. 36. - P. 116-130.
- 135.** Die L, Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants [Text] / L. Die // European Journal of Pediatrics. -2022; -181: P.3429-38

- 136.** Donati, L. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy [Text] / L. Donati// Archives of Gynecology and Obstetrics. - 2010. – Vol. 281 (4). - P. 589-600.
- 137.** Download .nbibBradley H. McQuillan GM Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999–2010 [Text] / J Infect Dis // . – 2014. Vol. 209. –P. 325–333. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit458> PMID: 24136792
- 138.** Dunay, I.R. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice [Text]/ I.R. Dunay // Clin. Microbiol. Rev. . - 2018. Vol. 31. –P. 4.
- 139.** Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review [Text] / F. Cortese et al // Pediatr Neonatol. - 2016. – Vol. 57(4). - P.265-73.
- 140.** Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. [Text] // Pediatrics. 2015 Mar; 135(3):483-8. doi: 10.1542/peds.2014-2026. PMID: 25687145; PMCID: PMC9923582
- 141.** Effect of chorionicity on umbilical cord blood acid-base analysis of the second twin [Text]/ M. Blitz.J et al // Twin Res Hum Genet. – 2020. Vol. 23. №3. – P. 178–83.
- 142.** Egloff C. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus [Text] / C. Egloff // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2023. Vol. 61. –P. 59–66.
- 143.** Epidemiology and Etiology of Invasive Bacterial Infection in Infants ≤ 60 Days Old Treated in Emergency Departments [Text] / C. Woll, M.I. Neuman, C.M. Pruitt et al. // J Pediatr. – 2018. – Vol. 200. – P. 210-7.
- 144.** Feldman, D. M. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy [Text]/ D. M. Feldman, D. Timms, A. F. Borgida // Clinics in laboratory medicine. – 2010, Sep. – № 30(3). – P. 709-720.
- 145.** Galinsky, R. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development [Text] / Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ.// J Pregnancy. -2013. – P. 412-831.

- 146.** Gallo V. et al. Distribution study of Chlamydia trachomatis genotypes in symptomatic patients in Buenos Aires, Argentina: association between genotype E and neonatal conjunctivitis. [Text] // BMC Research Notes. - 2010. - № 3. – P. 34.
- 147.** Gantt S. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection [Text] / S. Gantt et al // JAMA Pediatr. - 2016. Vol. 170(12). –P. 1173–1180. Available from: <https://doi.org/10.1001/2016.2016>
- 148.** Garcia-Bermejo, I. Diagnostico serologico de las infecciones congynitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnostica [Serological diagnosis of congenital infections and algorithms to improve diagnostic efficacy] [Text] / I. Garcia-Bermejo, F. de OryManchon // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2015. – № 33(2). – P.20-26.
- 149.** Giakoumelou, S. The role of infection in miscarriage [Text] / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri, G. Entrican, S.E.M. Howie, A.W. Horne // Hum Reprod Update. - 2016. -№ 22(1). – P. 116–133.
- 150.** Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis [Text] / L. Liu, S. Oza, D. Hogan et al. // Lancet. – 2015. – Vol. 385, No. 9966. – P. 430–40.
- 151.** Goncalves F.G. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. [Text] / F.G. Goncalves, L. Caschera, S.R. Teixeira, A.N. Viaene, L. Pinelli, K. Mankad, C.A.P.F. Alves, X.R. Ortiz-Gonzalez, S. Andronikou, A. Vossough // Pediatr Radiol. – 2020. - № 50(10). – P.1424-1447.
- 152.** Goswami I.R. Metabolic acidosis rather than hypo/hypercapnia in the first 72 hours of life associated with intraventricular hemorrhage in preterm neonates [Text] / I.R. Goswami et al // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. Vol. 18. –P. 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1701649>
- 153.** Gulin, E. Histological Chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis [Text] / G.Erdemir et al // Pediatrics and Neonatology. - 2013. - Vol. 54(4). - P. 267-274.
- 154.** Habert, R. Claude Bernard, the Founder of Modern Medicine [Text] / R. Habert // Cells. – 2022. Vol. 11. – P. 1702. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells11101702>

