

7Западно-Казахстанскийгосударственный медицинский университет
имени Марата Оспанова

УДК: 616-053.2-07-08

На правах рукописи

ЖЕКЕЕВА БОТАГОЗ АМАНЖОЛОВНА

**Клинико-лабораторные критерии диагностики и оценка эффективности
лечения внутриутробных герпетических инфекций у новорожденных с
малой массой тела при рождении**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
д.м.н, профессор Б.Т.Тусупкалиев

Зарубежный консультант:
LSMU, Kaunas
prof. dr. Jurate Buinauskiene

Республика Казахстан
Актобе, 2016 год

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВНУТРИУТРОБНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ.....	13
1.1 Характеристика TORCH– инфекции.....	14
1.2 Врожденные пороки развития у новорожденных при внутриутробных герпетических инфекциях.....	21
1.3 Баланс про- и противовоспалительных цитокинов при внутриутробных инфекциях.....	23
1.4 Особенности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при внутриутробных герпетических инфекциях (ЦМВ, ВПГ) у новорожденных с малой массой тела.....	27
1.5 Роль некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией.....	29
1.6 Подходы к диагностике внутриутробных герпетических инфекции на современном этапе.....	31
1.7 Подходы к терапии внутриутробных герпетических инфекций на современном этапе.....	33
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Общая характеристика больных.....	38
2.2 Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течения беременности и родов.....	40
2.3 Методы исследования.....	43
2.3.1 Первичный осмотр новорожденного.....	43
2.3.2 Общеклинические методы исследования.....	44
2.3.3 Бактериологические методы исследования.....	44
2.3.4 Иммуноферментный анализ.....	45
2.3.5 Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ЦМВ, ВПГ.....	45
2.3.6 Определение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ10) в сыворотке крови новорожденных.....	46
2.3.7 Определение в сыворотке крови некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк).....	47
2.3.8 Функциональные методы исследования.....	47
2.4 Статистическая обработка полученных результатов.....	48
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Основные нозологические формы у новорожденных в зависимости от веса.....	49
3.2 Характеристика структуры врожденных пороков развития у детей с ВУИ.....	58

3.3 Клинические и биохимические показатели крови у новорожденных с внутриутробной инфекцией.....	60
3.3.1 Характеристика параклинических данных(гемограмма, биохимия крови).....	61
3.4 Показатели цитокинов у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией в зависимости от массы тела при рождении.....	65
3.5 Характеристика показателей цитокинов у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией в зависимости от возбудителя.....	69
3.6 Характеристика этиологии ВУИ в зависимости от массы (ПЦР).....	70
3.7 Содержание некоторых эссенциальных микронутриентов в зависимости от массы.....	71
3.8 Коррекция про- и противовоспалительного цитокинов иммуномодулирующими и противовирусными препаратами.....	73
3.9 Корреляционный анализ взаимосвязей изучаемых параметров при внутриутробных герпетических инфекциях.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	95
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	109

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 - (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98 - (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84 - Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) - Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93 - Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88 - Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ПРИКАЗ «О регионализации перинатальной помощи в Актюбинской области».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

TORCH –синдром – это обобщенное название, используемое для обозначения группы внутриутробных инфекций (ВУИ). В основе термина лежит сокращение (по первым буквам) латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т – токсоплазмоз (Toxoplasmosis), О – другие инфекции (Other), R – краснуха (Rubella), С – цитомегалия (Cytomegalia), Н – инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (Herpes).

Цитокины – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетки-мишени опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. Цитокины регулируют межклеточные взаимодействия, участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма при нарушении целостности тканей.

Интерлейкины – цитокины, синтезируемые в основном лейкоцитами и ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами; также производятся мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками.

ИЛ 1 β - цитокин, медиатор воспаления и иммунитета, синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-клетками и фибробластами.

ИЛ10 - относится к числу противовоспалительных цитокинов, продуцирующиеся моноцитами, макрофагами, активированными Т-хелперами. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором.

Корреляция – статистическая взаимосвязь двух или более случайных величин (наличие линейной связи или общей пропорциональности между переменными).

НМТ – низкая масса тела при рождении (масса новорожденного 2500 и более).

NOD2 – рецептор для выявления белков и вирусов.

ОНМТ - очень низкая масса тела при рождении (масса новорожденного 1000-1490 г).

Порэнцефалия (porencephalia; греческий poros - проход, отверстие, пора + encephalos головной мозг) — патологические кистозные полости разной формы и величины, располагающиеся в ткани головного мозга.

Плейотропность – влияние одного гена на развитие двух и более фенотипических признаков.

Th 1 Т-хелперы первого типа - продуцируют гамма-интерферон (ИНФ), ИЛ-2 и альфа-опухольнекротизирующий фактор (ОНФ), которые активируют макрофаги, ЕК-клетки, созревание цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, обеспечивая преимущественное развитие клеточного иммунного ответа, в том числе, при внутриклеточной инфекции.

Th 2 - Т-хелперы второго типа - продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ10 и ИЛ-13, которые отвечают за развитие гуморального ответа, обладающие ингибирующим эффектом по отношению к Th1.

ЭНМТ - экстремально низкая масса тела (масса новорожденного 500 – 999 г).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ- аспартатаминотрансфераза
АОБ- Актюбинская областная больница
ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения
ВЖК- внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЧ- вирус иммунодефицита человека
ВУИ- внутриутробная инфекция
ВПГ - вирус простого герпеса
ВПР - врождённый порок развития
ВПС- врожденный порок сердца
ГМДП - глюкозаминилмурамидилдипептид
ДН - дыхательная недостаточность
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ЗВУР- задержка внутриутробного развития
ИЛ - интерлейкин
ИНФ- интерферон
ИФА- иммуноферментный анализ
КТ - компьютерная томография
КСФ-колониестимулирующий фактор
МВС- мочевыделительная система
ММС - моноцитарно - макрофагальная система
НМТ - низкая масса тела
НСГ - нейросонография
НЭК - некротический энтероколит
ОНМТ - очень низкая масса тела
ОПЦ- областной перинатальный центр
ОРИТН - отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных
ОУЗ - областное управление здравоохранения
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РДС-респираторный - дистресс синдром
СЗП - свежезамороженная плазма
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
ССВО - синдром системного воспалительного ответа
СРБ - С-реактивный белок
Th 1 - Т-хелперы первого типа
Th 2 - Т-хелперы второго типа
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФАТ - фактор активации тромбоцитов
ФНО-а - фактор некроза опухоли альфа
ЦМВИ-цитомегаловирусная инфекция
ЦМВ-цитомегаловирус
ЦНС - центральная нервная система

ЭНМТ- экстремально низкая масса тела
ЭХО-КГ - эхокардиография
ЯНЭК- язвенно-некротический энтероколит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. На сегодняшний день внутриутробные инфекции (ВУИ) являются наиболее актуальными и дискуссионной проблемой современной неонатологии. Внутриутробным инфекциям принадлежит центральное место среди проблем перинатальной медицины. Частота их встречаемости колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей [1]. Частота внутриутробного инфицирования составляет 10% всех беременностей и сильно влияет на показатели репродуктивных потерь. В структуре ВУИ вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются наиболее опасными и трудно диагностируемыми из-за клинической малосимптомности или асимптомности [2].

Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при внутриутробном инфицировании герпетической инфекции колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8% [3].

По данным ряда авторов, наличие хронических очагов инфекций у беременной женщины осложняет течение беременности и является одним из основных факторов риска для развития различных патологических состояний у плода [4]. В мировой литературе самыми распространенными возбудителями внутриутробных инфекций считаются TORCH - инфекции (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес, а также хламидии, микоплазмы). Кроме того в структуре ВУИ преобладают вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации, что затрудняет диагностику и идентификацию возбудителя [5]. В антенатальном периоде герпетические инфекции оказывают повреждающее действие на развитие органов и систем плода, приводя к высокой летальности, инвалидности с грубыми пороками развития и хроническими заболеваниями [6]. Клинические проявления внутриутробной герпетической инфекции различные и неспецифичные. Поэтому возникают трудности их диагностики и верифицируются только лабораторными иммунологическими методами. Также как и у взрослых, у новорожденных клиническая симптоматика внутриутробных герпетических инфекций неспецифична и практически ничем не отличается от таковой при гипоксии и поражениях центральной нервной системы [7]. На сегодняшний день, имеются наиболее информативные методы и критерии ранней диагностики внутриутробной инфекции (ИФА, ПЦР), но в литературе недостаточно освещены вопросы о тактике обследования беременных из группы риска на внутриутробное инфицирование, идентификации возбудителя и проведении специфического лечения.

По официальному мониторингу Актюбинского ОУЗ младенческая смертность за период 2013-2015гг. по Актюбинской области остается на высоких цифрах и не имеет тенденции к снижению. Так в 2013 году умерло 176 детей в возрасте от 0 до 1 года, из них с ЭНМТ умерло 14 детей, с ОНМТ 34, с НМТ – 40 детей и с массой более 2500 г 88 новорожденных. Итого, за 2013 год коэффициент младенческой смертности составил 9,4‰.

В 2014 году умерло всего 176 новорожденных, из них 25 детей с ЭНМТ, 32 детей с ОНМТ, 40 с НМТ и 79 детей имели массу более 2500 г. Коэффициент младенческой смертности составил 8,9‰.

За 2015 год всего умерло 187 новорожденных: ЭНМТ-21 детей, ОНМТ-34 детей, НМТ-35 детей, с массой более 2500 г- 97 ребенка. Коэффициент младенческой смертности составил 9,4‰, как и в 2013 году.

Всеэтодиктуето необходимости разработки доступных лабораторных критериев ранней диагностики и прогнозирования внутриутробных инфекций у новорожденных.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные показатели внутриутробных герпетических инфекций у новорожденных с малой массой тела, разработать критерии диагностики и эффективные методы лечения у этих детей.

Задачи исследования

1. Выявить факторы риска рождения детей с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией.

2. Изучить клинические особенности проявления внутриутробных герпетических инфекций в зависимости от массы тела при рождении.

3. Выявить состояние микроэлементного статуса (медь, селен, цинк) и некоторых медиаторов воспаления (активность интерлейкинов) у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией.

4. Оценить терапевтическую эффективность ликопида и неоцитотекта у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробными герпетическими инфекциями.

Научная новизна исследования

1. Впервые изучена структура нозологических форм и степень выраженности полиорганного поражения у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией в зависимости от массы.

2. Наиболее выраженный провоспалительный цитокиновый ответ развивается при ассоциации вируса простого герпеса и цитомегаловируса.

3. У маловесных детей выявлено повышение содержания в сыворотке крови провоспалительного (ИЛ1 β) и противовоспалительного (ИЛ10) цитокинов, при этом активность провоспалительного ИЛ1 β в 5 раз выше, по сравнению с противовоспалительным ИЛ10.

4. Выявлена роль дисбаланса отдельных эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) способствующих рождению маловесных детей с внутриутробной герпетической инфекцией.

Практическая значимость работы

Полученные данные позволяют расширить существующие представления о внутриутробной герпетической инфекции у новорожденных с малой массой тела, которая протекает значительно тяжелее, с поражением двух и более органов и систем, по сравнению с доношенными новорожденными.

Преобладание уровня провоспалительного цитокина (ИЛ1 β), по сравнению с противовоспалительным цитокином (ИЛ10) является дополнительным критерием диагностики активности внутриутробной герпетической инфекций у детей и определяет необходимость назначения терапии.

Предложенная терапия препаратами ликопид и неоцитотект у маловесных новорожденных повышает эффективность лечения герпетической инфекцией.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту

1. У новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией с НМТ отмечается сочетанное поражение 2-х органов и систем; у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ наблюдается сочетанное поражение 3-х и более органов и систем (дыхательной, ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной).

2. Внутриутробные герпетические инфекций у новорожденных с малой массой тела при рождении характеризуются значительным повышением уровня провоспалительного ИЛ1 β и умеренным повышением уровня противовоспалительного ИЛ10, при этом активность провоспалительного ИЛ1 β выше, чем противовоспалительного ИЛ10.

3. При внутриутробных герпетических инфекциях активность провоспалительного цитокина ИЛ1 β у новорожденных с малой массой тела значительно ниже (в 2,5 раза) чем у доношенных детей.

4. У всех исследуемых новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией установлен дефицит эссенциальных микронутриентов меди и селена, более выраженный у детей с малой массой тела.

5. Эффективным методом лечения ассоциированных внутриутробных герпетических инфекции является сочетанное применение неоцитотекта и ликопида на фоне общего лечения.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- Международной научной конференции III International Scientific and Practical Conference «Topical Issues in Medicine» (17-18 апреля 2014 года) г.Актобе;

- Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья» Актобе, ЗКГМУ им. М.Оспанова.

- Международной конференции «International Conference of Social Science, Medicine and Nursing (SSMN-2015)» (5-6 июня, 2015 года) Стамбул, Турция.

- Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» (29-30 октября 2015 года) Баку, Азербайджан.

- Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии, перспективы их развития в регионах», (9-10 октября 2014г), г. Шымкент.

- VIII международная научно-практическая конференция «European Science and Technology» (16-17 октября 2014г) Мюнхен Германия.

- V международная научно-практическая конференция «Science in the modern information society V» (26-27 января 2015 г.) North Charleston, USA.
- Материалы XXXI международной научно-практической конференции «Научная дискуссия: ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ» г. Москва 2014; 11(24).
- Заседание кафедрального совещания (23 сентября, 2016 г., г. Актобе).
- Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья» ЗКГМУ им. Марата Оспанова, (9 сентября 2016 г, Актобе).

Сведения о публикациях

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из них: 3 публикации в международном научном издании, входящим в международную базу данных по цитируемости Scopus: Life science journal; «Georgian Medical News»; «INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & TECHNOLOGY». 6 - в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 10 – в материалах международных научных конференций (в том числе зарубежных - 6). Поданы заявки на 2 патента.

Работа выполнена в рамках Научно-технической программы Грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан по теме «Разработка новых технологий охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья» (номер госрегистрации 0114РК00485).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебные программы кафедры детских болезней №1 с неонатологией Западно-Казахстанского Государственного Медицинского Университета имени Марата Оспанова. Основные положения диссертации используются в лекционном материале и при проведении практических занятий на кафедре детских болезней №1 с неонатологией.

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделения патологии новорожденных и недоношенных Областного перинатального центра (ОПЦ) и ГКП Актюбинская областная больница (АОБ) на ПХВ, Отделение патологии новорожденных г. Актобе (приложение А, приложение Б, приложение В, приложение Г, приложение Д).

Объем и структура работы

Работа изложена на 108 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 23 таблицами, 20 рисунками и 1 схемой. Список использованной литературы включает 199 источников, в том числе № 95 на русском языке и №104 на английском языке.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВНУТРИУТРОБНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Внутриутробные инфекции являются актуальной проблемой современной неонатологии. В последние годы возрасла выявляемость внутриутробных инфекций (ВУИ), что и позволило пересмотреть взгляд на внутриутробную патологию плода считать ее преимущественно инфекционной [8].

Внутриутробные инфекции составляют от 10 до 61% в структуре младенческой смертности и относятся к группе заболеваний, диагностика которых связана с определенными трудностями. При этом в структуре перинатальной смертности инфекционная патология обуславливает от 11 до 45% потерь, а мертворождаемость достигает 14,9-16,8% [9]. Перенесенные в перинатальном периоде заболевания являются актуальной медико – социальной проблемой. В центре внимания специалистов-неонатологов была и остается внутриутробная инфекция. Возбудители внутриутробных инфекций обычно вызывают воспалительные заболевания, клинические признаки и симптомы которых являются неспецифичными, что затрудняет их диагностику [10,11]. Наиболее частая и опасная для жизни новорожденного, в особенности преждевременно родившегося, внутриутробная герпетическая инфекция. Вероятность развития внутриутробной инфекции у недоношенных детей выше, чем у доношенных. Число встречаемости герпесвирусных инфекций в этой возрастной группе составляет в среднем 0,1 – 0,2 % у доношенных и 1 – 1,5 % у недоношенных детей [12].

Несмотря на применение современных медикаментозных препаратов, внутриутробная герпесвирусная инфекция остается неизменным заболеванием, которая формирует статистику неонатальной смертности. Летальность при этой инфекции по-прежнему остается очень высокой и достигает 30 – 40% у доношенных и 75% – у недоношенных новорожденных [13]. У детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с хирургической патологией на фоне врожденных пороков развития она выросла на 3,4%. Морфологические исследования указывают, что у 33% новорожденных с хирургической патологией отмечаются морфологические признаки внутриутробной инфекции. При этом провоцирующим фактором у данной категории детей является незрелость иммунной системы [14].

Одной из причин высокой летальности новорожденных с внутриутробной инфекцией считают слабую или неопределенную точность диагностических тестов. Незначительное их количество желает большей объективности, скорости, чувствительности и специфичности [15].

Актуальность изучения проблематики обусловлена также увеличением числа преждевременных родов, которые являются ключевой причиной смертности новорожденных. Более одного миллиона детей в мире умирает каждый год из-за осложнений преждевременных родов, главным образом в развивающихся странах [16]. При этом в 25% случаев преждевременные роды

являются следствием чрезвычайных обстоятельств, среди которых имеют место и инфекции [17].

В условиях непрерывного возрастания, как числа факторов риска преждевременных родов, так и факторов, приводящих к развитию иммунодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста, которые рассматриваются как благоприятный фон для внедрения инфекционных агентов (неблагоприятные условия жизни, курение, плохое питание, стресс, увеличения экстрагенитальной патологии), актуальность разведки данной проблематики еще больше возрастает [18].

1.1 Характеристика TORCH- инфекции

В структуре ВУИ вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются наиболее опасными и трудно диагностируемыми клинически из-за клинической малосимптомности или асимптомности. Частота внутриутробного инфицирования составляет 10% всех беременностей и сильно влияет на показатели репродуктивных потерь. На сегодняшний день возросла частота встречаемости внутриутробного инфицирования плода и новорожденного, что связано, скорее всего, с увеличением числа инфицированных женщин и внедрением наиболее информативных методов исследований. Зарубежными авторами показано, что почти каждый второй новорожденный (48%), поступающий в отделение реанимации или интенсивной терапии, имеет подтвержденный инфекционный диагноз [19,20]. По литературным данным, составные TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, хламидии, микоплазмы) являются основными возбудителями внутриутробных инфекций, а также различные ассоциации - вирусно-бактериальные, вирусно-вирусные, усложняют их идентификацию [21].

По данным Anne Greenough и John Osborne [22], плод находится в тесной взаимосвязи с материнским организмом и трансплацентарно получает питательные вещества для нормального и гармоничного развития. Если у беременной женщины имеются хронические очаги инфекции, трансплацентарно проходят не только питательные вещества, но и инфекционные агенты, являющиеся основным фактором риска для развития патологических процессов у новорожденного на антенатальном этапе развития. Развитие данных патологических процессов возникает не у всех беременных женщин с очагами инфекций и зависит от реактивности иммунной системы самой беременной. Иммуносупрессия, возникающая во время беременности, снижает запасы защитных сил организма и дает возможность развитию бактериальной и вирусной инфекции. При этом важную роль играет то, в каком гестационном периоде произошло инфицирование и ее характер, т.е. первичная инфекция, либо реактивация присутствующей инфекции [23,24]. От срока гестации, частоты и степени внутриутробного инфицирования зависит состояние здоровья доношенных, недоношенных и маловесных новорожденных [25]. На сегодняшний день доказано, что наиболее высокий уровень

внутриутробной инфицированности отмечается у недоношенных и маловесных детей. Надо отметить, что у данной категории детей чаще развиваются тяжелые формы заболеваний, усложняющие период адаптации во внеутробной жизни.

В.Г. Назаретян в своей научной работе провел анализ состояния здоровья детей первых 3-х лет жизни, перенесших внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию [26]. Отдаленными последствиями в клинической картине у детей, перенесших внутриутробную цитомегаловирусную ЦМВИ инфекцию, оказались отставание в физическом и нервно-психическом развитии, затяжное течение гепатита, рецидивирующие заболевания бронхолегочной системы, хронические заболевания почек, последствия перинатального поражения головного мозга, группа частоболеющих детей. Внутриутробные инфекции во время беременности имеют неспецифичное проявление. Они могут протекать как остро, субклинически, так и латентно, что предоставляет трудности в диагностике. Клиническая симптоматика внутриутробной инфекции у новорожденных практически ничем не отличается от клинической картины при гипоксии и поражениях центральной нервной системы [27,28].

По данным литературы, наиболее характерными проявлениями внутриутробной инфекции в неонатальном периоде, являются задержка внутриутробного развития, гепатоспленомегалия, затяжная гипербилирубинемия, экзантемы, поражение дыхательной системы, патология сердечно-сосудистой системы, тромбоцитопения, поражения центральной нервной системы [29]. Поэтому верификация этиологии врожденной инфекции проводится на основании лабораторных данных.

Особый интерес в плане диагностики ВУИ представляет вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ). Эти вирусы относятся к семейству *Herpes viridae*. При первичном контакте организма с вирусами семейства *Herpes viridae* они проникают в клетки нервных ганглиев, секреторных желез, лимфоретикулярных клетках почек, лимфобластах, В-лимфоцитах и могут сохраняться там годами. Когда в инфицированном организме наступает иммуносупрессивное состояние, происходит реактивация и репродукция скрытой инфекции с выходом вируса из клеток. В организме начинают вырабатываться специфические иммуноглобулины класса М. Один из основных свойств вирусов – проникать в геном человеческого организма и вызывать мутацию генов, что является ключевым патогенетическим моментом. Активизированная вирусная инфекция у беременной может попасть в плаценту и в организм плода, способствуя развитию внутриутробной инфекции. В организме эмбриона и плода вирус нарушает процессы митоза в клетках, разрушая их, приводит к хромосомным абберациям, то есть оказывает тератогенное или мутагенное действие. В последующем это отражается не только на здоровье ребенка после рождения, но и приводит к высоким цифрам летальности и инвалидности [30-32]. Риск развития инфекции и заболевания у плода при выявлении у беременной маркёров герпес-инфекции недостаточно изучен.