- 155.** Harris, J.B. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update [Text] / J.B. Harris, A.P. Holmes // J Pediatr Pharmacol Ther. – 2017. - № 22(2). – P.88-93.
- 156.** Hooven, T. A. Pneumonia. [Text] / T. A. Hooven, R. A. Polin // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2017. – Vol. 22. – № 4. – P. 206-213.
- 157.** How to use... neonatal TORCH testing [Text] / E. P. De Jong [et al.] // Archives of Disease in Childhood-Education and Practice. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P.93-98.
- 158.** Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection [Text] / G.T.J. van Well, L.A. Daalderop, T. Wolfs et al. // Molecular and Cellular Pediatrics. – 2017. – Vol. 4. – P. 4.
- 159.** Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China—A meta-analysis [Text] / J.-Y. Li, S.-Q. Chena, Y.-J. Yan et al. // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 71. – P. 89–93.
- 160.** Iin H., Xu L., Porter N.A. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis [Text] / H. Iin, L. Xu, N.A. Porter // Chem. Rev. – 2011. Vol. 111 (10). –P. 5944–5972. Available from: <https://doi.org/10.1021/cr200084>
- 161.** Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis [Text] / C.C. Peng, J.H. Chang, H.Y. Lin et al. // Pediatrics and Neonatology. – 2018. – Vol 59, No. 231. – 237.
- 162.** Jain V.G., Willis K.A., Jobe A, Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. [Text] // Pediatr Res. 2022 Jan; 91(2):289-296. doi: 10.1038/s41390-021-01633-0. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34211129; PMCID: PMC8720117.
- 163.** James S.H. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection [Text] / S.H. James, D.W. Kimberlin // Curr. Opin. Pediatr. – 2016. Vol. 28(1). –P. 81–85.
- 164.** James S.H. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment [Text] / S.H. James, D.W. Kimberlin // Clin. Perinatol. – 2015. Vol. 42. –P. 47–59.

- 165.** Janota J. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU [Text] / J. Janota et al // *Ir J Med Sci.* -2008. Vol. 177(1). –P. 11–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-008-0115-5>
- 166.** Kawada J.I. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening [Text] / J.I. Kawada et al // *J Clin Virol.* – 2015. Vol. 65. –P. 41–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.01.015>
- 167.** Khan, K. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations [Text] / K. Khan, W. Khan // *Parasitol Int.* – 2018. - № 67(6). – P. 715-721.
- 168.** Kicinski P, Malachowska B, Wyka K, Gach A, The level of extracellular superoxide dismutase in the first week of life in very and extremely low birth weight infants and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2019 Aug 27; 47 (6): 671-676. doi: 10.1515/jpm-2018-0418. PMID: 31365347.
- 169.** Kikuchi H. Evaluation of 3-tier and 5-tier FHR pattern classifications using umbilical blood pH and base excess at delivery [Text] / H. Kikuchi et al // *PLoS One.* – 2020. Vol. 15(2). 228 - 63. Available from: <https://doi.org/10.1371/0228630>
- 170.** Kimberlin D.W. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease [Text] / D.W. Kimberlin et al // *N Engl J Med.* - 2015. Vol. 372(10). – P. 933–943. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599>
- 171.** Korr G. Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control [Text] / Korr G et al // *BMC Infect. Dis.* -2017. Vol. 17. –P. 471.
- 172.** Kotzbauer, David M.D. Andresen, Clinical and laboratory characteristics of central nervous system herpes simplex virus infection in neonates and young infants. [Text] // *The Pediatric Infectious Disease Journal* 33(11):p 1187-1189, November 2014. |DOI: 10.1097/INF.0000000000000433
- 173.** Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.* 2021 Jun 4; 13(6):1078. doi: 10.3390/v13061078. PMID: 34200083; PMCID: PMC8227981.