Внутриутробные инфекции характеризуются скудной клинической симптоматикой, могут протекать в скрытой форме и активироваться спустя дни и месяцы, что усложняет диагностику на основании клинической картины и лабораторных данных, поэтому возникают трудности при назначении этиотропной терапии. По данным Ширалиевой Р.К. [33], внутриутробные инфекции приводят к формированию соматической патологии и поражению центральной нервной системы с тяжелыми исходами, приводящие к высокой инвалидизации у 10–40 % детей. Также важно, что у новорожденных могут быть неинфекционные перинатальные поражения ЦНС, но с подтвержденной внутриутробной инфекцией [34,35]. Ввиду того, что центральная нервная система у новорожденных с малой массой тела незрелая, неврологическая симптоматика в неонатальном периоде стерта, поэтому необходимо задуматься о разработке и внедрении новых методов диагностики при поражении внутренних органов, в том числе и поражений ЦНС у недоношенных детей с ВУИ [36,37]. Помимо поражения ЦНС у новорожденных с малой массой тела при ВУИ, зачастую, органами-мишенями поражения являются дыхательная система, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, реже мочевыделительная система [38-40]. Однако этапы формирования данных патологии у недоношенных детей с ВУИ недостаточно изучены [41].

Проникшие в организм плода инфекционные агенты, вызывают метаболические поражения, что в дальнейшем приводят к отставанию нервно-психического и физического развития [42].

Система мать – плацента – плод представляет собой сложную и уникальную систему. Все материнские элементы крови, в том числе и лимфоциты, свободно проникают в кровоток плода и могут сохраняться в течение нескольких десятилетий и активироваться при иммуносупрессивных состояниях в организме ребенка [43,44]. Не исключено, что микроорганизм проникая в организм плода трансплацентарно или во время родов, приводит к внутриутробному инфицированию или внутриутробной инфекции.

Т.Г. Тареева [45] в своих работах показала, что в 13% случаях при беременности встречается смешанная урогенитальная инфекция представленная бактериальной флорой, в 15% преимущественно представлена вирусными инфекциями, в 72% вирусно-бактериальными инфекциями. В последние годы актуальной для изучения является цитомегаловирусная инфекция.

Цитомегаловирусы — условно-патогенные возбудители семейства герпесвирусов - относятся к одним из труднодиагностируемых инфекций. Инфицированность населения вирусами, по данным литературы, достигает 50-95% [46]. Инфицирование ЦМВ встречается у 55-95% женщин детородного возраста и у 0,2-2,5% новорожденных детей. В основном, у беременных женщин ЦМВИ протекает латентно, и только у 10 % беременных инфекция протекает с клиническими проявлениями [47,48]. Имеются 4 формы течения ЦМВИ: острая, латентная, субклиническая и хроническая.

ЦМВИ имеет различные пути передачи от матери к плоду и ребенку: внутриутробно, в ante- или интранатальный период или постнатально через грудное молоко или контактно-бытовым путем. Риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз при врожденной цитомегаловирусной инфекции зависит как от наличия вируса в организме беременной, так и от активности инфекционного процесса в период беременности. 30-50% случаев внутриутробного инфицирования плода происходит при первичном заражении беременной женщины цитомегаловирусом. Из них у 5-18% развивается манифестная тяжелая инфекция и нередко заканчивается летально. Частота первичной инфекции у женщин во время беременности, по данным авторов, не превышает 1% [49,50]. После первичного инфицирования ЦМВ не выводится и персистирует всю жизнь. Вирусная ДНК проникает в геном человеческого организма и может находиться там длительное время. Очень долго вирус сохраняется внутриклеточно в лимфоцитах, где надежно защищен от действия интерферона и специфических иммуноглобулинов [51,52].

При реинфекции ЦМВИ во время беременности внутриутробное инфицирование возникает в 2% случаев и практически не проявляется тяжелыми формами инфекции [53-55]. У женщин, перенесших первичную ЦМВИ до беременности, формируется эффективный антицитомегаловирусный иммунитет с образованием специфических антител. Поэтому, при развитии вторичной инфекции во время беременности, факторы специфического иммунитета матери обеспечивают защиту плода от инфицирования и развития тяжелой цитомегаловирусной инфекции. Антенатальное инфицирование происходит трансплацентарно. При проникновении ЦМВИ через плаценту к плоду, чаще всего, возникают генерализованные поражения внутренних органов, развивается интерстициальное воспаление, васкулиты, острые деструктивные изменения и лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация в поврежденных органах и тканях. Характерными симптомокомплексами являются: тромбоцитопеническая пурпура (76%), желтуха (67%), гепатоспленомегалия (60%), микроцефалия (53%), гипотрофия (50%), гепатит (20%); недоношенность (34%), энцефалит, хориоретинит [56]. Когда воспалительные процессы стихают, в органах-мишенях образуются цитомегалические клетки и очаговые интерстициальные инфильтраты. Спустя некоторое время они начинают постепенно исчезать и на этих участках появляются очаги склеротических изменений. Этот процесс называется цитомегалический метаморфоз. У плода возникает иммунодефицитное состояние, которое после рождения может сопровождаться в течение всей жизни. При воздействии вируса на ранних сроках гестации возможны тератогенные эффекты с последующим развитием дис- и гипоплазии органов плода [57]. Зачастую ребенок рождается со сформированными пороками развития. Также характерен фиброзно-кистозный тип перерождения органов – атрезия желчевыводящих путей, цирроз печени, кистозное поражение почек, легких, порэнцефалия (наличие в полушариях большого мозга крупных кист, сообщающихся с желудочковой системой головного мозга). Излюбленное

место поражения ЦМВИ – центральная нервная система (микроцефалия, энцефалит). При рентгенологическом исследовании таких новорожденных определяются мелкие кальцинаты, которые в дальнейшем приводят к отставанию в психомоторном развитии и микроцефалии. По мнению некоторых авторов, при бессимптомной форме клиническая картина маловыражена или практически не выражена. Такие новорожденные, якобы, рождаются «здоровыми», но в последующем у них могут быть грубые неврологические расстройства в виде ДЦП, задержки умственного развития, нарушения в поведении, а также дефекты зрения, слуха, речи, хронические болезни печени [58].

Зачастую, ЦМВ поступает в организм новорожденного в интранатальном периоде при аспирации или заглатывании инфицированных околоплодных вод или инфицированного секрета родовых путей матери. Володин с соавт. в своих работах показал, что частота выделения ЦМВ в околоплодных водах составляет 65,9% [59]. Отдаленными последствиями перенесенного ЦМВИ у выживших детей являются грубая задержка психического развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретиниты, наличие микроцефалии, внутричерепные кальцификаты, гидроцефалии [60,61]. При заражении новорожденного интранатально появляется следующая клиническая картина – желтушность кожи, геморрагический синдром, умеренная гепатомегалия, пневмония, умеренная протеинурия, микроэритроцитурия, лейкоцитурия. При генерализации инфекционного процесса разворачивается клиническая картина как при сепсисе. Отмечается выраженная гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, дисиммуноглобулинемия, Т-лимфопения, с изменением состава субпопуляций лимфоцитов, ретикулоцитоз и нормобластоз в периферической крови [62,63]. На этом фоне легко развиваются условно-патогенные бактерии. У инфицированных новорожденных на коже туловища и конечностей, а также в слизистых оболочках появляется петехиальная геморрагическая сыпь, которая встречается очень редко. Зачастую отмечается поражение легочной ткани, определяются ателектазы.

На сегодняшний день, наряду с ЦМВИ особое внимание привлекает герпетическая инфекция. Более 90% населения земного шара инфицировано вирусом простого герпеса, из них 20% протекают с клиническими проявлениями [64,65]. Существует 2 типа возбудителей: ВПГ1 и ВПГ2. Почти в 80%-х случаях возбудителем генитального и неонатального герпеса является вирус простого герпесатипа 2, в 8-43%-х случаев – типа 1 [66]. С каждым годом растет частота встречаемости случаев заболевания новорожденных герпетической инфекцией. Имеются различные пути передачи ВПГ от матери к ребенку. В основном заражение происходит в интранатальном и неонатальном периодах, реже – в антенатальном. Самыми опасными являются антенатальное и интранатальное инфицирование. При этом чаще заражаются новорожденные, матери которых перенесли первичную инфекцию во время данной беременности. При повторном заражении женщины ВПГ риск инфицирования ниже [67]. По данным Т.Г.Тареевой, ВПГ-2 инфекция обнаружена у 71,4%

пациенток, при этом первичная инфекция выявлена у 2,3%, вторичная – в 37,1% наблюдений [45]. Частота выделения ВПГ-2 в околоплодных водах составила 61,4%.

По данным мировой литературы, имеются различные факторы риска развития внутриутробной герпетической инфекции: в 76% имеет место атипичная и бессимптомная формы генитального герпеса, в 65% случаев – иммуносупрессия у женщин в связи с широким применением гормональной терапии, 32% – воспалительные заболевания, которые снижают трансплацентарную передачу антител от матери к плоду (сальпингоофарит, кольпит, эндометрит) [68].

Частота неонатального герпеса составляет 1:2500 – 1:60000 [80,81]. По данным ряда авторов, при первичном генитальном герпесе у матери инфицируется около 30-80% новорожденных, тогда как при рецидивирующем герпесе – 3-5% [69]. До 50% повышается риск интранатального инфицирования новорожденного ВПГ при рецидиве в III триместре беременности роды происходят естественным путем. При этом, герпетические высыпания на слизистой родовых путей во время родов попадают в организм плода и в 40% служат причиной заболевания у новорожденных, а после 32 недель гестации – у 10%.

Вирус простого герпеса занимает второе место после краснухи по тератогенности и сопровождается высокой частотой встречаемости врожденных пороков развития и стигм дисэмбриогенеза [70,71]. В литературе выделяют следующие клинические формы внутриутробной герпетической инфекции у новорожденных: генерализованная форма с полиорганным поражением (летальность без лечения составляет 90%); с преимущественным поражением центральной нервной системы в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов (летальность без лечения 50%); локализованная с поражением кожи, слизистых ротовой полости и глаз (летальность без лечения 18%) [72,73]. По данным Nagamori T. с соавт., у 70% женщин без признаков генитального поражения в период родов – дети родились с диссеминированным внутриутробным герпесом, а у 52% женщин они не отмечались даже анамнестически [74]. Согласно J.N. Allen с соавт., по результатам скрининга бессимптомное носительство установлено у $24,3 \pm 5,6\%$ практически здоровых женщин; у больных аднекситом, эндоцервицитом, цервицитом – $31,8 \pm 4,0\%$; женщины, которые долго и без эффекта получали антибиотикотерапию и противогрибковую терапию по поводу хронических гинекологических заболеваний – $42,8 \pm 7,2\%$.

Клиническая картина как при ВПГ-1, так и при ВПГ-2 практически не отличается друг от друга. У 20-40% новорожденных, инфицированных ВПГ, на 2-6 сутки жизни появляются везикулезные высыпания на коже и слизистых оболочках. Если новорожденный не получает специфическую терапию, то в 50-70% случаев происходит генерализация процесса с полиорганной недостаточностью; в 30% случаев развивается менингоэнцефалит, возникающий на 2-3 неделе жизни, с крайне тяжелым вариантом течения и

высокой летальностью (18-20%). У выживших детей формируются остаточные явления со стороны ЦНС с полиорганным поражением (гепатит, интерстициальная пневмония, миокардит, некротический васкулит, нефрит, энцефалит, надпочечниковая недостаточность) [75,76]. При внутриутробном инфицировании у новорожденных, в основном, отмечается поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, микроофтальмия, хориоретинит) и печени (очаговый гепатит с изменениями в гепатоцитах при нормальной массе и размерах печени) [77,78]. Во второй половине беременности вирус может разрушить плодные оболочки и вызвать их воспаление, преждевременные роды или же антенатальную гибель плода. На проникновение ВПГ, на 14-28 сутки формируется первичный иммунный ответ с образованием неспецифических альфа-, бета- и гамма-интерферонов, которые повышают функции макрофагов и натуральных киллеров выработкой специфических иммуноглобулинов G1, G2 (с 14 суток) и иммуноглобулина М (с 4 суток). Формируется мощный пул Т-киллеров. Выделяют следующие фазы иммунного ответа на внедрение вируса. Фаза локализации вируса на ограниченной анатомической площади. Данная фаза сопровождается с большим притоком полиморфонуклеарных лейкоцитов, происходит активация комплемента и начинает вырабатываться гамма-интерферон, который является одним из ключевых цитокинов в иммунном ответе на герпес инфекцию. Вследствие этого происходит угнетение вирусной репликации, возникает резистентность клеток к инфекции, активизируются натуральные киллеры. Следующая фаза – фаза позднего специфического воздействия. В этой фазе воспалительный процесс исчезает, а оставшийся вирус переходит в устойчивое, латентное состояние, на такие вирусы антитела не вырабатываются [79,80]. Материнские антитела, переданные трансплацентарно, защищают новорожденного только от диссеминированного герпеса, но не от локализованных форм инфекции, например, менингоэнцефалита, гепатита и т.д. Иммунная система новорожденного способна реагировать только на свободные вирусы и их частицы, и не реагирует на скрытые в нервных ганглиях или фагоцитах вирусы. У больных с герпетической инфекцией имеет место иммунодефицитное состояние, при котором происходит угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, нарушением регуляторного взаимодействия в иммунной системе.

Выделяет 2 механизма развития, иммунодефицитного состояния при герпесе [81]. При первом варианте происходит избирательное поражение клеток моноцитарно-макрофагального звена при сохраненной активности лимфоцитов, что приводит к дефициту продукции ИЛ-1 и ИЛ-2 и нарушению интерлейкин-зависимых этапов, иммунного ответа и функции натуральных киллеров. Вследствие снижения функциональной активности моноцитов возникает недостаточная продукция антител. При втором варианте происходит глубокий дефект функционирования лимфоцитов и моноцитов, возникающий вследствие нарушения регуляции иммунного ответа на генном уровне в ВПГ-инфицированных клетках. Нарушается продукция ИЛ-1 и ИЛ-2 и ответ на них

лимфоцитов, следствием чего является дефект пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и зрелых клеток-эффекторов.

Еще одну большую группу облигатных внутриклеточных паразитов, близких к грамотрицательным бактериям представляют хламидии. Хламидии лишены собственной дыхательной системы, используют дыхательную систему клеток хозяина и целиком зависят от него [82,83]. Существуют несколько видов хламидии, среди которых *Chlamydia trachomatis* играет существенную роль в патологии неонатального периода [84].

Надо отметить, что беременность, у инфицированных женщин хламидийной инфекцией, протекает с осложнениями: спонтанные аборты, неразвивающаяся беременность на ранних сроках; угроза прерывания беременности; поражение плаценты и ее оболочек; многоводие; преждевременные роды. Заражение плода происходит как интранатально (в результате аспирации и заглатывания инфицированных околоплодных вод), так и антенатально [85]. Частота внутриутробного инфицирования новорожденных, матери которых перенесли острую хламидийную инфекцию, составляет 40-70% случаев [86]. По данным литературы, для хламидийной инфекции характерно наличие локализованных форм, включающих конъюнктивит, пневмония, везикулез, омфалит, ринит, уретрит, вагинит, гастроэнтеропатии, поражения центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит) [87,88]. В то же время ряд исследователей указывают на возможность развития генерализованных форм хламидийной инфекции у новорожденных детей. При хламидийной инфекции у детей наблюдается умеренная анемия, увеличение в периферической крови к концу 1-й недели эозинофилов, и моноцитов [89,90]. Установлено, что у детей перенесших внутриутробную инфекцию, выявляется повышенный уровень заболеваемости и высокая частота резидуальных последствий перинатальных поражений центральной нервной системы [91,92].

Таким образом, на основании данных литературы можно сделать заключение о том, что наиболее изученными является вопросы этиологии патогенеза внутриутробных инфекций, которым в последние годы посвящено достаточное количество работ. Установлены общеклинические проявления инфекции, пути инфицирования, поражения органов и систем при той или иной инфекции, методы лечения. Однако распространенность внутриутробных инфекции продолжает оставаться на достаточно высоком уровне. Все это диктует необходимость разработки методов раннего выявления инфицирования плода и новорожденного и критериев дифференциальной диагностики [93].

1.2 Врожденные пороки развития у новорожденных при внутриутробных герпетических инфекциях

Врожденные пороки развития плода (ВПР) – одно из самых опасных осложнений беременности, которое выходит на первое место среди причин, приводящих к детской инвалидности и смертности.

Во всем мире врожденные пороки развития (ВПР) являются часто встречаемой патологией у новорожденных и младенцев, приводящие к высокой

летальности и инвалидизации. В структуре перинатальной и младенческой смертности в развитых странах Европы и Северной Америки врожденные пороки развития выходят на первое место [94,95].

Известно, что 40-50% детей с аномалиями развития может быть сохранена жизнь при своевременной диагностике и хирургической коррекции врожденного дефекта у плода и новорожденного ребенка в первые часы жизни. По данным ВОЗ, около 4-6% детей ежедневно рождаются с ВПР во всем мире, при этом летальность составляет 30-40%. По данным В.И.Кулакова, влияние ВПР на общую структуру младенческой смертности с каждым годом растет. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что 25-30% всех перинатальных потерь обусловлены анатомическими дефектами органов [96].

По данным Министерства Здравоохранения РК в последнее время отмечается рост числа детей с врожденными пороками развития. Считается, что 10% врожденных пороков развития обусловлены действием вредных факторов окружающей среды, 10% – хромосомными изменениями, а остальные 80% обычно носят смешанный характер [97].

Таким образом, врожденные пороки развития представляют собой одну из серьезных проблем не только здравоохранения, но и в целом государства, так как лечение их, а также высокий уровень инвалидизации детей требуют огромных материальных затрат и являются одной из причин младенческой смертности.

По литературным данным по частоте встречаемости, на первом месте среди врожденных аномалии развития стоят пороки развития сердечно-сосудистой системы. Они занимают первое место по смертности новорожденных и детей первого года жизни и составляют 22-25% всех врожденных аномалий развития. Существует более 100 различных врожденных пороков сердца. Ежегодно в Казахстане рождается около 2500-2800 детей с таким диагнозом [98].

По данным Бахарева В.А. и Барашнева Ю.И. на втором месте среди ВПР стоят пороки развития центральной нервной системы. ВПР ЦНС составляют около 25% от всех врожденных пороков у детей и обуславливают выраженную неврологическую симптоматику [99,100].

Значимое место среди пороков занимают врожденные пороки желудочно-кишечного тракта и составляют от 21,7%-25% от всех пороков.

В странах Европы врождённые пороки развития желудочно-кишечного тракта встречаются с частотой 13-26,4 на 10000 живорожденных, диафрагмальная грыжа с частотой 2,5-5,0 на 10000 живорожденных [101,102]. В основном врожденные пороки желудочно-кишечного тракта хорошо поддаются хирургическому лечению, но летальность среди новорожденных с ВПР ЖКТ остаётся высокой. Так, смертность среди детей с атрезией пищевода составляет 12-55%, при диафрагмальной грыже 40-80%, а при гастрошизисе 21-80% [103]. Хотя, история изучения врождённых пороков развития ЖКТ насчитывает несколько столетий и данной проблеме посвящены множество научных трудов, но её частота не имеет тенденции к снижению.

По данным Саулебековой Л.О. и Качуриной ВПР пищеварительного тракта занимает значительный удельный вес в структуре смертности в неонатальном и постнатальном периодах. Летальность при ВПР пищеварительного тракта составляет 27,9%. В структуре ВПР пищеварительного тракта, приводящие к летальному исходу, преобладают ВПР пищевода, а также множественные пороки развития – желчных протоков, сочетанные пороки, врожденные атрезии и стенозы кишечника [104]. Врожденные пороки мочевыделительной системы одно из часто встречающихся аномалии в неонатологии. Среди них выделяют пузырно-мочеточниковый рефлюкс (встречается в 30 - 40% случаев), далее следуют мегауретер, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гидронефроз [105].

За последние десятилетия большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено антенатальному выявлению пороков органов мочевого выделения. Интерес детских урологов к изучению антенатального периода развития пороков мочевыделительной системы, влияния генетических факторов, тератогенных и иммунологических на возникновение пороков мочевыделительной системы. Врожденные пороки развития (ВПР) органов мочевыделительной системы (МВС) составляют более 50% всех аномалий развития брюшной полости у новорожденных и возникают примерно в 0,5% всех беременностей [106]. Для периода новорожденности характерны такие пороки развития мочевой системы, как агенезия или гипоплазия почек, поликистоз, мегауретер, внутри- и интрапузырная обструкция, пороки развитая чашечно-лоханочной системы и структуры почек, кистозные дисплазии. Врожденные пороки МВС возникают вследствие нарушения эмбриогенеза МВС на том или ином этапе внутриутробного развития.

Таким образом, актуальность данной проблемы не подлежит сомнению, так как врождённые пороки развития среди новорожденных являются не только одной из причин высокой смертности, но инвалидизации детей в будущем.