- 174.** Leruez-Ville M. Antenatal screening for cytomegalovirus infection: to know the chance, the chance to know [Text] / M. Leruez-Ville et al // *Lancet Child Adolesc. Health.* -2019. Vol. 3. –P. 675–677.
- 175.** Lopez-Medina E. The mortality of neonatal herpes simplex virus infection [Text]/ E. Lopez-Medina, J.B. Cantey, P.J. Sánchez// *Journal Pediatr.* – 2015. Vol. 166. –P. 1529–32.
- 176.** Lorente L., Martin M.M., Abreu-Gonzalez P., Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. / L. Lorente, M.M. Martin, P. Abreu-Gonzalez // *Crit. Care.* – 2013: 17 (6): R290. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc13155>.
- 177.** Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. [Text] // *Pediatr Infect Dis J.* - 2017. -№36 (12). – P. 1205-1213. doi:10.1097/INF.0000000000001763. PMID: 29140947.
- 178.** Mandelbrot L. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine versus spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: A multicenter, randomized trial [Text]/ L. Mandelbrot // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. Vol. 4. –P. 386–386.
- 179.** Marsico C. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment [Text] / C. Marsico, D.W. Kimberlin // *Ital J Pediatr.* – 2017. Vol. 43(1). – P. 38. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0358-8>
- 180.** Maternal-Fetal Infections (Cytomegalovirus, Toxoplasma, Syphilis): Short-Term and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in Children Infected and Uninfected at Birth. [Text] / Auriti C et al // *Pathogens.* - 2022. -№11 (11). –P. 1278. doi:10.3390/pathogens11111278. PMID: 36365029; PMCID: PMC9692284.
- 181.** Mathias M, Taylor J, Mendralla E, Perez M. Neonatal Extracellular Superoxide Dismutase Knockout Mice Increase Total Superoxide Dismutase Activity and VEGF Expression after Chronic Hyperoxia. [Text] / M. Mathias, J. Taylor, E. Mendralla,

- M. Perez // *Antioxidants* (Basel). - 2021. -№1 (10). – P.1236. doi:10.3390/antiox10081236. PMID: 34439484; PMCID: PMC8388997.
- 182.** McAuley, J.B. Congenital Toxoplasmosis [Text] /J.B. McAuley, // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* - 2014. - Vol. 3, № 1. - P. 30-35.
- 183.** Merih Çetinkaya. A New Scoring System For Evaluation of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Premature Infants [Text] /Merih Çetinkaya, N. Köksal, H. Özkan // *Am J Crit Care.* - 2012. - Vol. 21. - P. 328-337.
- 184.** Nahmias, A.J. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegol-and herpes simplex viruses [Text] / A. J. Nahmias // *Pediatric Research.* – 1971. – Vol. 5, № 8. – P. 405.
- 185.** Nenna R, Zhai J, Spangenberg A, Cytomegalovirus serology in young to mid-adult life and decline of lung function. [Text] // *Clin Respir J.* – 2023. – Vol. 17, № 5. – P. 468-472. doi:10.1111/crj.13600. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36924061; PMCID: PMC10214568.
- 186.** Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. [Text] /L. Newman, J. Rowley, S. Vander Hoorn // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 8, № 10. –e0143304. doi:10.1371/journal.pone.0143304. PMID: 26646541; PMCID: PMC4672879.
- 187.** Nicole, S. Neonatal Herpes Simplex Virus Disease Updates and Continued Challenges [Text] / M. E. Patton [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2018. – Vol. 67, № 10. – P.1535-1542.
- 188.** Paquet C. Toxoplasmosis in Pregnancy. Prevention, Screening and Treatment [Text] / C. Paquet et al. // *J. Obstet. Gynecol. Can.* - 2013. Vol. 35 (1). P. 1-7.
- 189.** Patton, M.E. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Nonpregnant Women in the United States [Text] / M. E. Patton // *Clinical Infectious Diseases.* – 2018. – Vol. 67, № 10. – P.1535-1542.
- 190.** Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of French Multidisciplinary Working

- Group. [Text] // Pathogens. – 2019. – Vol. 18, №8. – P. 24. doi: 10.3390/pathogens8010024. PMID: 30781652; PMCID: PMC6470622.
- 191.** Pomares, C. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis [Text] / C. Pomares, J.G. Montoya // J Clin Microbiol. – 2016. - № 54(10). – P. 2448-2454.
- 192.** Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice [Text] / United Nations Population Fund, World Bank & United Nations Children’s Fund (UNICEF). – 3rd ed. – World Health Organization, 2015.
- 193.** Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid [Text] / D. Blazquez-Gamero et al // Journal Maternal and Fetal Neonatal Medicine. - 2017. - №6, -P. 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387890>
- 194.** Progressive intracranial calcification in young infants with congenital Rubella syndromes [Text] / Huang Chao-Ching et al. // Dev. Med. and Child Neurol., - 1995. - № 3. - P. 20-21.
- 195.** Racicot, K. Risks associated with viral infections during pregnancy [Text] / K. Racicot, G. Mor // J Clin Invest. – 2017. - № 127(5). – P.1591-1599.
- 196.** Reef, S.E. Rubella / S.E. Reef, Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant [Text] / Eds. J.S. Remington, J.O. Klein, C.B. Wilson // – 8th ed. Philadelphia: Elsevier, – 2015. – P. 894-932
- 197.** Rostami A, Riahi S.M., Gasser R.B. Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. [Text] / A. Rostami, S.M. Riahi, R.B. Gasser // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2019. - № 127(5). – e0007807. doi:10.1371/journal.pntd.0007807. PMID: 31609966; PMCID: PMC6822777.
- 198.** Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination – Global progress, 2000-2012 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2013. – Vol. 62. – P.983-986.
- 199.** Rudnick, C.M., Hoekzema, G.S. Neonatal herpes simplex virus infections. [Text] / C.M. Rudnick, G.S. Hoekzema // Am Fam Physician. – 2002. Vol. 15. №65, - P.1138-42. PMID: 11925091.