1.3 Баланс про- и противовоспалительных цитокинов при внутриутробных инфекциях

Различные инфекционные возбудители являются «первичным звеном» болезни как комплексный патологический процесс, охватывающий весь организм. Инфекционный процесс имеет очень сложный патогенез, с вовлечение в патологический процесс всех органов и систем организма с последующим развитием специфической иммунной реакции. При попадании в организм инфекционного агента развивается патологический инфекционный процесс, что приводит к продукции цитокинов тканевыми макрофагами и другими компонентами моноцитарно-макрофагальной системы (ММС). Этот пусковой механизм является универсальным. На антигенную стимуляцию иммунной системы начинают вырабатываться цитокины и биологические активные вещества, которые участвуют в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления и т. д. Благодаря цитокинам происходит взаимосвязь иммунной системы с другими системами организма [107-109].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. При патологических состояниях в организме, такие как поражение целостности тканей и внедрение в организм инфекционного агента, цитокины формируют защитные реакции организма. Надо отметить, что цитокины также регулируют многие физиологические процессы в организме. В зависимости от ситуации цитокины могут оказывать повреждающее действие, вплоть до развития полиорганной недостаточности.

В современной литературе, цитокины выделяют в новую самостоятельную систему регуляции, поддерживающий гомеостаз. Нервная, эндокринная и цитокиновая системы тесно взаимосвязаны между собой. На внедрение инфекционного агента цитокины начинают связывать между собой эти системы, формируя и регулируя весь комплекс защитных реакций организма [110,111].

Уровень цитокинов крови зависит от баланса между продукцией и разрушением, связыванием на рецепторах клеток мишеней. Действие цитокинов многофункционально. Одним из основных действий цитокинов является плеiotропность биологического действия. Плеiotропность действия цитокинов обеспечивается экспрессией рецепторов цитокинов на разных по происхождению и функциям типах клеток и проведением сигнала с использованием нескольких разных внутриклеточных мессенджеров и транскрипционных факторов.

Биологические эффекты цитокинов происходят через рецепторы клеточных мембран. При связывании цитокина с этими рецепторами происходит изменения активности клетки-мишени. Одни и те же цитокины могут выполнять различные функции, т.е. они обладают универсальной способностью связываться с многочисленными мишенями. Поэтому в зависимости от локализации клеток – мишеней, действие отдельных цитокинов может отличаться не только разнообразием своих регуляторных эффектов, но и проявлять противоположные эффекты в различных средовых ситуациях. Также нужно отметить, что один и тот же цитокин может продуцироваться различными типами клеток в разных органах [112,113].

В последнее время особое место имеет изучение иммуноцитокинов, вырабатываемых при внутриутробных инфекциях у новорожденных.

Все медиаторы организма можно отнести к двум основным группам – провоспалительные (инициирующие реакцию воспаления) и противовоспалительные (блокирующие воспалительные процессы).

К провоспалительным агентам относят: фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, эластазу нейтрофилов, ИНФ- γ , протеинкиназу, хемоаттрактантные белки моноцитов 1 и 2, фактор ингибиции лейкемии или D-фактор, тромбосан, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адгезивные растворимые молекулы, вазоактивные нейропептиды, фосфолипазу А2, тирозинкиназу, ИАП-1, свободные кислородные радикалы, простаглицлин, простаглицлины, CD 14 и многие другие [113,114].

К противовоспалительным агентам относят: ИЛ-1 β растворимый рецептор, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, тип II рецептора ИЛ-1 β , липополисахаридсвязывающие белки, ИЛ-2 растворимый рецептор, трансформирующий фактор роста- β , адреналин, ФНО- α растворимый рецептор, антагонист рецептора лейкотриена В4, растворимый CD 14, белки «теплового шока» и многие другие [115,116]. В физиологическом состоянии цитокины содержатся в крови на минимальном уровне. В физиологическом состоянии иммунная система регулирует продукцию и разрушение цитокинов и медиаторов воспаления. При патологических состояниях иммунная система обеспечивает адекватную ответную реакцию организма на воспалительный процесс.

При первичном контакте организма с инфекционным агентом в ответ на их токсины и продукты жизнедеятельности в крови начинают одновременно продуцироваться как про-, так и противовоспалительные цитокины. Если в организме этот контакт прекращается, про- и противовоспалительные цитокины начинают подавлять активность друг друга. В результате чего отмечается более благоприятное течение воспалительного процесса и очаг воспаления ограничивается [117,118].

Провоспалительные цитокины необходимы для противоинфекционного ответа. Но, как мы уже указали чуть ранее, наряду с защитным эффектом цитокины могут оказывать и повреждающее действие, вплоть до развития полиорганной недостаточности с угнетением иммунитета и развитием иммуносупрессии. При таких состояниях повышается риск развития летальности, особенно среди новорожденных с малой массой тела при рождении [119,120].

Необходимо отметить, что в первом триместре беременности эмбриональные купферовские клетки печени уже как зрелые макрофаги способны продуцировать ИЛ1 β и ФНО-альфа. Эти цитокины играют важную роль в формировании противоинфекционной защите плода. Некоторые авторы указывают [121,122] сходство со взрослыми, способности макрофагов и моноцитов к выработке ИЛ1 β , ИЛ-2, ФНО-альфа. Так, уровень продукции ИЛ1 β у доношенных составляет 35,9 \pm 2,3 Ед/мл при соответствующем показателе у взрослых 28,0 \pm 5,9 Ед/л [120]. Сформированные на ранних этапах онтогенеза моноциты, способны продуцировать провоспалительные цитокины ИЛ1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа в физиологических условиях и являются одинаковыми у доношенных и новорожденных с малой массой тела. Повышение провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа может происходить при различных стрессовых ситуациях как инфекционный процесс, гипоксия плода, асфиксия новорожденного. Повышение провоспалительного цитокина ИЛ1 β , в основном происходит при инфекционных процессах [123].

Противовоспалительные цитокины.

К основным противовоспалительным цитокинам относятся ИЛ -4, ИЛ10, ИЛ -13. Вместе с тем, к этой же группе могут быть причислены и другие цитокины, входящие в состав семейства, регулирующего специфический

иммунный ответ, или активно участвующие в регуляции миеломоноцитопоэза и лимфопоэза.

IL-4 вырабатывается Th2, Th3, тучными клетками, базофилами, В-лимфоцитами и стромальными клетками костного мозга. Известно, что к этому лимфокину на различных клетках организма находится рецептор, способный вступать в реакцию с такими цитокинами, как ИЛ -1 α и β , ИЛ -13, ИЛ-1 α и β , TNF α , лимфотоксинами (L α) α и β , благодаря чему проявляются конкурентные отношения между про- и противовоспалительными цитокинами. IL-4 вызывает активацию, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. Под его влиянием происходит переход клеток-предшественников в СТЛ. Он является ключевой регуляторной молекулой, запускающей процессы роста и дифференцировки В-лимфоцитов в продуценты иммуноглобулинов. Под его воздействием селективно стимулируется секреция IgG1 и IgE. ИЛ -4 участвует в активации тучных клеток и, кроме того, препятствует окислительному взрыву в макрофагах [124].

Вместе с тем, ИЛ -4 ингибирует функции моноцитов, макрофагов и НК-лимфоцитов, блокируя и спонтанную, и стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов – ИЛ1 β , ИЛ -6, TNF и ИЛ-6. За последние годы интерес к ИЛ-4 значительно возрос, ибо обнаружено его выраженное противоопухолевое действие. Однако механизм этого явления пока нуждается в дальнейшем тщательном изучении [125].

Интерлейкин 10 (ИЛ10) относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание, способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. ИЛ10 ингибирует: продукцию IFN- Т-лимфоцитами и ЕК, продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию рецепторов TNF- и ИЛ12 на ЕК. Способность ИЛ10 ингибировать продукцию ИЛ1 β , ИЛ6, TNF макрофагами и их окислительный взрыв связана с его способностью угнетать продукцию ИЛ12. Как правило, макрофаги продуцируют и секретируют последовательно: провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ12, а затем ИЛ10, но с преобладанием ИЛ12. Однако иногда продукция ИЛ10 резко усиливается. Такое действие на макрофаги оказывают, например, иммунные комплексы. При этом избыток ИЛ10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций [126]. ИЛ -10 является мощным ингибитором провоспалительного цитокина, а именно ИЛ1 β [127].

Баланс про- и противовоспалительных цитокинов в конечном счете, может явиться ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка. Нарушение его, при развитии осложнений неонатального периода, может приводить к клинической манифестации воспаления [128,129].

1.4 Особенности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при внутриутробных герпетических инфекциях (ЦМВ, ВПГ) у новорожденных с малой массой тела

Представления о системном воспалительном ответе и цитокиновая концепция в клиническую практику ввели R.C. Vone и W. Ertel [130]. R. Vone выделил три стадии развития системного воспалительного ответа. В I стадии в реакцию, прежде всего, вовлекаются клеточные факторы неспецифической резистентности – грануло- и моноцитарные фагоциты, которые с помощью цитокинов и гуморальных факторов репарации локализуют процесс на местном уровне.

Во II стадии малые количества цитокинов высвобождаются из продуцирующих их клеток в системный кровоток и активируют регионарный адаптивный иммунитет и системные механизмы естественной резистентности организма. При этом уровень цитокинов с провоспалительной активностью тонко контролируется выработкой противовоспалительных цитокинов. При чрезмерном воздействии на организм повреждающего фактора, а также при неадекватной продукции цитокинов, обусловленной дефицитом и функциональной несостоятельностью клеток гранулоцитарно-моноцитарного ряда, при несостоятельности и истощении факторов и механизмов естественной резистентности нормальное формирование адаптивного иммунитета нарушается, воспалительный процесс последовательно генерализуется и закономерно переходит в III стадию. Происходит быстрое нарастание уровня провоспалительных цитокинов и их преобладание над противовоспалительными цитокинами. Клинически это проявляется поражением множественных органов и систем, вплоть до развития полиорганной недостаточности. Затем происходит истощение адаптационных механизмов, включая возможности иммунной системы, и развивается глубокий и продолжительный компенсаторный противовоспалительный ответ, сопровождающийся ранним и тяжелым иммунодефицитом [131].

Клинические симптомы врожденных герпетических инфекции у новорожденных весьма разнообразны, зачастую принимает генерализованный характер, имеют зависимость от массы тела при рождении, степени зрелости организма и времени возникновения инфекционного процесса [132,133]. Хроническая материнская урогенитальная инфекция является одним из факторов приводящих к генерализации инфекционного процесса, вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, к развитию системного воспалительного ответа плода и новорожденного. Механизмы внутриутробного инфицирования и внутриутробной инфекции плода пока остаются до конца не изученными. Нарушение иммунного гомеостаза в системе мать – плацента – плод приводит к прогрессированию патологических процессов.

На фоне беременности происходит изменения системного и локального цитокинового профилей. Для успешного протекания беременности требуется определенный баланс Th1/Th2 лимфоцитов, Th медиаторы индуцируют выкидыш, Th2 медиаторы (ИЛ-10) защищает эмбрион и препятствует отторжению плода. Во время нормально протекающей беременности превалирует Th2 (гуморальный) иммунный ответ. В ответ на изменение цитокинового профиля и связанную с этим активацию эндотелия в организме

плода формируется синдром воспалительного ответа [134], который может проявляться не только преждевременными родами, но и полиорганной патологией.

По данным Г.А. Самсыгиной внутриутробное инфицирование плода ЦМВ наблюдается в 38,3% родов, ВПГ – 26,5%, микоплазмой -55,5%, уреоплазмой – 55,3%, хламидиозом – 40,3%, кандидозом – 33,1% [135]. Таким образом, 80,5% детей рождаются инфицированными условно-патогенной флорой урогенитального тракта беременной. У детей с осложненным течением раннего неонатального периода, по данным Б.Т. Тусупкалиева [136], высока распространенность ассоциации бактерий и вирусов: у 78,3% новорожденных выделились энтеровирусы, у 22% - вирусы простого герпеса, у 48,3% - цитомегаловирус. Присутствие в организме новорожденного вирусной инфекции или любой другой инфекции, несмотря на высокую инфицированность, не всегда указывает на то, что в организме новорожденного имеется патологический процесс [137,138].

По данным Kimura H. [139], ряд вирусов, в частности ВПГ и ЦМВ, экспрессируют белки с высокой степенью гомологии с рецепторами цитокинов, которые служат ловушками для хемокинов (это специальная разновидность цитокинов, контролирующая процессы миграции и активации клеток иммунной системы), что приводит к уменьшению содержания цитокинов и снижает реактивность организма новорожденного. Для организма беременной женщины такие иммунные изменения являются не опасными, но они могут заметно повлиять на состояние плода и новорожденного, не имеющего развитой иммунной системы.

Данные, представленные Хабаров А. С. [140], свидетельствуют о том, что смешанная урогенитальная инфекция у женщин во время беременности неблагоприятно влияет на становление иммунитета у новорожденного, приводя к смещению иммунного процесса в сторону пролиферации и нарушению дифференцировки клеток, что вызвано внутриутробной антигенной стимуляцией плода с формированием к моменту рождения дефицита Т- и В-клеточных систем иммунитета, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, нарушения функционирования системы интерферона.

Основная роль в формировании иммунного ответа при ССВО принадлежит инфекционному агенту. В основе неблагоприятных исходов при ДНК-вирусной инфекции, вирусов простого герпеса 1,2 типа лежат иммунные механизмы. Вирус простого герпеса, цитомегаловирус приводят к угнетению иммунитета и способны подавлять функциональную активность макрофагов, Т-лимфоцитов, естественных киллеров, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов, активности цитотоксических Т-эфффекторов [141].

Различные инфекционные агенты являются «первичным звеном» болезни как комплексного патологического процесса, охватывающего организм. Инфекционный процесс имеет сложный патогенез и состоит из последовательных, поочередно протекающих этапов. При этом в патологический процесс вовлекаются все органы и системы организма с

последующим развитием специфической иммунной реакции. В инфицированном организме начинают развиваться эндо- и экзотоксикоз, в результате чего тканевые макрофаги и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) начинают продуцировать ряд цитокинов. Цитокины и другие биологически активные медиаторы воспаления начинают продуцироваться при антигенной атаке иммунной системы новорожденного. Также цитокины принимают участие в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления, обеспечивая взаимодействие всех органов и систем между собой [142,143].

Особую проблему представляют новорожденные с малой массой тела с внутриутробной инфекцией, иммунная система которых еще до рождения подвергается антигенной нагрузке. При этом морфофункциональная незрелость организма новорожденных детей с малой массой тела при рождении усугубляет понимание уровня концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, а именно, трактовку их уровня для использования в диагностике или, наоборот, для отрицания синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у этих детей при внутриутробной герпетической инфекции. Сходность клинической картины бактериальной и внутриутробной герпетической инфекции требует дальнейшей разработки вспомогательных методов исследования, на что и направлена наша научная работа [144,145].

1.5 Роль некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией

Беременность – это период важных и сложных условно физиологических изменений, когда в системе мать-плацента-плод возникает тесная взаимосвязь и гармония. Чтобы плод гармонично развивался ему необходимо регулярное и сбалансированное питание, которое обеспечивается пищей матери и ее физиологическими запасами. Для нормального течения беременности, роста и развитие плода питание беременной должно быть полноценным с постоянным поступлением достаточного количества нутриентов. Около 40 нутриентов являются незаменимыми для беременной и кормящей женщины [146]. Недостаточное и неполноценное питание беременной женщины на фоне внутриутробной инфекции приводит к снижению поступления в организм плода жизненно-важных микроэлементов. Такой дисбаланс микроэлементов во время беременности является основным фактором невынашивания, различных видов внутриутробной патологии вплоть до пороков развития, приводящий к инвалидизации и высокой летальности [147,148].

В настоящее время отмечается рост рождения недоношенных детей, по некоторым странам Европы составляет до 20 % (ВОЗ 2005), что возможно связано с принятием декларации ВОЗ (живорожденным считать с 22 недель и с 500 граммов). Выживаемость недоношенных составляет около 99 % при рождении в 33-37 недель беременности, у глубоко недоношенных детей рождённых до 29 недель по различным данным составляет от 70-80% до 90-95% [149].

Причиной высокой смертности недоношенных часто являются проблемы адаптации всех органов и систем, в том числе и микроэлементы крови.

По литературным данным, дефицит жизненно-важных микроэлементов в организме беременной женщины приводит к патологическим состояниям как у матери, так и у плода и новорожденного. У беременной женщины на этом фоне развиваются тяжелые гестозы в различные периоды, мертворожденность, преждевременные роды. Тем временем у плода могут встречаться хроническая гипоксия, задержка внутриутробного развития, гипотрофии, врожденные пороки развития, незрелость органов и систем, что в дальнейшем приводит к нарушениям физического и психического развития [150].

Учеными мира доказано защитное свойство селена против вирусных инфекции (Бекк М.А. et al., 1994), иммунопатологических состояний и многих других [151].

Новорожденные с малой массой тела при рождении имеют большой уровень неонатальной заболеваемости. Надо отметить, что новорожденные родившиеся с РДС, в состоянии хронической внутриутробной гипоксией, с пороками развития бронхолегочной системы относятся к группе риска по селенодефициту [152].

Цинк является одним из эссенциальных микроэлементов. Цинк участвует во многих метаболических процессах и в том числе и для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов [153]. Дефицит цинка может привести к усиленному накоплению в организме кадмия, свинца, меди (функционального антагониста цинка) и железа, особенно на фоне дефицита белка в рационе [154].

Медь-эссенциальный микронутриент, который является антиоксидантом и необходим для многих процессов происходящих в организме. Дефицит меди приводит к нарушению эритропоэза с последующим развитием анемии. У плода дефицит меди проявляется повышением демиелинизации нервных клеток, пороками развития сердечно-сосудистой системы и скелета. В эксперименте недостаток меди ухудшает формирование сшивок коллагена и приводит к тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы [155].

Медь входит в состав всех оксидаз – ферментов, удаляющих водород из субстрата, и, таким образом, является важным элементом окислительно-восстановительных реакций организма. Эти ферменты участвуют в процессах клеточного дыхания, защищают от действия свободных радикалов, также участвуют в синтезе миелина, биосинтезе соединительной ткани, метаболизме железа [156].

Дефицит меди может влиять на течение неонатального периода и заболеваемость недоношенных детей такие как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных.

Из-за незрелости всех органов и систем у новорожденных с малой массой тела имеются 3 основные причины развития дефицита жизненно-необходимых микроэлементов. Одно из главных – недостаточная продолжительность

внутриутробного развития. Вторая причина – зачастую, в раннем неонатальном периоде происходит дефицит питания из-за тяжести состояния. Проведенные интенсивная терапия и реанимационные мероприятия также приводят к дефициту микроэлементов [157,158].

В данной статье рассмотрены важные проблемы перинатальной медицины. С каждым годом отмечается рост преждевременных родов, которые являются основной причиной неонатальной смертности и остаются актуальной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Среди факторов риска, особое внимание обращается на внутриутробные инфекции. Также одним из основных факторов риска возникновения недоношенности и развития внутриутробных герпетических инфекций является дисбаланс жизненно-важных микроэлементов (медь, селен, цинк) [159].

Таким образом, на сегодняшний день возрос интерес к эссенциальным микронутриентам, так как нет комплексных исследований посвященных изучению микроэлементного статуса новорожденных и недоношенных детей.

Также не известна роль дефицита некоторых эссенциальных микронутриентов в происхождении перинатальной патологии, отсутствуют клинические маркеры их дефицита у новорожденных и недоношенных детей.

1.6 Подходы к диагностике внутриутробных герпетических инфекций на современном этапе

На сегодняшний день, из-за неспецифичности клинических проявлениях внутриутробной герпетической инфекции и особенностям иммунной системы новорожденных ее диагностика затруднена, поэтому диагноз ВУИ выставляется на основании клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования.

В настоящее время выделяют следующие методы диагностики внутриутробных инфекций: клинические, функциональные и лабораторные.

Риск развития внутриутробного инфицирования плода с развитием патологических состояний необходимо выявлять во время беременности.

Выделяют три этапа в диагностике внутриутробного инфицирования:

- 1) диагностика во время беременности;
- 2) ранняя диагностика в момент рождения ребенка;
- 3) диагностика при развитии клинических признаков инфекции в раннем неонатальном периоде [160].

Выделяют два основных метода диагностики внутриутробных инфекций во время беременности: прямой и косвенный [161,162].

Косвенные методы (определение у матери клинических проявлений внутриутробных герпетических инфекций и специфического иммунного ответа, ультразвуковой метод). Косвенные методы исследования позволяют предварительно диагностировать внутриутробное инфицирование плода.

К прямым методам диагностики внутриутробного инфицирования и инфекции относятся: выявление возбудителя в биологическом материале

(кровь, слюна, отделяемое половых органов), ПЦР, культуральный метод, кордоцентез (определение уровня специфических антител IgM в крови).

Зачастую материнские антитела проникают в организм плода и после рождения затрудняют интерпретацию результатов серологических анализов. В связи с этим необходимо использовать дополнительные лабораторные методы диагностики герпетических инфекции у новорожденных, для прогноза риска развития патологических состояний и для выбора тактики лечения. Для постановки диагноза и назначения специфической противовирусной терапии Walmsley S. [163] предложил использовать 3 метода лабораторной диагностики – ПЦР, БКМ и определение ИА анти-ЦМВ. По данным литературы, для подтверждения ЦМВИ и герпетической инфекции у новорожденных необходимо комплексное обследование – серологические методы исследования и выявление прямых маркеров ЦМВ и ВПГ [164-166].

После рождения ребенка проводим оценку состояния новорожденного и выявляем признаки внутриутробной инфекции. При доношенном сроке гестации - морфофункциональная незрелость, врожденные пороки развития, клиническое проявление инфекционного процесса.