- 200.** Ruffini E. Congenital and perinatal infections in the Marche region (Italy): an epidemiological study and differences between ethnic groups [Text] / E. Ruffini et al // *Infez Med.* – 2014. Vol. 22. №3, - P. 213-221.
- 201.** Saldan, A. Testing for cytomegalovirus in pregnancy [Text] / A. Saldan [et al.] // *Journal of clinical microbiology.* – 2017. – Vol. 55, № 3. – P. 693-702.
- 202.** Samies, N.L. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. [Text] // *Antiviral Res.* – 2020. – Vol. 176. – P. 104-721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044154; PMCID: PMC8713303.
- 203.** Santos, R.P. A partial guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections [Text] / R.P. Santos, D. Tristram // *Pediatr Clin North Am.* – 2015. – Vol. 62, No. 2. – P. 491-508.
- 204.** Santotoribio J.D. Neuroapoptosis in newborns with respiratory acidosis at birth [Text] / J.D. Santotoribio et al. / *Clinical Biochemistry.* – 2019. - №74. – P. 69–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.08.013>
- 205.** Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases, fourth edition: Elsevier; [Text] 2012. <http://store.elsevier.com/Principles-and-Practice-of-Pediatric-Infectious-Diseases/Sarah-Long/isbn-9781437727029/> (дата обращения 03.04.2016).
- 206.** Sauerbrei, A. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention [Text] / A. Sauerbrei // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2016. – Vol. 76(12). – P. 1310-1317.
- 207.** Shen, C. Genetic Factors Contribute to Risk for Neonatal Respiratory Distress Syndrome among Moderately Preterm, Late Preterm, and Term Infants. [Text] / C. Shen, Q. Zhang, J. Meyer // *J. of Pediatrics.* – 2016. – Vol. 172. – P. 69-74.
- 208.** Singh, G.K., and Yu SM. Infant Mortality in the United States-2017: Large Social Inequalities have persisted for Over a Century. [Text] // *Int J MCH AIDS.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 9-31. doi:10.21106/ijma.271. PMID: 31049261; PMCID: PMC6487507.

- 209.** Spinillo, A. The role of the placenta in fetoneonatal infections [Text] / A. Spinillo, A.D. Iacobone, I.G. Calvino, I. Alberi, // *Early Hum Dev.* – 2014. - №90 (1). – P.7-9.
- 210.** The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis [Text] / I. Bellos, G. Fitrou, V. Pergialiotis et al. // *European Journal of Pediatrics.* – 2018. – Vol. 177, No.5. – P. 625-632
- 211.** The importance of biomarkers in neonatology [Text] / M. Mussap, A. Noto, F. Cibecchini, V. Fanos // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 18, №1. – P.56–64.
- 212.** The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth [Text] / S.J. Choi et al // *Ann Lab Med.* - 2012. - Vol. 32(3). - P.194-200.
- 213.** Torgerson, P.R. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review [Text] / P.R. Torgerson, P. Mastroiacovo // *Bulletin World Health Organization.* – 2013. Vol. 91. №7. – P. 501-508.
- 214.** Toxoplasmosis Study Group. Unrecognized ingestion of *Toxoplasma gondii* oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America [Text] / K. Boyer et al // *Clin Infect Dis.* – 2011. №53 (11). –P. 1081-1089. doi: 10.1093/cid/cir667. PMID: 22021924; PMCID: PMC3246875.
- 215.** Van Herk W., Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use [Text] / W. Van Herk, M. Stocker, A.M. van Rossum // *Journal Infectology* - 2016. - Vol.72. - P.77-82.
- 216.** Vascular Endothelium in Neonatal Sepsis: Basic Mechanisms and Translational Opportunities [Электронный ресурс] [Text] / C. Pietrasanta, L. Pagni, A. Ronchi, I. Bottino, B. Ghirardi, G. Sanchez-Schmitz et al. // *Frontier in Pediatric.* – 2019. – Vol. 7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00340>
- 217.** Vertical transmission from abortive material and blood with emphasis on *T. gondii* [Text] / A.A. Barbaresco et al // *Review Brazilian Gynecology and Obstetrics.* - 2014. V. 36, №1. –P. 17-22.