При наличии факторов риска и клинические проявления внутриутробной инфекции используются неинвазивные, наиболее информативные методы исследования – УЗИ, эхография (НСГ, ЭХО-КГ), КТ.

Наряду с клиническими и функциональными методами диагностики внутриутробных инфекций очень значимыми являются лабораторные методы исследования. Лабораторные методы диагностики делятся на общеклинические, биохимические, микробиологические, серологические, вирусологические. Из них наиболее информативными для идентификации ВПГ и ЦМВ остаются вирусологический, иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Так как эти методы исследования дорогостоящие не все медицинские учреждения родовспоможения имеют возможность проводить обследование новорожденным с целью раннего выявления внутриутробной инфекции. При многих заболеваниях клинический анализ крови дает диагностическую значимость. Однако, у новорожденных с малой массой тела вследствие ареактивности или гипореактивности организма клинический анализ крови не отражает наличие инфекции в организме. По литературным данным разноречивы и недостаточно освещены изменения клинического анализа крови у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией.

Последние научные исследования свидетельствуют о необходимости разработки новых методов диагностики и лечения внутриутробных герпетических инфекции в силу их распространенности, тяжести проявления и имеющуюся связь с внутриутробным формированием пороков развития. Таким образом, литературный анализ показал, что сегодня проводятся очень много исследований по изучению этиологии, патогенеза, клиники и диагностики внутриутробных инфекции с разработкой диагностических тестов и выявлением отдельных факторов риска.

На сегодняшний день частота вирусных заболеваний недоношенных и доношенных новорожденных остаются на высоких цифрах. Вышеизложенные данные нацеливают на необходимость разработки критериев диагностики внутриутробных герпетических инфекций и выявить факторы риска.

1.7 Подходы к терапии внутриутробных герпетических инфекций на современном этапе Ликопид

Препарат Ликопид был разработан российскими учеными в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук и в 1989 году был успешно доведен до лекарственной формы в результате совместной работы ученых и клиницистов России и Великобритании.

Ликопид содержит в себе глюкозаминилмурамидилдипептид, который является синтетическим аналогом мурамил-дипептида – биологически активного фрагмента клеточной стенки всех известных бактерий. Сегодня Ликопид – это один из немногих иммуномодуляторов с известным механизмом действия. Будучи природным модулятором иммунной системы, Ликопид активизирует макрофагально-фагоцитарное, гуморальное и клеточное звенья иммунитета, и его действие в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции.

Способность Ликопида активировать иммунную систему связана с наличием в цитоплазме иммунокомпетентных клеток специфических NOD2-рецепторов для ГМДП. NOD2-рецепторы обнаружены, в основном, в фагоцитирующих клетках – моноцитах/макрофагах, гранулоцитах, дендритных и эпителиальных клетках, которые обеспечивают начальные и конечные фазы иммунного ответа.

Связывание ГМДП с NOD2-рецепторами приводит к целой серии событий внутри клетки, которая заканчивается активацией фактора транскрипции NF- κ B. Этот регуляторный белок проникает в ядро и включает синтез множества факторов индуцирующих и поддерживающих воспаление и, в частности, провоспалительных цитокинов. Продукция цитокинов, в свою очередь, является пусковым механизмом для активации клеток, реализующих как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ [167,168].

Под влиянием Ликопида повышается способность клеток к адгезии, к поглощению микроорганизмов, образованию активных форм кислорода, усиливается синтез различных медиаторов иммунного ответа: интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, что в свою очередь, оказывает стимулирующее действие на продукцию антител и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов с восстановлением Т-хелперного дисбаланса. Таким образом, Ликопид, будучи природным иммуномодулятором, активизирует все звенья иммунного ответа через макрофагально-моноцитарную систему, как это происходит в естественных условиях. Установлено, что

Ликопид оказывает не только противoinфекционное и противоаллергическое, но и противоопухолевое действие [169].

Многолетними клиническими исследованиями доказана безопасность и клиническая эффективность Ликопида при широком спектре заболеваний у детей – инфекционных и аллергических, в том числе: при различных формах герпетических инфекций у новорожденных и детей раннего возраста [170]; для профилактики и лечения ОРЗ у часто болеющих детей [171]; при затяжном течении бактериальных и грибковых инфекций у новорожденных [172]; в комплексной терапии острых и хронических гепатитов у детей [173]; при различных формах атопических заболеваний [174]. Имеются единичные сообщения и о санирующей эффективности Ликопида в отношении разных возбудителей. Так, установлено, что он способствует прекращению выделения микобактерий при туберкулезе у взрослых [175]; повышает эффективность антихеликобактерной терапии при хронических гастритах и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у взрослых, а также способствует элиминации условно-патогенных микроорганизмов и грибов *Candida* при дисбиозах у детей [176].

Производные мурамилдипептида обладают выраженной способностью стимулировать цитотоксические свойства макрофагов по отношению к бактериальным и вирусинфицированным клеткам, потенцируют действие антибиотиков *in vivo*. Важно отметить, что Ликопид оказывал положительный эффект на гематологические (увеличение лейкоцитов, прежде всего лейкоцитов) и биохимические показатели крови (уменьшение уровня мочевины, билирубина, креатинина). Это связано с тем, что Ликопид является одним из мощных активаторов системы цитохрома P-450 в печени. Следует подчеркнуть, что Ликопид является высокоэффективным иммуномодулятором, но его эффективность особенно велика, когда он применяется в комплексе с антибактериальными и противовирусными препаратами. В этом случае он резко повышает эффект действия противовирусных препаратов и антибиотиков, укорачивает сроки лечения. Особенно четко этот эффект наблюдается при лечении герпетических инфекций. Комплексное применение Ликопида и противовирусных препаратов уже на 4-й день позволяет резко улучшить состояние больного.

Ликопид назначают новорожденным детям в дозе 0,5 мг (1/2таблетки) 2 раза в день в течение 7-10 дней. Препарат необходимо растворять в 5-10 мл теплой кипяченой воды и давали внутрь с ложки, через соску или зонд за 20-30 минут до кормления.

Российскими учеными были проведены исследования с применением Ликопида. Ни в одном случае при применении Ликопида не наблюдалось побочных реакций, требующих дополнительной медикаментозной коррекции. Не отмечалось аллергических реакций, осложнений, что подтвердило безопасность применения препарата у новорожденных детей различного гестационного возраста.

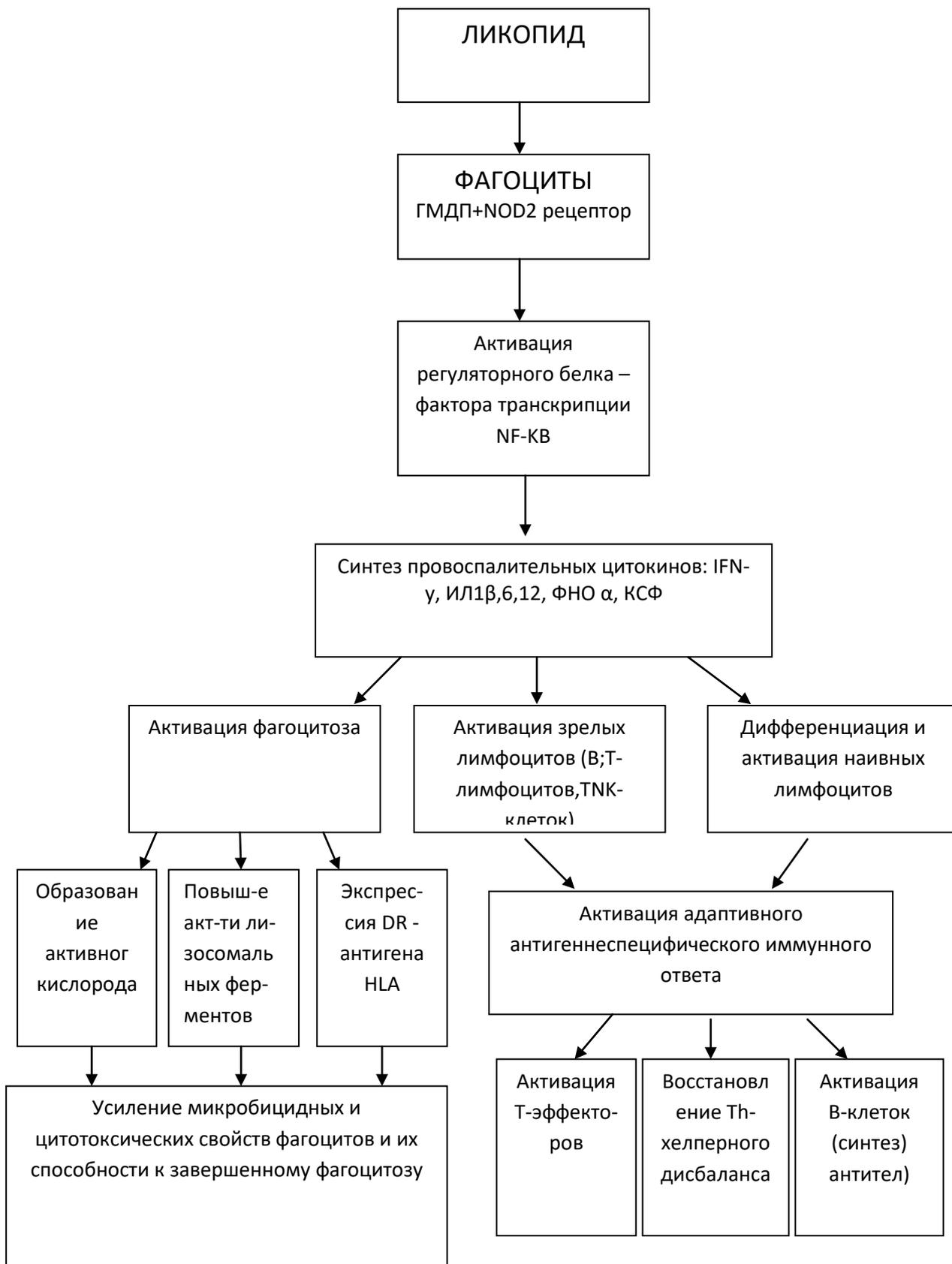


Рисунок 1 - Схема механизм действия ликопида

1.5 Неоцитотект

Специфический противоцитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (Неоцитотект). Долгие годы терапия тяжелых форм внутриутробной цитомегаловирусной инфекции строилась только по синдромологическому принципу, т.к. эффективные анти-ЦМВ виростатики (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир) обладают выраженной токсичностью и запрещены для использования в неонатологии. Неоцитотект существенно отличается от виростатиков отсутствием токсичности и хорошей переносимостью, что позволяет использовать его как этиотропное лекарственное средство в комплексной терапии острой ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста. Показания к назначению Неоцитотека у детей:

- острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей;
- профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов.

Неоцитотект является препаратом иммуноглобулинов человека, полученным из плазмы доноров с высоким титром анти-ЦМВ антител. Содержание антител к вирусу цитомегалии в Неоцитотекте не менее 100 ЕД/мл. Необходимо подчеркнуть большую активность препарата Неоцитотект по сравнению с классическим Цитотектом (100 МЕ нейтрализующей активности в 1 мл вместо 50 МЕ). Распределение подклассов IgG соответствует физиологической норме. Неоцитотект характеризуется улучшенной вирусинактивацией. Перед введением Неоцитотект нужно визуально проверить. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается. Перед введением препарат надо подогреть до комнатной температуры. Неоцитотект предназначен для внутривенной инфузии. При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции Неоцитотект назначается из расчета по 1 мл/кг/сутки с введением через 1 день до исчезновения клинико-лабораторной симптоматики острой ЦМВИ, минимальный курс – 3–5 введений. Начальная скорость инфузии детям с массой тела более 5 кг должна составлять 0,1 мл /кг массы тела/час. Для новорожденных и недоношенных детей начальная скорость введения составляет 0,3–0,5 мл/кг/час, но не более 1 мл/час. Через 10 мин, при хорошей переносимости препарата, скорость можно постепенно увеличить максимум до 0,8 мл/кг массы тела/час и сохранять ее до конца введения. Препарат не подлежит предварительному разведению. Неоцитотект нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Однако, принимая во внимание малый объем раствора Неоцитотека, используемый для разовой инфузии, необходимо учитывать наличие препарата в «мертвом пространстве» катетера, иглы, инфузионной системы и проводить последующую инфузию

небольшого объема физиологического раствора или 5% раствора глюкозы для обеспечения попадания Неоцитотекта в циркуляцию пациента. Открытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный раствор надо выбросить. Следует также отметить, что хотя Неоцитотект считается антицитомегаловирусным гипериммунным препаратом, в его составе содержатся в высоких титрах нейтрализующие антитела и к другим вирусам группы герпеса (HSV, EBV). Кроме этого, Неоцитотект содержит приблизительно в 10 раз больше противовирусных антител по сравнению со стандартными иммуноглобулинами.

До сегодняшнего дня в литературе нет сведений о критериях диагностики и эффективного лечения детей с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией.

1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

Настоящее исследование является проспективным сравнительным и открытым.

Протокол исследования утвержден на заседании локальной этической комиссии (выписка из протокола №5 Заседания Локального биоэтического комитета при ЗКГМУ им. М. Оспанова от 08.11.13г). Все процедуры проводились согласно Хельсинской декларации. В проспективное исследование включены дети с проявлениями внутриутробной герпетической инфекцией (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) и хламидиоза в неонатальном периоде, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии и отделении патологии новорожденных, в физиологических отделениях Областного перинатального центра (ОПЦ) г Актобе в период с 2013- 2016 гг. Нами были учтены особенности течения беременности, история родов, течение адаптационного периода, течения заболевания, лабораторные данные, инструментальные и иммунологические методы исследования у новорожденных детей. На каждого новорожденного заполнялась индивидуальная карта. Карты были составлены на основе истории развития и болезни новорожденных, антропометрические данные новорожденного, а также данные акушерского, гинекологического и соматического анамнеза матерей, диагноз новорожденного, полученные исследуемые препараты (неоцитотект и ликопид).

Нами было обследовано 145 новорожденных. В зависимости от веса они были разделены на 2 группы: основную и сравнительную. В основную группу вошли 86 новорожденных, которые родились с массой тела менее 2500 г от преждевременных родов, остальные 59 новорожденных составили контрольную группу с массой тела более 2500 г.

Из 145 обследуемых умерли в неонатальном периоде 5 новорожденных (НМТ- 1, ЭНМТ - 4), 3 детей переведены в хирургическое отделение с диагнозом язвено-некротический энтероколит (ЯНЭК). В целом показатель летальности составил 3,38% детей (таблица №1), что особо не противоречит литературным данным (Максимова А.К., 2009 г) [177].

Из таблицы №1 видно, что средний срок гестации на момент рождения среди новорожденных с массой тела более 2500 г составляет $38 \pm 0,2$ недель.

Средний гестационный возраст среди новорожденных с малой массой тела составил: НМТ - $32,4 \pm 1,3$ недель, ОНМТ – $28,8 \pm 0,6$ недель, ЭНМТ – $27 \pm 0,0$ недель. При этом, необходимо отметить, что у новорожденных с массой тела более 2500 г среднее колебание в весе находится в пределах 3407 ± 682 .

У новорожденных с малой массой тела с НМТ колеблется в пределах $1927,3 \pm 239,5$ г, с ОНМТ среднее значение находится в пределах $1309,6 \pm 128,6$ г, и с ЭНМТ среднее колебание в пределах $920 \pm 55,2$.

Средний возраст матери у новорожденных с массой тела менее 2500 г составил $28,4 \pm 6,35$ (колеблется в пределах от 18 лет до 43 лет), количество

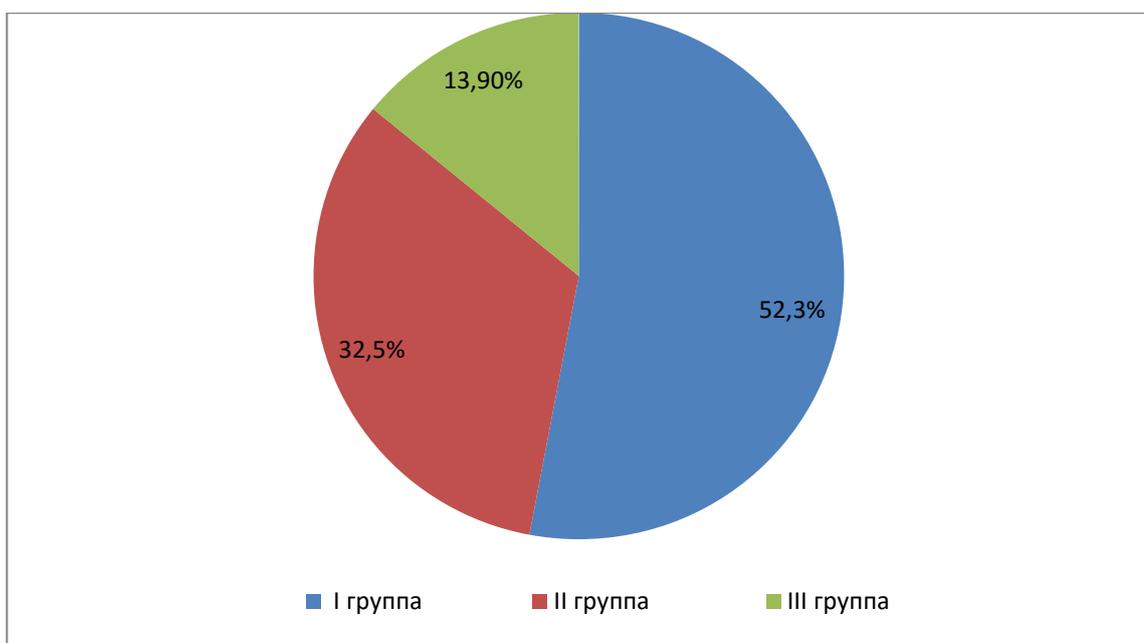
беременностей Me 2,0[2,0;4,0] (колеблется в пределах от 1 до 9 беременностей), количество родов составил Me 2,0 [1,0;3,0] (от 1 до 7 родов).

Средний возраст матери у новорожденных с массой более 2500 г составил 28,76±5,7 (колеблется в пределах от 19 до 39 лет), количество беременностей Me 2,0[1,0;3,0](колеблется в пределах от 1 до 7 беременностей), количество родов составил 2,0[1,0;3,0](колеблется от 1 до 6 родов).

Таблица 1 - Общая характеристика новорожденных

Количество детей	Новорожденные с малой массой тела (менее 2500 г), n=86			Новорожденные с весом более 2500 г, n=59
	НМТ n=46	ОНМТ n=28	ЭНМТ n=12	
Распределение новорожденных по массе				
Процентное соотношение новорожденных в зависимости от веса	46 (52,3%)	28 (32,5%)	12 (13,9%)	59(43%)
Гестационный возраст (в неделях)	32,4 ± 1,3	28,8 ± 0,6	27 ± 0,0	38 ± 0,2
Масса при рождении (в граммах)	1927,3±239,5	1309,6±128,6	920±55,2	3407±682
Всего новорожденных	145(100%)			
Умершие	1	-	4	-
Показатель летальности	0,68%	-	2,7%	-
Всего	3,38%			

Исследуемая группа новорожденных была распределена следующим образом: 46 (52,3%) новорожденных при рождении имели низкую массу тела (2499-1500 г – НМТ). 28 (32,5%) детей при рождении имели очень низкую массу тела (1499-1000 г – ОНМТ) и 12 (13,9%) новорожденных имели экстремально низкую массу тела (500-999 г – ЭНМТ). В группу сравнения включены 59 детей, родившиеся с массой тела более 2500 г (рис. 2).



I группа – новорожденные с низкой массой тела при рождении;
 II группа – новорожденные с очень низкой массой тела при рождении;
 III группа – новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении.

Рисунок 2 – Распределение новорожденных с малой массой тела по весу

Группу сравнения составили доношенные новорожденные с массой тела более 2500 г.

2.2 Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течения беременности и родов

Сравнительные данные акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов у матерей всех исследуемых новорожденных представлены в таблице 2.

Нами проведен сравнительный анализ двух групп по отдельным признакам. На основании проведенного анализа установлены различия в двух группах по отдельным признакам. Высокая степень достоверности различия ($p=0,000$) частоты встречаемости хронической персистирующей инфекции идентифицирован у матерей новорожденных с малой массой тела менее 2500 г, а именно, микстинфекция (сочетание цитомегаловируса и вируса простого герпеса) составила 82,5% случаев, тем временем моинфекция в виде ВПГ – 8,13% случаев и ЦМВ -11,6%. Так, частота встречаемости аналогичных инфекции (ВПГ-5%, ЦМВ – 3,3%, микстинфекция (ВПГ+ЦМВ) – 22%) у матерей новорожденных контрольной группы выявлена в 5-10 раз меньше.

Также в ходе сравнительного анализа выявлено, что у матерей новорожденных с массой тела менее 2500 г предыдущие беременности закончились преждевременными родами и составили 19,7% ($p=0,000$) по

сравнению с контрольной группой, последние составили 8,4% (в 2,3 раза чаще).

Из акушерского анамнеза женщин зарегистрированы медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности, что является одним из факторов риска преждевременного рождения ребенка при последующих беременностях. Так в исследуемой группе самопроизвольные выкидыши в 3 раза чаще регистрируются и составило 18 (20,9%) случаев, а медицинские аборт регистрируются в 2,5 раза чаще, составило 26 (30,2%) случаев, а у матерей, родивших новорожденных с массой более 2500 г самопроизвольные выкидыши составили в 4 (6,7%) случаев, медицинские аборт в 9 (11,8%) случаев.