- 218.** Vidarsson, G. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions [Text] / G. Vidarsson, G. Dekkers, T. Rispen // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol.5. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>.
- 219.** Viscardi, R.M. Perinatal inflammation and lung injury [Text] / R.M. Viscardi // *Seminar Fetal Neonatal Medicine* - 2012. - Vol. 17, - №1. - P. 30-35.
- 220.** Whitley RJ, Hook EW. Shedding Patterns of Genital Herpes Simplex Virus Infections. [Text] // – 2022. - №328. –P. 1710-711.
- 221.** Whitley, R.J. Congenital Cytomegalovirus and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: To Treat or Not to Treat? [Text] / R.J. Whitley // *Pediatr Infect Dis J*. – 2019. - № 38. – P.60-63.
- 222.** WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis. Geneva: World Health Organization; [Text] 016. 4, Recommendations for treatment of chlamydial infections. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379708/>
- 223.** Yi T.J., Shannon B., Chieza L. Valacyclovir therapy does not reverse herpes-associated alterations in cervical immunology: a randomized, placebo-controlled crossover trial [Text] / T.J. Yi. B. Shannon, L. Chieza // *Journal Infection Disease*. - 2014. - Vol. 1.210, № 5. - P. 708-12.
- 224.** Zhang, L. The epidemiology and disease burden of congenital TORCH infections among hospitalized children in China: A national cross-sectional study [Text] / L. Zhang // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2022. - № 16(10). - e0010861.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1 -А] Музаффаров Ш. С. Клинические особенности течения и современные методы лечения при врожденном токсоплазмозе у новорожденных [Текст] / Ш.С. Музаффаров, М.С. Талабов, А.Ш. Зарипов // Здоровоохранение Таджикистана. - 2019. - №1. – С. 56-61.

[2 -А] Музаффаров Ш.С. Состояние электролитного баланса у новорожденных детей при внутриутробной инфекции [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов // Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана. - 2021. - №2 (11). –С. 36-43

[3 -А] Музаффаров Ш.С. Особенности газового состава и кислотно – основного состояния крови у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов // Здоровоохранение Таджикистана. - 2021. - №2. –С. 59-65.

[4 -А] Музаффаров Ш.С. Окислительно – антиоксидантный статус организма новорожденных детей при специфических внутриутробных инфекциях / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов // Вестник Авиценны. – 2023. - №2. –С. 192-199.

[5 -А] Музаффаров Ш.С. Ҳолати оксидшавии кислотагӣи чарбҳо дар кӯдакони навзоди гирифтори сироятҳои дохилибатнии ҳос [Матн] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, С.Н. Давлатова // Авҷи Зӯҳал. – 2023. - №2. –С. 98-102.

Статьи и тезисы, опубликованные в отечественных и иностранных научных медицинских журналах и материалах конференций

[6 -А] Музаффаров Ш.С. К вопросу о состоянии электролитного гомеостаза у новорожденных детей со специфической внутриутробной инфекции [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, З.А. Таджибаева // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. – 2018. –С. 667-669.

[7 -А] Музаффаров Ш.С. Особенности некоторых показателей электролитного состава у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией [Текст] / Ш.С. Музаффаров, Н.А. Ходжибекова, И.С. Шамсуллоев // Материалы

ХII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению». – Тверь. - 2018. –С. 672 – 674.

[8 -А] Музаффаров Ш.С. Степень корреляции газового состава и электролитного гомеостаза у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией [Текст] / Ш.С. Музаффаров // Материалы 16-й научно – практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Медицинская наука – новые возможности». –Душанбе. -2021. –С. 752.