При анализе отмечено также, что преждевременное излитие околоплодных вод отмечается в 2-х группах и преобладает у матерей, родивших новорожденных с массой менее 2500 г и составляет 47(54,6%)случаев, тем временем у матерей контрольной группы составляет 11 (18,6%) случаев.

У новорожденных НМТ зачастую при внутриутробных герпетических инфекциях отмечается сочетанное поражение 2-х органов и систем в 27 (33,7%) случаях, реже, в 7(8,1%)случаев, отмечается поражение 3-х и более органов.

Напротив, у новорожденных с ОНМТ при ВУИ больше регистрировалось сочетанное поражение 3-х и более органов в 20,9% случаев, меньше отмечалось сочетанное поражение 2-х органов и систем. У в 11(12,7 %) детей с ЭНМТ регистрировалось сочетанное поражение 3-х и более органов и систем. Содержание ИЛ1 β в сыворотке крови новорожденных с НМТ находится в пределах $46 \pm 6,4$ и с ОНМТ в пределах $48,3 \pm 7,1$, практически не отличаются друг от друга, а вот у новорожденных с ЭНМТ концентрация ИЛ1 β в 2 раза меньше, что скорее всего связано со степенью морфофункциональной зрелости организма. Особой разницы в содержании ИЛ10 в сыворотке крови новорожденных исследуемой группы не выявлено.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика анамнеза, течения беременности и родов у женщин, родивших детей с ВУИ(%)

Обозначение признака	Количество новорожденных			
	Новорожденные с массой менее 2500 г с ВГИ (n=86)		Новорожденные с весом более 2500 г (n=59)	
	Среднее значение	абс	Среднее значение	абс
1	2	3	4	5
Возраст матери	28,4 \pm 6,35	-	28,76 \pm 5,7	-
ВПГ во время беременности	1,62 \pm 0,52	7 (8,13%)	1,01 \pm 0,11	3 (5%)
ЦМВ во время беременности	1,62 \pm 0,52	10 (11,6%)	1,03 \pm 0,19	2 (3,3%)
ВПГ+ЦМВ во время беременности	1,96 \pm 0,26	69 (82,5%)**	1,76 \pm 0,42	13 (22%)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Преждевременные роды в анамнезе	1,88±0,32	17 (19,7%)	1,19±0,39	5(8,4%)
Медицинские аборт	1,74±0,43	26(30,2%)	1,69±0,46	7 (11,8%)
Самопроизвольные выкидыши	-	18 (20,9%)	-	4 (6,7%)
Экстрагенитальная патология	-	59 (68,6%)**	-	9 (15,2%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	-	47(54,6%)**	-	11 (18,6%)
Сочетанное поражение 2-х органов и систем	НМТ	ОНМТ	ЭНМТ	2500 г и более
	29(33,7%)	9(10,4%)	-	-
Сочетанное поражение 3-х и более органов и систем	7(8,1%)	18(20,9%)	11(12,7%)	-
ИЛ1β	46±6,4	48,3±7,1	22,2±2,3	-
ИЛ10	14,7±5,5	15,3±1,7	12,3±3,3	-
* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$				

Гестозы средней и тяжелой степени во время беременности диагностированы в 19,6 % случаях и преобладали у женщин с преждевременными родами. Также было выявлено, что беременность протекала на фоне анемии средней и тяжелой степени и диагностировано в 38,1% случаях из которых 26 случаев у женщин с преждевременными родами. Воспалительные заболевание почек и мочевыделительной системы в течении данной беременности были зарегистрированы в 23,5% случаев, также отмечается преобладание у женщин с преждевременными родами -18 (рис. 3).

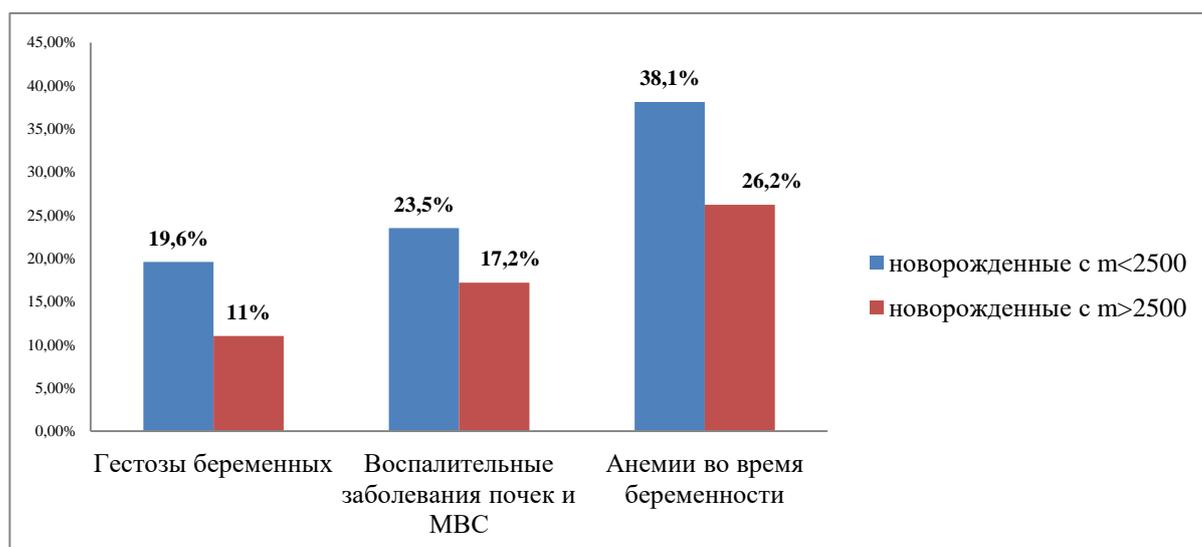


Рисунок 3 – Патологическое течение беременности

Таким образом, на основании выше изложенных данных проведенного анализа очевидно, что инфекции во время беременности (ВПГ, ЦМВ, хламидии), гестозы беременных, анемии, воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, медицинские аборт и преждевременные роды до настоящей беременности), длительный безводный период чаще регистрировались у матерей, родивших новорожденных с массой тела менее 2500 г. Поэтому можно эти признаки выделить, как факторы риска рождения новорожденных с весом менее 2500 г с внутриутробной инфекцией

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

Критериями исключения явились: инфекции – ВИЧ, сифилис, гонорея и новорожденные родители или опекуны которых отказались участвовать в исследовании. Диагноз внутриутробных инфекций верифицировался на основании данных анамнеза, общеклинических, серологических исследований, ПЦР и ИФА. Для выявления факторов риска внутриутробного инфицирования новорожденных и их прогностической значимости проводилась выкопировка данных из историй родов.

Детей отбирали в группы на основании клинических проявлений внутриутробной инфекции вирусной этиологии в периоде новорожденности, а также по сроку гестации и массе тела. Наблюдение за инфицированными детьми проводили в динамике, начиная с первых дней поступления в стационар, а также был проведен тщательный сбор анамнеза, изучение акушерского анамнеза, выявляли клинические признаки врожденной вирусной инфекции с определением гематологических и биохимических показателей крови, микроэлементов. Провели ультразвуковое исследование паренхиматозных органов и головного мозга.

Лабораторная диагностика внутриутробной инфекций проводилась на ранних этапах наблюдения за детьми в отделении реанимации и интенсивной терапии, отделении патологии новорожденных.

Материалом для лабораторных исследований служила периферическая венозная и капиллярная кровь, взятая в утренние часы до кормления, перед проведением лечебных процедур. Забор крови проводился на основании информированного согласия матери.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Первичный осмотр новорожденного

- Первичная оценка состояния новорожденного
- Оценка по шкале Апгар на 1/5 минутах
- Положение новорожденного

- Антропометрические данные (вес, рост, окружность головы, окружность груди)
- Осмотр кожных покровов
- Осмотр и оценка функции органов и систем (дыхательная, сердечно-сосудистая система, пищеварительная система, мочевыделительная система, ЦНС, эндокринная система, опорно-двигательная).
- Диагноз при рождении
- Катетеризация пупочной вены (если новорожденный госпитализирован в ОРИТ).
- подготовка пациента к парентеральному введению лекарственных средств и к забору крови для биохимических анализов и рН крови.

2.3.2 Общеклинические методы исследования

Наблюдение за новорожденными проводилось с раннего неонатального периода. Для оценки состояния здоровья детей при рождении применялись общепринятые клинические методы исследования. Оценка состояния детей после рождения проводилась с использованием шкалы Апгар на 1 и 5 минутах жизни.

Всем новорожденным исследуемой группы согласно клиническому протоколу обследованы маловесных новорожденных проведены общеклинические анализы. Новорожденным с массой более 2500 г клинические и биохимические анализы были взяты после получения информированного согласия родителей.

1) Общий анализ крови с подсчётом количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с подсчётом лейкоцитарной формулы осуществлялся на автоматическом гематологическом анализаторе «МЕК-7222 J/K», страна производитель – Япония, (измеряет 22 параметра, включая 5 субпопуляции WBC (лейкоцитов)), в лаборатории ОПЦ г. Актобе;

2) Биохимическое исследование крови (общий белок, уровень мочевины, креатинина, глюкозы, билирубина, трансаминаз) выполнены на автоматическом клиническом и биохимическом анализаторе «RxImola» страна производитель – Великобритания, в лаборатории ОПЦ г. Актобе.

3) Уровень С-реактивного белка (СРБ) определялся ручным методом (количественным и качественным методами), в лаборатории г. Актобе.

2.3.3 Бактериологические методы исследования

Для выявления этиологического фактора бактериального генеза (только по строгим показаниям) у новорожденных с малой массой тела с клиническими признаками внутриутробной инфекции проводилось бактериологическое исследование биологических материалов (кровь, отделяемое носоглотки) с последующим посевом на питательную среду по общепринятой методике. Кровь на стерильность брали на 1-е сутки до назначения антибиотикотерапии. Исследование проводилось в бактериологической лаборатории г. Актобе.

2.3.4 Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ (сокращённо ИФА, англ. *Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*) — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и прочих, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

ИФА на ЦМВ и ВПГ – забор крови на 3-и сутки жизни.

Методика забора крови у новорожденных.

1. Положение новорожденного – лежа на спине, рекомендовано избегать наложения жгута.

2. Место венепункции – срединная локтевая вена, латеральная подкожная вена руки, дорсальные вены рук и ног, большая подкожная вена ноги, а также вены волосистой части головы (предпочтительно использовать боковые вены головы). Следует избегать использования вен лба из-за риска образования шрамов.

3. Процедуру взятия крови у новорожденных облегчили с помощью использования педиатрических вакуумных пробирок, которые позволяют взять малый объем венозной крови (до 0,5-1,0 мл), а также с помощью игл-бабочек с малой длиной катетера (около 15–18 мм) и минимальным диаметром иглы (0,5–0,6 мм; 25–23 G). Пробирки содержат активатор свертывания и гель. После забора крови пробирку тщательно переворачивали 5-6 раз, с целью хорошего перемешивания. В течении 20 мин настаивали при комнатной температуре, затем центрифугировали (1000 оборотов/мин в течении 3 минут). Замораживали в морозильной камере при температуре (до -20 С). Согласно инструкции сыворотку можно хранить до 2-х месяцев. Исследование материала проводилось в иммунологической лаборатории Медицинского центра ЗКГМУ им. Марата Оспанова г Актобе, с определением уровня IgM и IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типов, цитомегаловируса (ЦМВ) и хламидий с использованием анализатора MULTISKANASCENT (Финляндия) с использованием Т-системы «Хемо».

2.3.5 Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ЦМВ, ВПГ

Для уточнения этиологии внутриутробной инфекции проводилось исследование плазмы крови новорожденных детей методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с целью выявления ДНК и РНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса, *Chlamydia trachomatis*.

ПЦР – генодетекция инфекционных возбудителей позволяет проводить определение в одном клиническом образце нескольких вирусов или бактерий, выявляя наличие сочетанных инфекций у больного.

Методика забора крови у новорожденных.

1. Положение новорожденного – лежа на спине, рекомендовано избегать наложения жгута.

2. Место венепункции – срединная локтевая вена, латеральная подкожная вена руки, дорсальные вены рук и ног, большая подкожная вена ноги, а также

вены волосистой части головы (предпочтительно использовать боковые вены головы). Следует избегать использования вен лба из-за риска образования шрамов.

3. Процедуру взятия крови у новорожденных облегчили с помощью использования педиатрических вакуумных пробирок, которые позволяют взять малый объем венозной крови (до 0,5-1,0 мл), а также с помощью игл-бабочек с малой длиной катетера (около 15–18 мм) и минимальным диаметром иглы (0,5–0,6 мм; 25–23 G). Пробирки VACUETTE содержат цитрат натрия. После забора крови пробирку тщательно переворачивали 5-6 раз, с целью хорошего перемешивания. В течении 20 мин настаивали при комнатной температуре, затем центрифугировали (1000 оборотов/мин в течении 3 минут). Замораживали в морозильной камере при температуре (до -20С) (согласно инструкции сыворотку можно хранить до 2-х месяцев). Исследование проводилось в микробиологической лаборатории Научно-практического центра (НПЦ) ЗКГМУ им. Марата Оспанова г. Актобе с использованием тест-системы «ДНК-технология», на аппарате Амплификатор ДТ Прайм.

Лаборатория отвечает всем требованиям ГОСТ и имеет лицензию на проведение анализов.

2.3.6 Определение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ10) в сыворотке крови новорожденных

Кровь на цитокины (ИЛ1 β , ИЛ10) – забор крови на 2 - е сутки жизни.

Методика забора крови у новорожденных.

1. Положение новорожденного – лежа на спине, рекомендовано избегать наложения жгута.

2. Место венепункции – срединная локтевая вена, латеральная подкожная вена руки, дорсальные вены рук и ног, большая подкожная вена ноги, а также вены волосистой части головы (предпочтительно использовать боковые вены головы). Следует избегать использования вен лба из-за риска образования шрамов.

3. Процедуру взятия крови у новорожденных облегчили с помощью использования педиатрических вакуумных пробирок, которые позволяют взять малый объем венозной крови (до 0,5-1,0 мл), а также с помощью игл-бабочек с малой длиной катетера (около 15–18 мм) и минимальным диаметром иглы (0,5–0,6 мм; 25–23 G). Кровь забиралась в пробирки VACUETTE Z Serum Sep Clot Activator. После забора крови пробирку тщательно переворачивали 5-6 раз, с целью хорошего перемешивания. В течении 20 мин настаивали при комнатной температуре, затем центрифугировали (1000 оборотов/мин в течении 3 минут). Замораживаем в морозильной камере при температуре (до -20С), хранить можно до 8 суток. При хранении более 8 суток биоматериал может потерять информацию.

1. 15 новорожденных с малой массой тела и с подтвержденной внутриутробной инфекцией получили лечение иммуномодулятором препаратом Ликопид в дозе 0,5 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.

2. 15 новорожденных смалоймассойтелаполучили противовирусный препарат Неоцитотект из расчета 1мл/кг 3 курса

3. 15 новорожденных получили сочетание Ликопид и Неоцитотект в комплексе.

4. 15 новорожденных с малой массой тела получали общепринятое лечение.

Спустя 23 дня после полученного лечения проводился контрольный анализ на цитокины: ИЛ 1 β и ИЛ 10.

Исследование проводилось в лаборатории INVITRO г.Москва, РФ. Определение содержания цитокинов ИЛ1 β , ИЛ10 в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием реагентов Siemens («IMMULITE 1000», Москва, Россия). Лаборатория отвечает всем требованиям ГОСТ и имеет лицензию на проведение данных анализов.

2.3.7 Определение в сыворотке крови некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк)

Эссенциальные микроэлементы (медь, селен, цинк)– на 5 сутки жизни.

Методика забора крови у новорожденных.

1. Положение новорожденного – лежа на спине, рекомендовано избегать наложения жгута.

2. Место венепункции – срединная локтевая вена, латеральная подкожная вена руки, дорсальные вены рук и ног, большая подкожная вена ноги, а также вены волосистой части головы (предпочтительно использовать боковые вены головы). Следует избегать использования вен лба из-за риска образования шрамов.

3. Процедуру взятия крови у новорожденных облегчили с помощью использования педиатрических вакуумных пробирок, которые позволяют взять малый объем венозной крови (до 0,5-1,0 мл), а также с помощью игл-бабочек с малой длиной катетера (около 15–18 мм) и минимальным диаметром иглы (0,5–0,6 мм; 25–23 G). Кровь забиралась в пробирки VACUETTE Z Serum Sep Clot Activator. После забора крови пробирку тщательно переворачивали 5-6 раз, с целью хорошего перемешивания. В течении 20 мин настаивали при комнатной температуре, затем центрифугировали (1000 оборотов/мин в течении 3 минут). Замораживаем в морозильной камере при температуре (до -20С), хранить можно до 8 суток. Лабораторную диагностику микроэлементного состава крови (медь, селен, цинк) определяли на ранних этапах наблюдения за детьми. Определяли методом Масс – спектрометрия с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС).

2.3.8 Функциональные методы исследования

Наряду с клиническим обследованием проводилось ультразвуковое сканирование головного мозга (нейросонография) через большой родничок, Рентгенологическое исследование, ЭКГ, ЭХО-КГ.

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку материала полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica» версия 10.

Статистическая обработка вариационных рядов включала подсчет: объема анализируемой группы –n, средних арифметических величин (M) и стандартной ошибки среднего (m). В таблице данные приведены в виде $M \pm m$ и % соотношениях.

Проводилась описательная статистика всех количественных и качественных показателей в зависимости от состояния на момент рождения. Сравнительный анализ двух независимых групп спомощью непараметрического критерия Манна-Уитни, критерий Стьюдента для двух независимых групп. Различия, имеющие вероятность ошибки $p \leq 0,05$, считали статистически значимыми; с вероятностью ошибки $p \leq 0,01$ -очень значимыми. Для выявления зависимостей между изучаемыми параметрами проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Основные нозологические формы у новорожденных в зависимости от веса

После рождения каждому ребенку проводилась клиническая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1-й и на 5-й минутах жизни, показатели физического развития (антропометрические данные), наличие врожденной патологии, проводилось изучение акушерского анамнеза состояния здоровья матери и изучения течения данной беременности и родов. Также каждому ребенку проводилось исследование состояния органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной и других после рождения.

Как видно из таблицы 3, из 86 новорожденных исследуемой группы ($m < 2500$) в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов родились 7(4%) детей, в состоянии средней тяжести (6-7 баллов) 54(37,2%), в тяжелом (4-5 баллов) – 20 (13,7%) и менее 3-х баллов в очень тяжелом состоянии родились - 5(3,4%) новорожденных.

Таблица 3- Оценка состояния новорожденных после рождения по шкале Апгар

Оценка по шкале Апгар в баллах	Новорожденные с малой массой тела n=86	Новорожденные с нормальным весом n=59
8-10 бб	7 (4%)	54 (37,2%)**
6-7 бб	54 (37,2%)**	5 (3,4%)
4-5 бб	20 (13,7%)	-
Менее 3-х	5 (3,4%)	-
* - $p \leq 0,05$; **- $p \leq 0,01$; ***- $p \leq 0,001$		

Как видно из рисунка 4, дети с НМТ 31 (36%) детей родились с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов, 10 (11,6%) детей родились с оценкой по шкале Апгар 4-5 баллов, 3 (3,8%) детей при рождении оценены менее 3-х баллов, остальные 8 (9,3%) новорожденных родились с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов. 17 (20%) детей с ОНМТ родились с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов, в 4-5 баллов – 6 (7,6%) и менее 3-х баллов родились - 2 (2,5%) новорожденных. Дети с ЭНМТ родились в состоянии средней тяжести и оценены по шкале Апгар 6-7 баллов 4(5,1%), в 4-5 баллов 3(3,8%), и менее 3-х родились 2 (2,5%) детей.

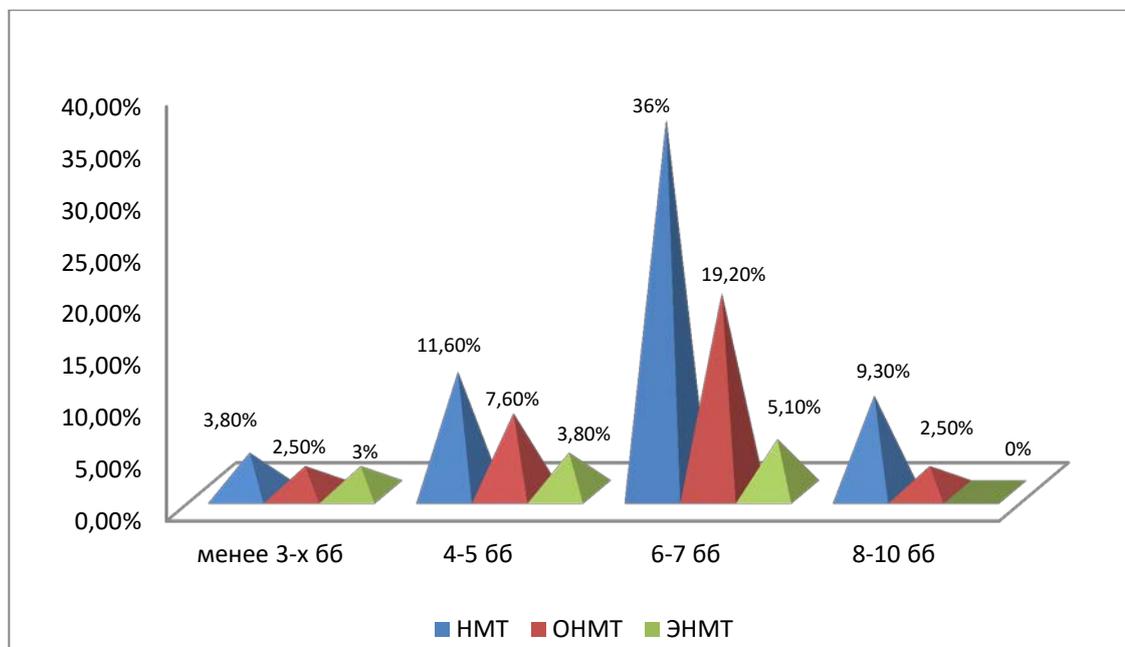


Рисунок 4 - Оценка состояния детей после рождения по шкале Апгар в зависимости от веса

Основная часть новорожденных с малой массой тела родились с нарушением дыхания или в состоянии асфиксии различной степени тяжести. Клинически это проявлялось от акроцианоза конечностей и цианоза носогубного треугольника до генерализованного цианоза с нарушением дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы. Степень дыхательной недостаточности оценивалось по шкале Сильвермана на 1 и 5 минутах жизни. Большинство новорожденных исследуемой группы родились со среднетяжелой дыхательной недостаточностью, которая постепенно перерастала в тяжелую дыхательную недостаточность течения 1-2-х часов жизни. В зависимости от тяжести состояния при рождении, тяжелой дыхательной недостаточности, степени недоношенности, неврологической симптоматике новорожденные с малой массой тела из родового блока переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии. Объективно генерализованный цианоз отмечался у 13 (16%) маловесных новорожденных, у остальных детей преобладал акроцианоз верхних конечностей с цианозом носогубного треугольника и периорбитального цианоза.

Из таблицы 4, следует, что новорожденные с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией родились в более тяжелом состоянии по сравнению с новорожденными с нормальным весом. Оценка по шкале Апгар составила 6-7,4-5 и менее баллов. В среднетяжелом состоянии находилось 6,2% детей, в тяжелом – 52% ($p=0,000$).

Таблица 4 - Состояние новорожденных детей при рождении

Состояние новорожденных при рождении	Новорожденные с $m < 2500$, $n = 86$		Новорожденные с $m > 2500$, $n = 59$	
	абс	%	абс	%
Удовлетворительное	1	0,6%	47	32,4% **
Средней тяжести	9	6,2%	12	8,2%
Тяжелое	76	52% **	-	-
* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$				

В раннем неонатальном периоде состояние новорожденных с малой массой тела осложнилось развитием пограничных состояний на 2-4 сутки жизни, такие как отечный синдром, токсическая эритема, гипербилирубинемия, повышенная транзиторная потеря массы тела.

По данным таблицы 5, у новорожденных с малой массой тела пограничные состояния встречались достоверно значимо ($p = 0,000$) чаще, чем у новорожденных контрольной группы. Так у новорожденных с малой массой тела, гипербилирубинемия отмечалась у 45,3% детей, причем наблюдался в 2 раза чаще чем у новорожденных контрольной группы, у последних гипербилирубинемия наблюдалось у 12 (20,3%) новорожденных. Физиологическая желтуха была ранней, интенсивной и продолжительной и характеризовалась выраженной гипербилирубинемией, что указывало на поражение печени у этих детей на антенатальном этапе развития. К такому состоянию печени у новорожденных, скорее всего привело, применение медикаментозной терапии, в том числе и антибиотикотерапии, женщинами во время настоящей беременности. Отечный синдром у новорожденных с малой массой тела наблюдался у 7 (8,1%) детей, что особо не отличается от таковых у новорожденных контрольной группы, у которых частота встречаемости составил 4(6,7%) случаев. Обращает на себя внимание интенсивная повышенная транзиторная потеря первоначальной массы тела, которая была отмечена у 49 новорожденных с малой массой тела с внутриутробной инфекцией (57%) в то время как у новорожденных контрольной группы она наблюдалась лишь в 44% случаев (26 детей). Транзиторная потеря массы тела у новорожденных исследуемой группы встречается в 2 раза чаще, чем у новорожденных контрольной группы, что обусловлено главным образом потерей жидкости с дыханием и недостаточным поступлением жидкости извне. Выявлено, что при повышенной потере массы тела у новорожденных с малой массой тела по сравнению с новорожденными контрольной группы ее восстановление шло лишь в 50% случаев медленно и завершилось к 7-8 дню жизни. Это свидетельствует о воздействии внутриутробной герпетической инфекции на процессы адаптации у новорожденных с малой массой тела. Одно из

проявлении пограничных состояний – это появление токсической эритемы, которая практически не имела различий в обеих группах.

Таблица 5 - Пограничные состояния у новорожденных в зависимости от веса

Пограничные состояния	Новорожденные с m<2500, n=86		Новорожденные с m>2500, n=59	
	абс	%	абс	%
Отечный синдром	7	8,1%	4	6,7%
Токсическая эритема	10	11,6%	8	13,5%
Гипербилирубинемия	39	45,3%*	12	20,3%
Транзиторная потеря массы тела	49	57%*	26	44%
* - $p \leq 0,05$; **- $p \leq 0,01$; ***- $p \leq 0,001$				

В ходе исследования и статистической обработке данных было выявлено, что внутриутробная герпетическая инфекция, которая диагностирована в основном у новорожденных с малой массой тела, поражает внутренние органы: легкие, ЦНС, печени и т.д. (табл. 6).

Частота встречаемости поражения дыхательной системы у новорожденных с малой массой тела составило 56,9%, что в 7,7 раза чаще ($p=0,000$) по сравнению с поражением дыхательной системы у новорожденных с нормальным весом, которое у последних составил 6,8%.

Также герпетическая инфекция поражает центральную нервную систему с частотой встречаемости 30,3%, по сравнению с новорожденными с нормальным весом (11%) в 2,5 раза чаще ($p=0,000$).

Таблица 6 – Поражение внутренних органов при ВУИ у исследуемых новорожденных

Клинические проявления	Новорожденные с m<2500, n=86		Новорожденные с m>2500, n=59	
	абс	%	абс	%
Поражение дыхательной системы	78	56,9%***	10	6,8%
Поражение ЦНС	44	30,3%***	16	11%
Гипербилирубинемия	40	27,5%*	18	12,4%
Геморрагический синдром	34	23,4%***	3	2%
Гепатомегалия	16	11%*	4	2,7%
* - $p \leq 0,05$; **- $p \leq 0,01$; ***- $p \leq 0,001$				

Поражение печени у новорожденных с малой массой тела с клиническими проявлениями в виде гепатомегалии 11% ($p=0,02$), геморрагического синдрома 23,4% ($p=0,000$) и гипербилирубинемии 27,5% ($p=0,02$) чаще регистрировалось по сравнению с новорожденными с нормальным весом.

Клинико-инструментальное исследование позволило выделить следующую патологию у новорожденных (рис. 5). У новорожденных с малой массой тела основные нозологические формы распределились следующим образом (включая их сочетания): перинатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) диагностировано у 32,1 % случаев, врожденную пневмонию (ВП) у 57 % случаев, фетальный гепатит (ФГ) у 17,9 % случаев, внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) у 12 % и врожденные пороки развития (ВПР) – у 23% случаев соответственно, у 9 (11,5%) новорожденных отмечалось поражение ЖКТ в виде язвено-некротического энтероколита в 1-2 стадиях.

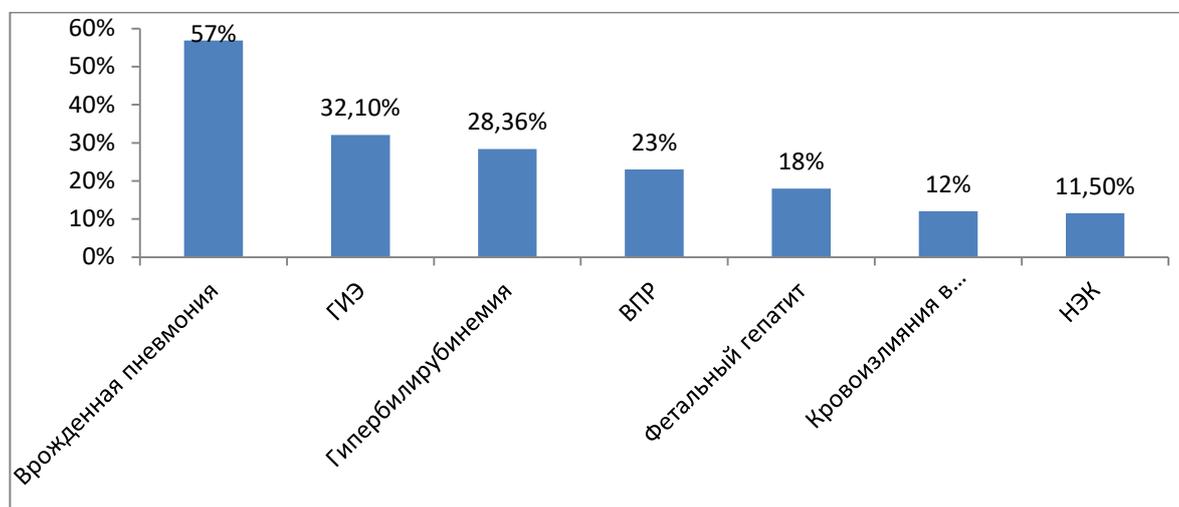


Рисунок 5 - Основные нозологические формы у новорожденных с малой массой тела при рождении

В клинической картине у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией в 32% случаев было отмечено судорожное аритмичное дыхание, у 17% - поверхностное. У всех новорожденных исследуемой группы были выявлены симптомы дыхательной недостаточности с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры (Хи квадрат Пирсона=0,000), у 61,5% новорожденных с малой массой тела в легких выслушивалось ослабленное дыхание, у 10,2% аускультативно дыхание не прослушивалось, а у остальных новорожденных 28,2% аускультативно выслушивались мелкопузырчатые влажные и крепитирующие хрипы.

Нарушения дыхания у новорожденных исследуемой группы проявлялись в виде одышки и брадипноэ с частыми периодами апноэ. Новорожденные с нарушением дыхания и с частыми апноэ находились на искусственной вентиляции легких. У 9 (11,5%) новорожденных зарегистрирован НЭК. Из 9 детей 3 переведены в хирургическое отделение в стадии перфорации,

остальные исследуемые дети с 1-2 стадией НЭК находились на лечении в ОПЦ. В сравнении с новорожденными с малой массой тела при рождении, доношенные новорожденные родились без поражения дыхательной системы с достоверно значимыми показателями ($p=0,000$) в 49 случаях (36%). И в 7,3% случаев доношенные новорожденные родились с поражением дыхательной системы.

Также в клинической картине у новорожденных с малой массой тела отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 69,2% детей проявлялись приглушением тонов сердца, у 7,6% новорожденных отмечалось глухость тонов, у 35 (44,8%) новорожденных отмечалась тахикардия ЧСС более 150 ударов в минуту, у остальных новорожденных 43 (55,1%) частота сердечных сокращении остается в пределах нормальных показателей. У 12,8% детей выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

У новорожденных контрольной группы ослабленное дыхание отмечается в 13% случаев, у остальных новорожденных аускультативно выслушивалось пуэрильное дыхание. У 17 (28,8%) новорожденных контрольной группы отмечалось приглушенность сердечных тонов, при этом частота сердечных сокращении оставался в пределах 140 ударов в минуту. Остальные 42 ребенка данной группы аускультативно имели ясные и ритмичные сердечные тоны.

Из рисунка 6, следует, что внутриутробные герпетические инфекции у новорожденных с малой массой тела при рождении клинически проявлялось поражением нескольких органов и систем. У 25 (54,3%) новорожденных с НМТ преобладало сочетание поражения 2-х систем организма, в частности, почти у всех детей отмечалось поражение дыхательной системы (РДС, ателектазы легких вплоть до врожденной пневмонии), а также поражение ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. В меньшей степени у новорожденных с НМТ отмечалось поражение 3-х и более органов.

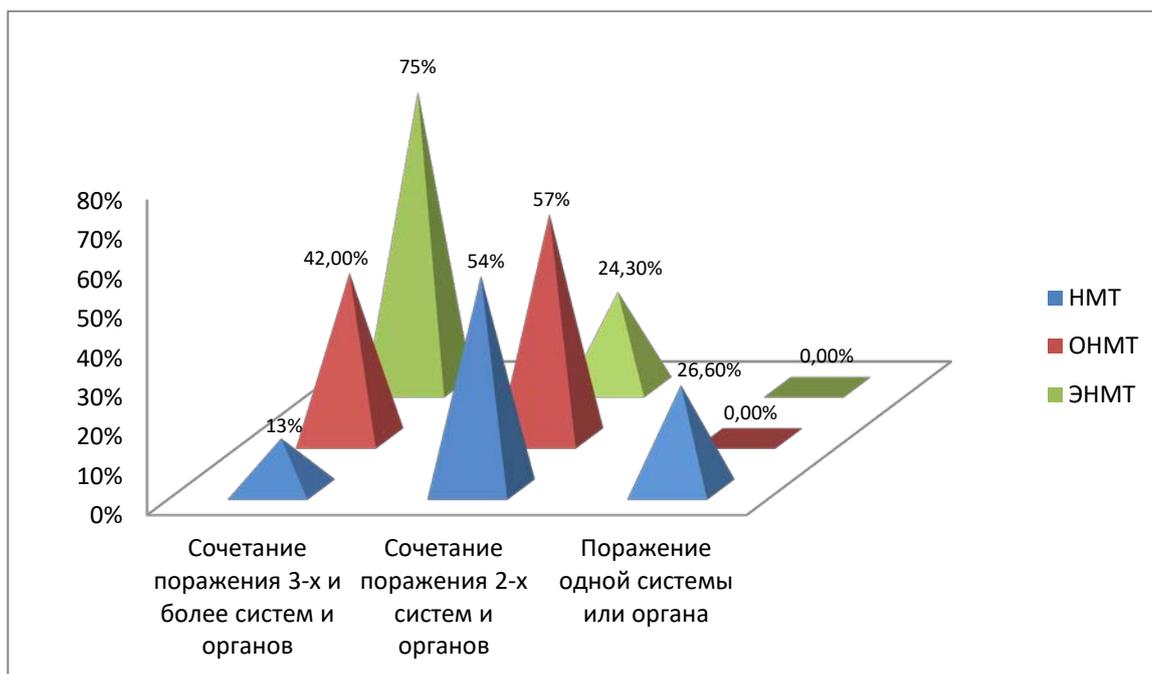


Рисунок 6 - Поражение внутренних органов при ВУИ в зависимости от гестационного возраста детей

У детей с ОНМТ, практически, одинаковая частота встречаемости сочетания поражения 2-х систем (16 детей (57%)) и 3-х систем организма (12 детей (42,8%)). Анализ сочетания поражения систем организма при внутриутробной герпетической инфекции показал, что в случае поражения 2-х систем у новорожденных с малой массой тела преобладало сочетание пневмонии и поражения ЦНС 24 (30,7%), пневмонии и гепатита 9 (11,5%), с энтероколитом 5 (6,4%).

Наличие инфекционного воспаления в 3-х и более системах преобладало у новорожденных с экстремально низкой массой тела (из 12 детей 9 имели сочетание поражения в 3- и более системах). При поражении 3-х и более систем у новорожденных преобладало сочетание пневмонии, гепатита, поражение ЦНС и желудочно-кишечного тракта у 9 (75%) детей.

Таким образом, структура клинических проявлений внутриутробных герпетических инфекции характеризуется вовлечением 3-х и более систем организма с преимущественным поражением дыхательной системы, ЦНС, ЖКТ, печени и зависит от веса при рождении.

Объективно у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией были выявлены неврологические нарушения, которые проявлялись различными синдромами: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, гипертензивно-гидроцефальным, угнетения ЦНС, судорожным и т.д. У новорожденных контрольной группы основными неврологическими нарушениями явились синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, значительно реже встречался гипертензивный синдром (табл.7).

Таблица 7 - Синдромы поражения нервной системы у новорожденных в зависимости от массы тела

Синдромы	Новорожденные с m<2500, n=86		Новорожденные с m>2500, n=59	
	абс	%	абс	%
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	48	33,1%*	16	11%
Внутричерепные кровоизлияния	19	13,1%	5	3,4%
Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость	10	6,8%	10	6,8%
Синдром угнетения	9	6,2%	3	2%
Без патологии	-		25	17,2%**

Продолжение таблицы 7

* - $p \leq 0,05$;
 ** - $p \leq 0,01$;
 *** - $p \leq 0,001$

Вышеперечисленные синдромы указывает на то, что у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией поражение центральной нервной системы отмечается значительно чаще, чем у новорожденных контрольной группы. У них же отмечался выраженный тремор подбородка, конечностей и положительный симптом Грефе, что позволяет установить их взаимосвязь с внутриутробной гипоксией плода, асфиксией в родах и степенью задержки внутриутробного развития.

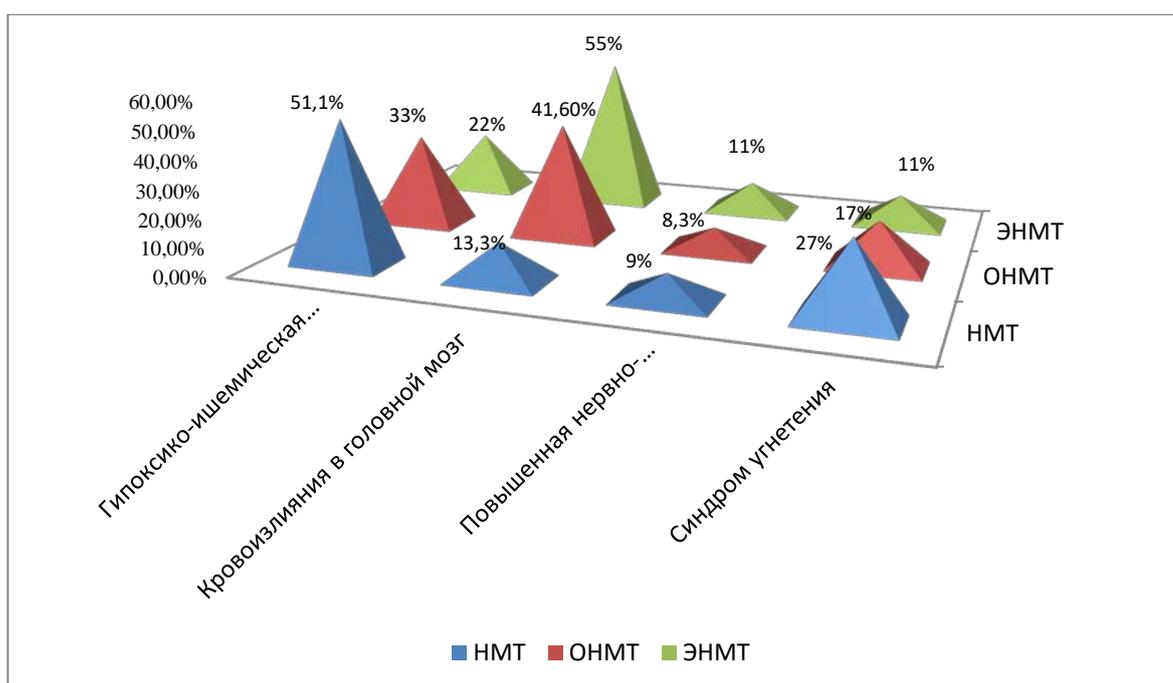


Рисунок 7 – Поражение ЦНС в зависимости от веса

Из рисунка 7, следует, что внутриутробные герпетические инфекции у новорожденных в зависимости от веса поражают центральную нервную систему. У 23 (51,1%) детей с НМТ преобладал гипоксическое поражения ЦНС и у 12 (27%) детей регистрировался синдром угнетения ЦНС. У детей с ОНМТ преобладали кровоизлияния в головной мозг с частотой встречаемости 10(41,6%) случаев, и у 8 (33%) детей отмечалось гипоксическое поражение головного мозга. Дети с ЭНМТ в 55% случаев имели кровоизлияние в головной мозг и 22% детей имели гипоксическое поражение ЦНС.

Таким образом, в структуре неврологических синдромов поражения ЦНС у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией, чаще встречаются гипоксическое поражение и внутричерепные

кровоизлияния. Надо отметить, чем меньше вес новорожденного, тем выше риск развития кровоизлияния в головной мозг.

В ходе исследования у новорожденных были выявлены различные клинические симптомы поражения центральной нервной системы.

Поэтому всем новорожденным с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией, для уточнения диагноза и выяснения происхождения заболевания были проведены нейросонографические исследования головного мозга. Результаты исследований показали, что причиной развития неврологической симптоматики у новорожденных исследуемой группы явились в 24,3% случаев – гипоксически-ишемические поражения головного мозга различной степени тяжести. У 16 (20,5%) новорожденных имело место врожденной гидроцефалии, что свидетельствует о наличии внутриутробной вирусной инфекции, а именно цитомегаловирусной инфекции. 21 (26%) новорожденных имели выраженные неврологические синдромы и симптомы, обусловленные внутрижелудочковыми кровоизлияниями II-III степени. У остальных новорожденных исследуемой группы на НСГ отмечалось незрелость головного мозга.

Таким образом, клиническими проявлениями антенатальных повреждений новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией явились инфекционно-воспалительные заболевания, сопутствующая патология, неврологическая симптоматика, подтверждающая поражение ЦНС, степень выраженности которых зависела от тяжести инфекции и ее особенностей в период внутриутробного развития.

Из 59 новорожденных контрольной группы с массой более 2500г 31 (52%) новорожденных родились здоровыми в удовлетворительном состоянии с достоверно значимыми показателем $p=0,0000$. Остальные новорожденные родились с различными патологиями. Так, среди основных нозологических форм у новорожденных контрольной группы были выявлены (включая их сочетание): перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), которая наблюдалась у 11,68 % случаев, врожденная пневмония (ВП) – у 7% случаев, врожденные пороки развития плода (ВПП) – у 15% случаев соответственно. У 13,4% обследуемых доношенных новорожденных определялась конъюгационная желтуха (рис.8).