[9 -А] Музаффаров Ш.С. Ҳолати толерантнокии иммунологӣ дар кӯдакони гирифтори сироятҳои дохилибатнии омехта [Мант] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, М.А. Юсупова // Авҷи Зухал. – 2019. -№2. –С. 61-65.

[10 -А]Музаффаров Ш.С. Состояние плазменного звена гемостаза у новорожденных детей со специфической внутриутробной инфекции [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, Ф.Ф. Зокирова // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. –Душанбе. – 2019. –С. 312-314.

[11 -А] Хусусиятҳои зинаи плазмавии системаи гемостаз дар кӯдакони навзоди гирифтори сироятҳои дохилибатнии ҳос [Матн] / Ш.С. Музаффаров, Ф.Ф. Зокирова, Г. Ҷ. Расулова, Г.Т. Мирзоева, Р.А. Нурова // Модар ва кӯдак – Душанбе. – 2019. –С. 40-45.

[12 -А] Музаффаров Ш.С. Клинико-гомеостатическая характеристика специфической внутриутробной инфекции у новорожденных детей [Текст] / Ш.С. Музаффаров, Дж.А. Бодурханова // Материалы 14-й научно – практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе. – 2019. –С. 318-319.

[13 -А] Музаффаров Ш.С. Состояние плазменного звена гемостаза у новорожденных детей со специфической внутриутробной инфекции [Текст] / Ш.С. Музаффаров, В.И. Мирзоев // Материалы 14-й научно – практической

конференции студентов и молодых ученых-медиков «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе. – 2019.

[14 -А] О степени нарушения электролитного гомеостаза при врождённой цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Ш.С. Музаффаров, С.Н. Давлатова, З.А. Таджибаева, Н.А. Ходжибекова // Материалы XX международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных и V Форума молодёжных научных сообществ. – Витебск. -2020. –С. 324-327.

[15 -А] Музаффаров Ш.С. Степени изменения газовых параметров и КОС крови у новорожденных детей при ЦМВИ [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, М.А. Исмоилова // Мать и дитя. – Душанбе. -2020. -С. 33-35.

[16 -А] Музаффаров Ш.С. Состояние газовых параметров и кислотно – щелочного равновесия крови у новорожденных детей с ВУИ [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, Х.Р. Зурхолова // Материалы 68-ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. - Душанбе. – 2020. –С. 342-344.

[17 -А] Музаффаров Ш.С. Состояние белково – электролитного гомеостаза у новорожденных детей при ВУИ [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, Н.Н. Ниёзова // Материалы 15-й научно – практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. – 2020. –С. 292-293.

[18 -А] Музаффаров Ш.С. Некоторые нюансы электролитного гомеостаза у новорожденных детей с ВУИ в раннем неонатальном периоде [Текст] / Ш.С. Музаффаров, М.А. Исмоилова, Н.А. Ходжибекова // Материалы VIII всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Тверь. -2020. –С. 42-43.

[19 -А] Музаффаров Ш.С. Нарушения газовых параметров и кислотно-основного равновесия у новорожденных детей при внутриклеточных внутриутробных инфекциях [Текст] / Ш.С. Музаффаров, Д.А. Азимова //

Материалы 75-й международной научно-практической конференции студентов – медиков и молодых учёных СамГМУ. –Самарканд. -2021. –С. 576-577.

[20 -А] Музаффаров Ш.С. Антиоксидантная терапия у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях [Текст] / Ш.С. Музаффаров, Г.К. Асламова, П.Г. Зарифова // Материалы 17-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. – Душанбе. -2022.

[21 -А] Музаффаров Ш.С. Оптимизация антиоксидантной защиты организма новорожденных при внутриутробных инфекциях [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.К. Махкамов, А.Ш. Зарипов // Материалы 28-й научно – практической конференции с международным участием “Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения”. –Душанбе. -2022. –С. 69-70.

[22 -А] Музаффаров Ш.С. К вопросу о буферной системы организма новорожденных детей при внутриутробных инфекциях [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, М.А. Исмоилова // Материалы 71 -ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. – Душанбе. -2023. –С. 782.

[23 -А] Музаффаров Ш.С. К вопросу о состоянии электролитного гомеостаза у поздних новорожденных детей с внутриутробной инфекции [Текст] / Ш.С. Музаффаров, К.И. Исмоилов, М.А. Исмоилова // Материалы 18-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. –Душанбе. -2023. –С.433