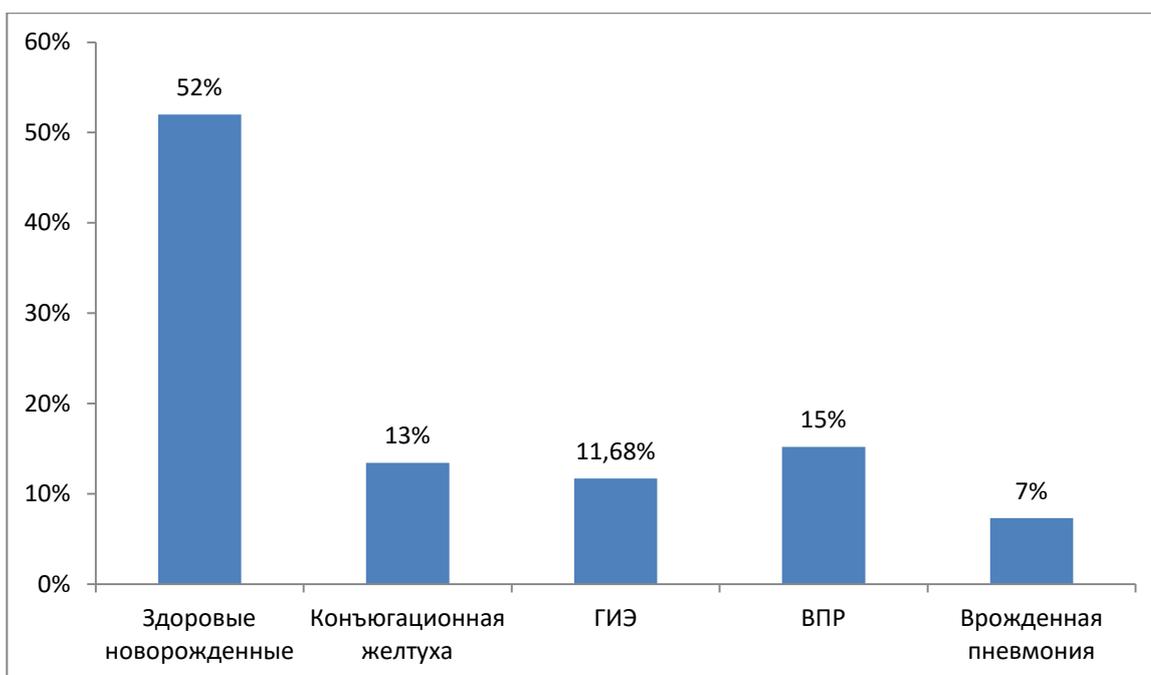


Рисунок 8 - Основные нозологические формы у доношенных новорожденных

Сравнительная оценка частоты основных нозологических форм выявленных у исследуемых детей показала преобладание в группе новорожденных с малой массой телас внутриутробной герпетической инфекцией частоты случаев врожденной пневмонии на 49,6%, перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии на 20,4%. При этом у новорожденных с малой массой тела были диагностированы и другие проявления врожденной вирусной инфекции, не обнаруженные у новорожденных контрольной группы, а именно фетальный гепатит и внутричерепное кровоизлияние.

3.2 Характеристика структуры врожденных пороков развития у детей с ВУИ

При анализе структуры ВПП среди новорожденных с малой массой тела было зарегистрировано преобладание пороков развития сердечно-сосудистой системы 8 (9,3%), на втором месте по частоте регистрации пороков развития мочевыделительной системы, выявлены у 7 (8,1%) новорожденных, такие пороки как гидронефроз, мегауретер, гидрокаликоз. Также среди исследуемых выявлены пороки развития ЦНС у 7 (8,1%) новорожденных в виде гидроцефалии, кисты сосудистого сплетения, порэнцефалии. На третьем месте по частоте встречаемости врожденных пороков – пороки развития ЖКТ у 6 (6,9%) и пороки развития передней брюшной стенки у 2 (2,3%) детей, такие как макрогастрия, микрогастрия, гастрошизис, атрезия пищевода. Все врожденные пороки были диагностированы антенатально, при помощи ультразвуковой диагностики.

Данные структуры ВПП у новорожденных с весом более 2500 г представлены в таблице 8, рисунке 9.

Таблица 8 - Характеристика врожденных пороков развития

Структура ВПР	Новорожденные с $m < 2500$, n=86			Новорожденные с $m > 2500$, n=59
	НМТ n=46	ОНМТ n=28	ЭНМТ n=12	
ВПС	5(5,8%)	3(3,4%)	-	3(5%)
	8(9,3%)			
Пороки развития мочевыделительной системы	4(4,6%)	3(3,4%)	-	2(3,3%)
	7(8,1%)			
Пороки развития желудочно- кишечного тракта	3(3,4%)	2(2,3%)	1(1,1%)	1(1,6%)
	6(6,9%)			
Пороки развития передней брюшной стенки	1(1,1%)	1(1,1%)	-	-
	2 (2,3%)			
Пороки развития ЦНС	2(2,3%)	2(2,3%)	3(3,4%)	3(5%)
	7 (8,1%)			

В то время, среди новорожденных контрольной группы (с весом более 2500,0) преобладали врожденные пороки развития сердечно – сосудистой системы 3 (5%) и центральной нервной системы 3 (5%) случаев, но по сравнению с новорожденными исследуемой группы частота встречаемости данных аномалии в 3 раза реже. Второе место заняли пороки развития мочевыделительной системы 2 (3,3%) и желудочно-кишечного тракта они диагностированы у 1 (1,6%) детей, в то время как у новорожденных исследуемой группы данные патологии встречаются в 2,5-3 раза чаще.

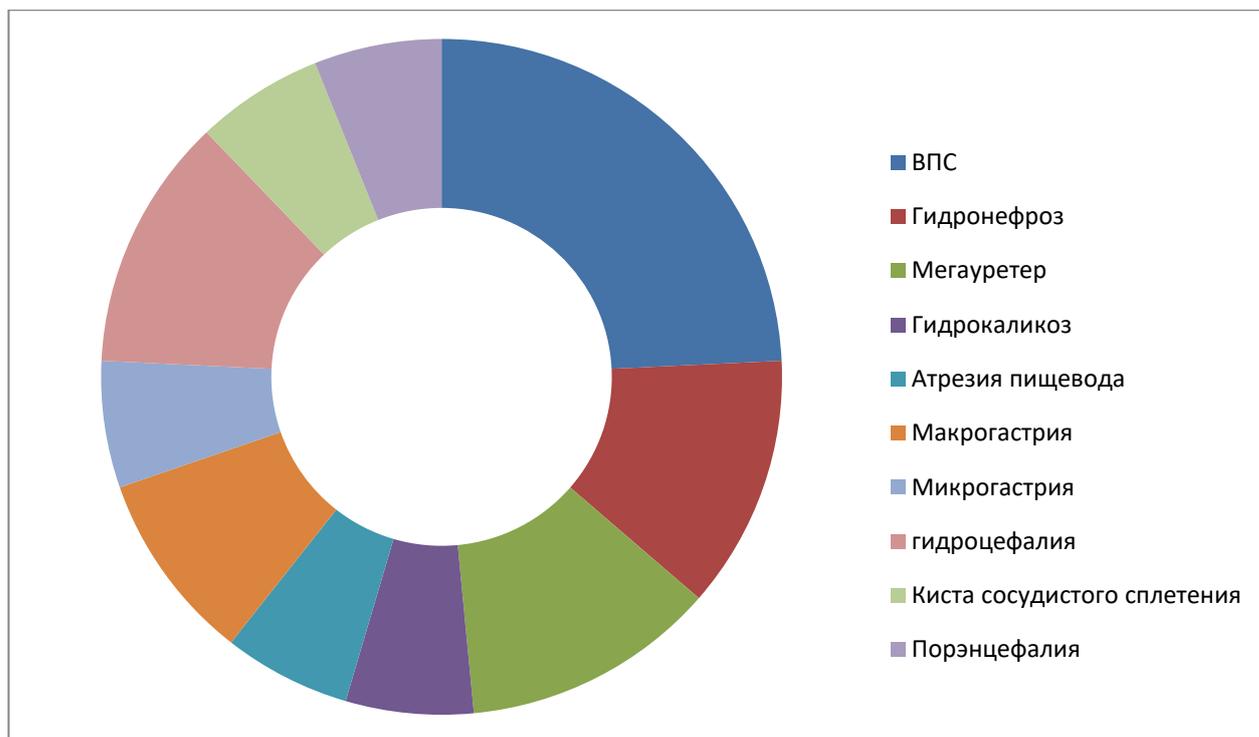


Рисунок 9 – Структура ВНР у новорожденных с малой массой тела

Таким образом, из выше указанных сравнительных данных врожденные пороки развития встречались как у новорожденных исследуемой группы, так и у новорожденных контрольной группы. В основном это аномалии развития сердечно-сосудистой системы, ЦНС, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

3.3 Клинические и биохимические показатели крови у новорожденных с внутриутробной инфекцией

Роль лабораторных анализов для диагностики внутриутробной инфекции. Лабораторные анализы в условиях стационара составляют 42-60% всех исследований. Из них на клинический анализ крови приходится около 50%. При многих заболеваниях и инфекционных процессах анализы крови играют огромную диагностическую роль, установлены различные количественные и качественные изменения эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ.

Однако диагностическая значимость этих лабораторных показателей и биохимических маркеров при внутриутробных инфекциях у новорожденных в литературе освещена недостаточно, что, по-видимому, связано как с отсутствием четких нормативных значений для новорожденных детей, особенно недоношенных, так и с определенными трудностями получения биологического материала для исследований.

Наряду с этим, для уточнения степени выраженности и характера течения воспалительного процесса у детей с ВУИ проведено исследование гематологических показателей, в частности, тромбоцитарного, лейкоцитарного и эритроидного ростков гемограммы. Динамика их также анализировалась с

учетом степени зрелости организма. При исследовании показателей эритроидного ростка в сравнении с нормативными значениями (в качестве нормативных значений использованы показатели гемограммы по данным Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970, и Жетишев Р.А., 2002) [130,131]. Полученные результаты представлены в таблицах №13-14.

3.3.1 Характеристика параклинических данных (гемограмма, биохимия крови)

Для оценки степени выраженности характера воспалительного процесса у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией проведены исследования гематологических показателей, в частности, исследовалось концентрация гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула.

При исследовании показателей эритроидного ростка в сравнении с нормативными значениями (в качестве нормативных значений использованы показатели гемограммы по данным Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970, и Жетишев Р.А., 2002) [130,131]. Полученные результаты представлены в табл. 9.

Результаты исследования анализа крови показали, что концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в крови у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией статистически достоверно значимо снижены по сравнению с доношенными новорожденными. Так количество эритроцитов у новорожденных с $m < 2500$ составило $3,1 \pm 0,6$ и у новорожденных с $m > 2500$ составило $4,2 \pm 0,5$ ($p = 0,000$).

Уровень гемоглобина в соответствующих группах был $129 \pm 36,2$ г/л и $142 \pm 19,9$ г/л ($p = 0,02$). У новорожденных с нормальным весом отмечается достоверно значимое повышение количества сегментоядерных нейтрофилов $65 \pm 9,9$ ($p = 0,001$) по сравнению с маловесными новорожденными, у которых последние составляют $52,8 \pm 18,4$. По остальным показателям крови достоверно значимых различий нет, но необходимо отметить, что у новорожденных с малой массой тела при рождении при внутриутробных герпетических инфекциях отмечается лимфоцитоз $29,8 \pm 12,5$.

Таблица 9 - Показатели общего анализа крови новорожденных в зависимости от веса

Показатели	Новорожденные $m < 2500$, $n = 86$	с	Новорожденные $m > 2500$, $n = 59$	с
1	2		3	
Нб, г/л	$129 \pm 36,2$		$142 \pm 19,9^*$	
Эритроциты $\times 10^{12}$	$3,1 \pm 0,6$		$4,2 \pm 0,5^{***}$	
Тромбоциты $\times 10^9$	226 ± 67		$245,3 \pm 68^*$	
Лейкоциты $\times 10^9$	$14,7 \pm 6,5$		$18 \pm 7,8$	
Сегментоядерные нейтрофилы %	$52,8 \pm 18,4$		$65 \pm 9,9^{***}$	

Продолжение таблицы 9

1	2	3
Лимфоциты %	29,8±12,5	23,2±12,2
* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$		

В таблице 10 представлены статистические данные биохимического анализа крови в сравнительном аспекте. Анализируя спектр биохимических показателей крови у новорожденных в двух группах, обращает на себя внимание наличие гипопроteinемии у новорожденных исследуемой группы при этом уровень снижения белка был достоверно ниже ($p=0,005$). Трансаминазы были повышены у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией. Более высокий уровень реакции имел АсТ $64 \pm 29,4$, в отличие от уровня АлТ $45,7 \pm 10,2$. У новорожденных контрольной группы показатели АлТ и АсТ находятся в пределах нормы.

О нарушении функции гепатоцитов свидетельствует также выраженная гипербилирубинемия за счет достоверно значимого увеличения ($p=0,02$) фракции связанного билирубина у новорожденных исследуемой группы $108 \pm 18,9$, тем временем у новорожденных контрольной группы показатели общего билирубина остаются на нормальных цифрах $68,3 \pm 4,7$. Уровень конъюгированного билирубина у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией составил 126 мкмоль/л, у новорожденных контрольной группы уровень прямого билирубина в пределах нормы. Повышение уровня креатинина преобладал у новорожденных с малой массой тела $182,6 \pm 4,1$. Уровень мочевины как в исследуемой, так и в контрольной группах остается в пределах нормальных показателей.

Таблица 10 - Характеристика биохимических показателей крови у новорожденных в зависимости от веса

Биохимические показатели крови	Новорожденные с $m < 2500$, $n=86$	Новорожденные с $m > 2500$, $n=59$
Общий белок г/л	$42 \pm 9,7$	$55,9 \pm 6,5^{**}$
Общий билирубин мкмоль/л	126 ± 57	$68,3 \pm 4,7$
Прямой билирубин мкмоль/л	$108 \pm 18,9^*$	$2,1 \pm 0,5$
АлТ мЕ/л	$45,7 \pm 10,2^{**}$	$2,0 \pm 0,5$
АсТ мЕ/л	$64 \pm 29,4$	$4,3 \pm 1,6$
Креатинин мкмоль/л	$182,6 \pm 4,1$	$73,9 \pm 14,1$
Мочевина ммоль/л	$6,3 \pm 1,1$	$5,2 \pm 0,4$
Глюкоза ммоль/л	$4 \pm 1,4$	$3,8 \pm 1,5$

Продолжение таблицы 10

* - $p \leq 0,05$;
 ** - $p \leq 0,01$;
 *** - $p \leq 0,001$

Анализ данных биохимических показателей крови только у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией показали, что в частности у последних преобладала гипопроотеинемия в 60,4% случаях. У 53,4% новорожденных этой группы отмечалась гипербилирубинемия, сопровождающаяся с повышением уровня конъюгированного билирубина в 29% случаев, а также с повышением маркеров повреждения гепатоцитов (трансаминаз): 33,7% случая с повышением АлТ и 31% случая с повышением АсТ. Надо отметить, что более существенной была реакция АлТ. Наряду с изменением печеночных проб и билирубинового обмена у новорожденных исследуемой группы присутствовало нарушение обмена глюкозы крови. У большинства пациентов (45,3%) отмечалась гипогликемия, у 10,3% новорожденных имело место гипергликемия, у оставшихся 44,1% пациентов глюкоза оставалась в пределах нормальных показателей. Изменения данных показателей обусловлено наличием у больных фетального гепатита сопровождавшегося развитием синдрома холестаза. О нарушении функции печени свидетельствует также выраженная гипербилирубинемия за счет увеличения фракции конъюгированного билирубина. Также у исследуемой группы больных отмечалось поражение функции почек. В 27,9% отмечалось повышение уровня креатинина и 13,9% новорожденные имели высокие цифры мочевины (табл.11).

Таблица 11 – Интерпретация биохимического анализа крови у новорожденных с малой массой тела

Интерпретация биохимического анализа крови	Новорожденные с $m < 2500$, $n = 86$	
	абс.	%
1	2	3
Общий белок		
- в пределах нормы	34	39,5%
- гипопроотеинемия	52	60,4%
Общий билирубин		
- в пределах нормы	40	46,5%
- гипебилирубинемия	46	53,4%
Прямой билирубин		
- в пределах нормы	61	71%
- повышен	25	29%
АлТ		
- в пределах нормы	57	66,2%
- повышен	29	33,7%

Продолжение таблицы 11

1	2	3
АсТ		
- в пределах нормы	59	68,6%
- повышен	27	31,3%
Креатинин		
- в пределах нормы	62	72%
-повышен	24	27,9%
Мочевина		
- в пределах нормы	74	86%
-повышен	12	13,9%
Глюкоза		
- в пределах нормы	38	44,1%
- гипергликемия	9	10,4%
-гипогликемия	39	45,3%

Как видно из таблицы 12, концентрация СРБ оказалась увеличенной у 37 (43%) новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией и с малой массой тела. Тем временем у новорожденных с нормальным весом СРБ всего в 8,4% случаев был повышен, а у остальных детей он остается в пределах нормы. Таким образом, исследование СРБ у новорожденных существующими методами диагностики (ИФА) имеет диагностическую значимость.

Таблица 12 - Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови обследуемых новорожденных

Исследуемые новорожденные		СРБ		
		6-12 мг/л	12-24 мг/л	Более 24 мг/л
Новорожденные m<2500, n=78	с	18 (20,9%)	13 (15,1%)	6 (6,9%)
Новорожденные m>2500, n=59	с	5(8,4%)	-	-

Как видно из рисунка 10, в основном СРБ у новорожденных с малой массой тела повысился в пределах 6-12 мг/л. У некоторых новорожденных с малой массой тела СРБ в пределах 12-24 мг/л, реже более 24 мг/л.

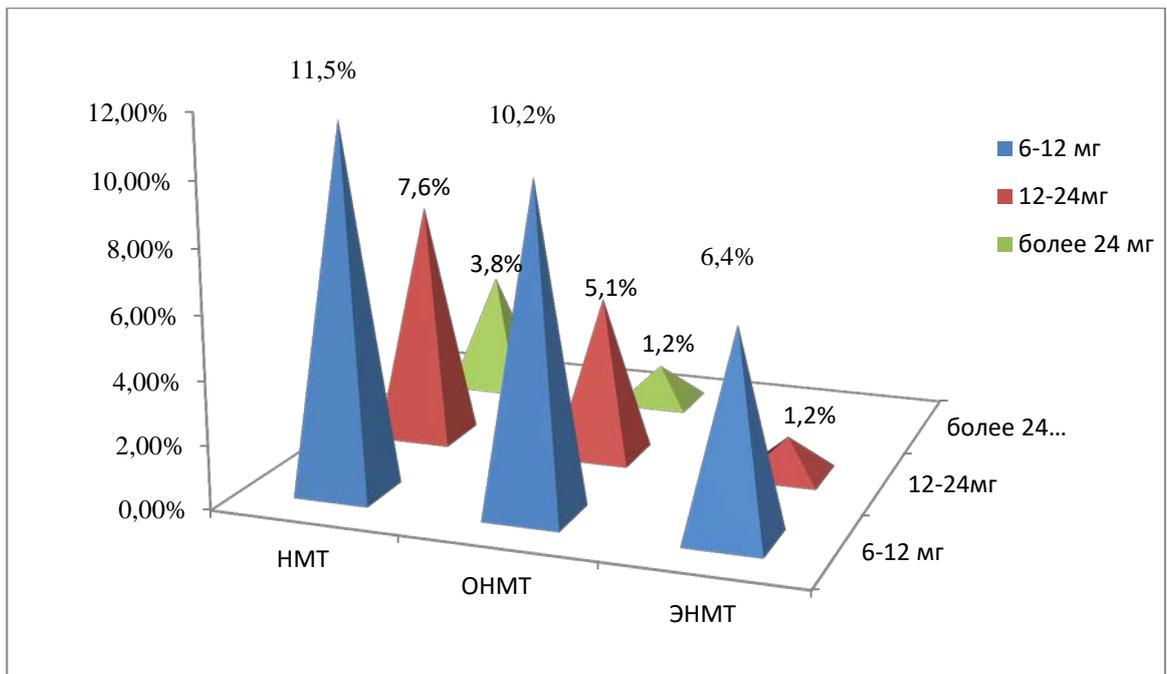


Рисунок 10 – С-реактивный белок в зависимости от веса

В последние десятилетия определение уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови при воспалительных процессах как у взрослых так и в практической неонатологии имеет диагностическую и прогностическую ценность. В современной литературе установлены критические уровни СРБ при воспалениях в зависимости от этиологии инфекции (вирусной и бактериальной).

3.4 Показатели цитокинов у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией в зависимости от массы тела

Человеческий организм является уникальной конструкцией природы. В каждом органе, системах органов заложены огромные возможности. Как известно, в организме существует единая регулирующая клеточно-гуморальная защитная система, включающая иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма. При отклонении от нормы функциональных звеньев одной системы приводит к сбою и изменениям в другой системе, формируя порочный круг. Цитокины являются связующим звеном, необходимые для адаптации, регуляции защитных механизмов, а также поддерживают гомеостаз организма новорожденного.

В данной главе представлены результаты определения про- (ИЛ1 β) и противовоспалительного цитокинов (ИЛ10) в сыворотке крови у всех новорожденных. Также определили связь между цитокинами и результатами ИФА на ЦМВ, ВПГ и хламидии. Про- и противовоспалительные цитокины в сыворотке крови детей определяли для оценки общей системной реакции организма. Кроме того, по изменению уровня цитокинов появляется возможность назначить эффективную патогенетическую терапию.

В таблице 13 представлены характеристики уровней провоспалительных цитокинов у новорожденных с малой массой тела при рождении с ВУИ и у новорожденных контрольной группы.

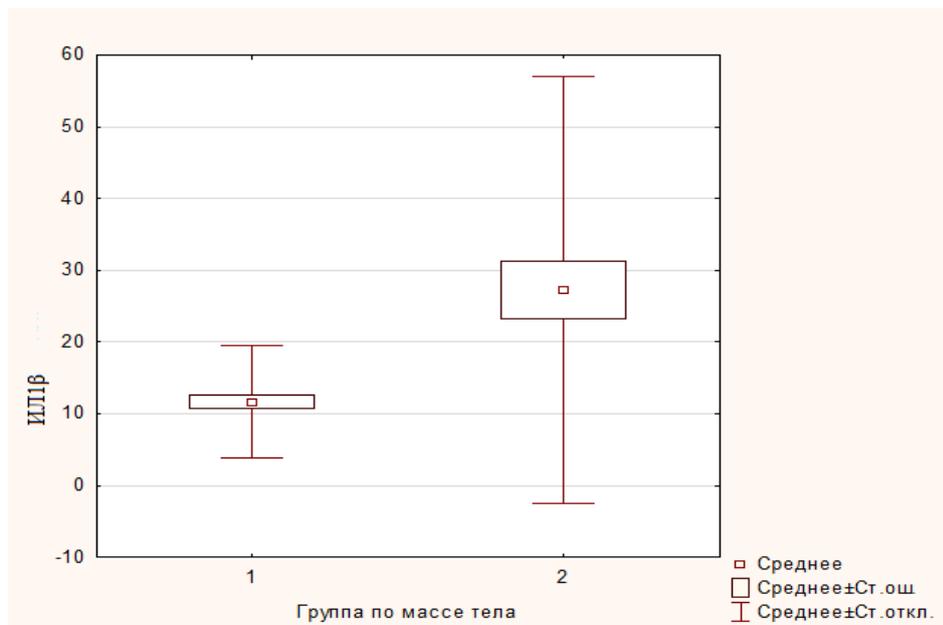
Методом хемилюминесцентного иммуноанализа сыворотки крови доношенных и новорожденных с малой массой тела были получены следующие результаты.

При исследовании уровней провоспалительного (ИЛ1 β) и противовоспалительного (ИЛ10) цитокинов в сыворотке крови новорожденных с нормальным весом и новорожденных с массой менее 2500 г, была установлена достоверная разница в их показателях между группами.

Таблица 13 – Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови новорожденных обеих групп

Цитокины	Новорожденные с m>2500 г	Новорожденные с m<2500г	p
ИЛ 1 β пг/мл	149,5 \pm 22,7***	58,5 \pm 6,8	p = 0,000
ИЛ 10 пг/мл	22,4 \pm 6,3**	11,0 \pm 4,3	p = 0,01
* - p \leq 0,05; ** - p \leq 0,01; *** - p \leq 0,001			

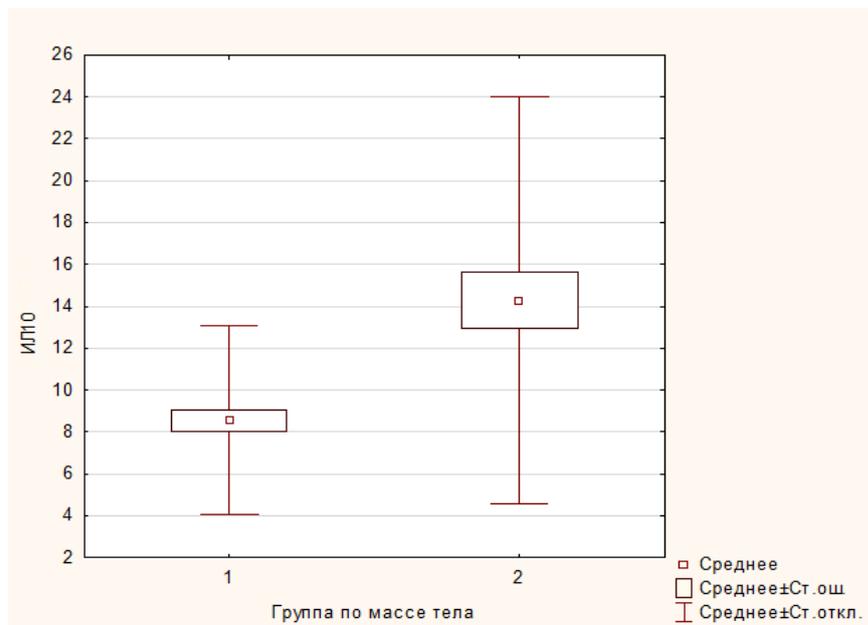
В ходе исследования, сравнительная оценка показала, что уровень ИЛ1 β в сыворотке крови у новорожденных контрольной группы (с m>2500 г) оказалось достоверно выше уровня аналогичного цитокина у новорожденных исследуемой группы (m<2500). Это свидетельствует о более выраженном воспалительном ответе у доношенных детей с врожденной вирусной инфекцией. Более низкие показатели ИЛ1 β , в сыворотке крови у детей с малой массой тела при рождении, можно объяснить меньшим количеством иммунокомпетентных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, также их низкой функциональной активностью у данной группы пациентов. У новорожденных с малой массой тела при рождении вирусы в большей степени подавляют интерферон-синтезирующий механизм клеток за счет угнетения синтеза активирующих белков и протеинкиназы. Более низкие показатели ИЛ1 β в сыворотке крови у недоношенных детей можно объяснить незрелостью и низкой функциональной активностью иммунных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины (рис.11).



1 – новорожденные с $m < 2500$ г; 2– новорожденные с $m > 2500$ г.

Рисунок 11 – Сравнение провоспалительного ИЛ1β у новорожденных в зависимости от веса

Из рисунка 12 видно, что уровень противовоспалительного ИЛ10 в сыворотке крови у новорожденных контрольной группы (с $m > 2500$ г) также оказались достоверно выше уровня соответствующего цитокина в крови у новорожденных исследуемой группы ($m < 2500$) (отличались в 2,5 раза).



1– новорожденные с $m < 2500$ г; 2– новорожденные с $m > 2500$ г.

Рисунок 12 – Сравнение противовоспалительного ИЛ10 у новорожденных в зависимости от веса

Уровни провоспалительного цитокина (ИЛ1 β) в сыворотке крови детей обеих групп были значимо выше, чем противовоспалительного цитокина (ИЛ10). В то время, как у новорожденных контрольной группы уровень ИЛ1 β составил $149,5 \pm 27,0$, а уровень ИЛ10 – $22,4 \pm 6,3$, то в основной группе уровни соответствующих цитокинов составили всего $8,5 \pm 6,8$ и $11,0 \pm 4,3$.

Прослежена разница между показателями провоспалительного цитокина (ИЛ1 β) и противовоспалительного (ИЛ10) в рамках каждой из исследуемых групп. Уровень провоспалительного цитокина (ИЛ1 β) превысил уровень противовоспалительного (ИЛ10) в основной группе (новорожденные с массой менее 2500г) в 2,5 раз, тогда как в группе сравнения – почти в 1 раз.

Таким образом, в ходе сравнительного анализа, обнаружена зависимость от массы тела при рождении и выработки про- и противовоспалительных цитокинов. Сравнительная характеристика уровней цитокинов у новорожденных, в зависимости от массы тела при рождении проводились параметрическими и непараметрическими методами (табл.14).

Таблица 14 – Характеристика про- и противовоспалительного цитокинов в зависимости от массы тела

Цитокины	НМТ	ОНМТ	ЭНМТ
	среднее значение	среднее значение	среднее значение
ИЛ1 β пг/мл	$46 \pm 6,4$	$48,3 \pm 7,1$	$22,2 \pm 2,3$
ИЛ10 пг/мл	$14,7 \pm 5,5$	$15,3 \pm 1,7$	$12,3 \pm 3,3$

Как у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией, так и у новорожденных с нормальным весом преобладал провоспалительный компонент, что свидетельствует о превалировании Th1 - клеточного иммунного ответа. Среднее значение провоспалительного цитокина ИЛ1 β у детей с НМТ составил $46 \pm 6,4$ пг/мл, у детей с ОНМТ среднее значение ИЛ1 β составил $48,3 \pm 7,1$ пг/мл, у новорожденных с ЭНМТ средний показатель провоспалительного ИЛ1 β – $22,2 \pm 2,3$ пг/мл.

На основании полученных данных статистической обработки можно предположить, что превалирование ИЛ1 β у детей с очень низкой массой тела скорее всего связано с более тяжелым клиническим состоянием новорожденных и выраженностью синдрома полиорганной недостаточности. Тем временем противовоспалительный цитокин не имели существенных различий. Среднее значение ИЛ10 у детей с НМТ составил $14,7 \pm 5,5$ пг/мл, у детей с ОНМТ средний показатель исследуемого противовоспалительного интерлейкина составил $15,3 \pm 1,7$ пг/мл, у новорожденных с ЭНМТ $12,3 \pm 3,3$ пг/мл.

3.5 Характеристика показателей цитокинов у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией в зависимости от возбудителя

В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования 145 новорожденных были получены следующие результаты.

В результате проведенных серологических и молекулярно-биологических исследований, внутриутробная инфекция была диагностирована у всех новорожденных. Этиологическая верификация внутриутробной инфекции выявила маркеры вируса простого герпеса у 7 % новорожденных контрольной группы и у 3,4 % новорожденных с малой массой тела, маркеры цитомегаловируса – у 4,6 % у новорожденных с малой массой тела и 5 % новорожденных с нормальным весом. Вирусная ассоциация (вирусы простого герпеса с цитомегаловирусом) у 88 % и у 82 % обследуемых групп детей соответственно (табл.15).

Таблица 15 – Результаты верификации возбудителей при помощи иммуноферментного анализа (IgG) у новорожденных обеих групп

Вид возбудителя	Новорожденные с m>2500 n=59		Новорожденные с m<2500 n=86	
	IgG	Ig M	IgG	Ig M
Ассоциированная вирусная (Цитомегаловирус и вирус простого герпеса)	53 (88 %)	-	71 (82 %)	-
Вирус простого герпеса	4 (7 %)	1(1,6%)	3 (3,4%)	6 (6,9%)
Цитомегаловирус	3(5 %)	3 (5%)	4 (4,6%)	7 (8,1%)

Было установлено, что в структуре внутриутробной инфекции детей обеих групп преобладает ассоциированная вирусная инфекция (вирусы простого герпеса с цитомегаловирусом) над моновирусной, как цитомегаловирусной, так и герпес-вирусной. Так, частота случаев вирусной ассоциации (ВПГ+ЦМВ) в основной группе отличалась от частоты диагностированных случаев вирусной моноинфекции в 10 раз, тогда как в группе контроля в 7 раз соответственно.

Разница в показателях частоты случаев вирусной ассоциации (ВПГ+ЦМВ) между группами исследуемых детей составила 6 % (табл.15).

Иммунологическое исследование крови показало наличие Ig M антител к возбудителям ВПГ только у 1 (1,6%) и ЦМВ у 3 (5%) новорожденных с весом более 2500 г. У новорожденных с весом менее 2500 г Ig M в крови был обнаружен к аналогичным возбудителям и составляет: ВПГ у 6 (7,6%) и ЦМВ у 7 (8,9%) новорожденных.

Проведен также сравнительный анализ уровней цитокинов в сыворотке крови у новорожденных с массой тела менее 2500 г в зависимости от этиологии инфекционного процесса. Данные представлены в таблице 16.

Сравнительна характеристика уровней про- и противовоспалительного цитокинов у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией, высокий уровень ИЛ1 β наблюдается в 1 группе при вирусной ассоциации ВПГ+ЦМВ (выше в 1,2 раза), при моноинфекциях особых различий не выявлено.

Таблица 16 - Сравнительная характеристика уровней цитокинов у новорожденных с массой тела менее 2500 г в зависимости от этиологии ВУИ

Цитокин	Вид возбудителя		
	ВПГ+ЦМВ	ВПГ	ЦМВ
№ группы	1	2	3
ИЛ 1 β пг/мл	57 \pm 4,14	49 \pm 4,14	48,1 \pm 8,2
ИЛ 10 пг/мл	19,09 \pm 6,6	10,2 \pm 1,3	11,9 \pm 6,3

Уровень ИЛ 10 также выше в 1 группе вирусной ассоциации (ВПГ+ЦМВ) и меньше при моноинфекциях.

3.6 Характеристика этиологии ВУИ в зависимости массы (ПЦР)

Для верификации возбудителей внутриутробной герпетической инфекции в зависимости от массы тела внутриутробной проведено иммуногенетического исследования (ПЦР) только у новорожденных с признаками внутриутробной инфекции, с высокими титрами антител в результатах ИФА на внутриутробные герпетические инфекции и с положительным IgM (табл.17).

Общее количество обследованных составил 81 новорожденных: 31 новорожденных с нормальным весом при рождении и 50 новорожденных с массой менее 2500 г.

Из таблицы 17 следует, что частота обнаружения генома возбудителя у новорожденных с малой массой тела при рождении с высокими титрами антител на ВУИ составляет 42%. По результатам ПЦР установлено, что из ДНК вирусных инфекций чаще обнаруживается геном ЦМВ в 18% случаев, ассоциированная вирусная инфекция (ЦМВ+ВПГ) была верифицирована в 10% случаев.

Таблица 17 - Частота обнаружения геномов вирусов у детей с ВУИ по данным ПЦР

Возбудитель	Новорожденные с малой массой тела n-50		Новорожденные с нормальным весом n-31	
	абс.	%	абс.	%
1	2		3	

Продолжение таблицы 17

1	2		3	
Ассоциированная вирусная (цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1,2 типа)	5	10%	-	-
ВПГ	7	14%	2	6,4%
ЦМВ	9	18%	4	12,9%

У новорожденных с нормальным весом при рождении присутствие генов вирусов составил 19,3%. При этом ген ЦМВ почти в 13% случаев. В то же время при ассоциации возбудителей (ЦМВ+ВПГ) не был выявлен ни в одном случае. Моноинфекция, обусловленная вирусом простого герпеса 1, 2 обнаруживалась только в 6,4% случаев.

3.7 Содержание некоторых эссенциальных микронутриентов в зависимости от массы

В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования наблюдаемых новорожденных были получены следующие результаты.

Нами был проведен сравнительный анализ содержания некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) в сыворотке крови у новорожденных в зависимости от веса.

Согласно таблице 18 было установлено, что у новорожденных с малой массой тела при рождении уровень меди в сывороточной крови достоверно ниже, чем у новорожденных с весом более 2500 г (контрольная группа). Определение содержания меди показало, что у новорожденных с весом более 2,500 г (контрольная группа) медиана меди составляет 0,45. Но при этом колебание показателей меди составляла от 0,32 до 0,86 мкг/г.

У новорожденных с малой массой тела (2499-1500,0 г) медиана содержания меди в крови составляет 0,38 мкг/л, колебание содержание его от 0,28 мкг/г до 0,55 мкг/г.

Определение содержания эссенциального селена в сыворотке показало, что новорожденные с нормальным весом имеют медиану селена 0,035 мкг/г, содержание его колеблется: нижний квартиль – 0,03 мкг/г и верхний квартиль составляет – 0,07 мкг/г. Тем временем, у новорожденных с весом менее 2,5 кг содержание селена составляет - 0,03 мкг/г и колеблется в пределах от 0,02 до 0,04 мкг/г.

Содержание цинка в обеих группах в основном в пределах нормальных показателей.

В результате проведенных анализов эссенциальных микроэлементов был диагностирован дефицит меди и селена у всех новорожденных. Обеспеченность эссенциальными микроэлементами (селен, медь и цинк) зависит от степени зрелости и физического развития новорожденных, степени недоношенности и внутриутробной гипоксией плода. При анализе данных по

У критерию Манна-Уитни новорожденные исследуемой группы ($m < 2500$ г) по сравнению с новорожденными с нормальным весом при рождении имеют достоверно значимые низкие показатели меди ($p=0,02$) и селена ($p=0,01$). Различия цинка в обеих группах не отмечалось. В ходе исследования было выявлено влияние дефицита эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) на клинические проявления у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией.

Таблица 18 - Содержание некоторых эссенциальных микронутриентов в зависимости от веса при рождении

Микроэлементы / Референсные значения	Новорожденные с весом менее <2500 г, n=86	Новорожденные с весом >2500 г, n=59
	медиана	медиана
Медь (0,85-1,80 мкг/г)	0,38 мкг/г (0,28;0,55)	0,45 мкг/г (0,32;0,86)
Селен (0,07-0,12 мкг/г)	0,03 мкг/г (0,02;0,04)	0,035 мкг/г (0,03;0,07)
Цинк (0,75-1,50 мкг/г)	1,0 мкг/г (0,85;1,18)	0,98 мкг/г (0,82;1,23)

Как видно из таблицы 19, индивидуальный анализ показывает, что при дефиците меди у 18% новорожденных встречается анемия средней степени и в 2,7% случаев анемия тяжелой степени. По литературным данным дефицит меди приводит к нарушению эритропоэза с последующим развитием анемии. Медь является эссенциальным синергистом железа, необходимым для поддержания гомеостаза железа, физиологического распределения в тканях и осуществления его биологических ролей.

Дефицит селена также приводит к анемическому синдрому. В 12,5% случаев приводит к анемиям средней степени и в 4,1% встречается анемия тяжелой степени. При селеновой недостаточности отмечается поражение печени (в виде гепатомегалии – 37,5%, геморрагического синдрома – 36,1%, затяжной гипербилирубинемии – 40,2%), поражение дыхательной системы – 87,5%, поражение ЦНС – 86,1%.

Таблица 19 - Клинические проявления при дефиците некоторых эссенциальных микронутриентов

Нозология	Дефицит селена		Дефицит меди		Дефицит цинка	
	Частота наблюд.	%	Частота наблюд.	%	Частота наблюд.	%
1	2	3	4	5	6	7

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
Анемия						
-средней степени	9	12,5%	13	18%	2	2,7%
-тяжелой степени	3	4,1%	2	2,7%	-	-
Увеличение печени	27	37,5%	10	13,8%	2	2,7%
Геморрагический синдром	26	36,1%	25	34,7%	5	6,9%
Гипербилирубинемия	29	40,2%	25	34,7%	5	6,9%
Поражение дыхательной системы	63	87,5%	56	77,7%	9	12,5%
Поражение ЦНС	62	86,1%	57	79,1%	9	12,5%

При недостаточности эссенциальной меди также отмечается поражение печени, дыхательной системы и ЦНС, но в отличие от селенодефицита частота встречаемости данных клинических проявлений меньше. Дефицит цинка у исследуемых новорожденных практически не наблюдался.

3.8 Коррекция про- и противовоспалительного цитокинов иммуномодулирующими и противовирусными препаратами

Все новорожденные получали комплексную консервативную терапию в виде внутривенных инфузий растворов глюкозы, гепатопротекторы, интрагастральных капельных введений глюкозосолевых растворов, энтерального приема витаминов В₂, Е, желчегонных препаратов, энтеросорбентов.

Детям с тяжелой постгеморрагической анемией с гематокритом ниже 20-25% проводилось вливание лейкофилтрированной эритроцитарной массы в зависимости от массы тела, детям с нарушением свертваемости применялись свежезамороженная плазма (СЗП).

Новорожденные с малой массой тела при рождении были разделены на 4 группы:

I группа – это 15 новорожденных с малой массой тела, которые получили иммуномодулирующий препарат Ликопид. Ликопид был назначен в дозе 0,5 мг 2 раза в день в течении 10 дней.

II группа – 15 новорожденных с малой массой тела, получившие препарат гамма-глобулин – Неоцитотект в дозе 1 мл/кг на массы тела внутривенно капельно с начальной скоростью 0,08 мл/кг массы тела в час в течение 10 минут через 48 часов трехкратно.

III группа- 15 маловесных новорожденных, получившие препараты Ликопид+Неоцитотект в комплексе.

IV группа – 15 новорожденных, которые получили общепринятое лечение.

Таблица 20 – Уровень цитокинов после полученного лечения

Цитокины	Новорожденные получившие лечение n=60			
	ликопид	неоцитотект	ликопид+неоцитотект	Общепринятое лечение
	I	II	III	IV
ИЛ 1β (до лечения)	57,8	58,6	53,2	56,5
ИЛ 1β (после лечения)	5,8	5,9	5,1	12,7
P уровень	P =0,005**	P= 0,000**	P=0,000**	P=0,3
ИЛ 10 (до лечения)	18,1	14,5	19,1	10,6
ИЛ 10 (после лечения)	12,5	12,2	9,05	7,2
P уровень	P=0,8	P=0,4	P=0,001**	P=0,3
* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$				

Из таблицы 20 видно, что у новорожденных с малой массой тела и с внутриутробной герпетической инфекцией (I группы), отмечается достоверно значимое снижение уровня провоспалительного ИЛ1β ($p=0,005$) после полученного лечения иммуномодулирующим препаратом Ликопид в дозе 0,5мг 2 раза в день в течении 10 дней (рис. 13).

По данным статистического анализа иммуномоделирующий препарат Ликопид действует только на провоспалительные цитокины, нет достоверно значимых показателей снижения противовоспалительного цитокина ИЛ10 после проведенного лечения последним.

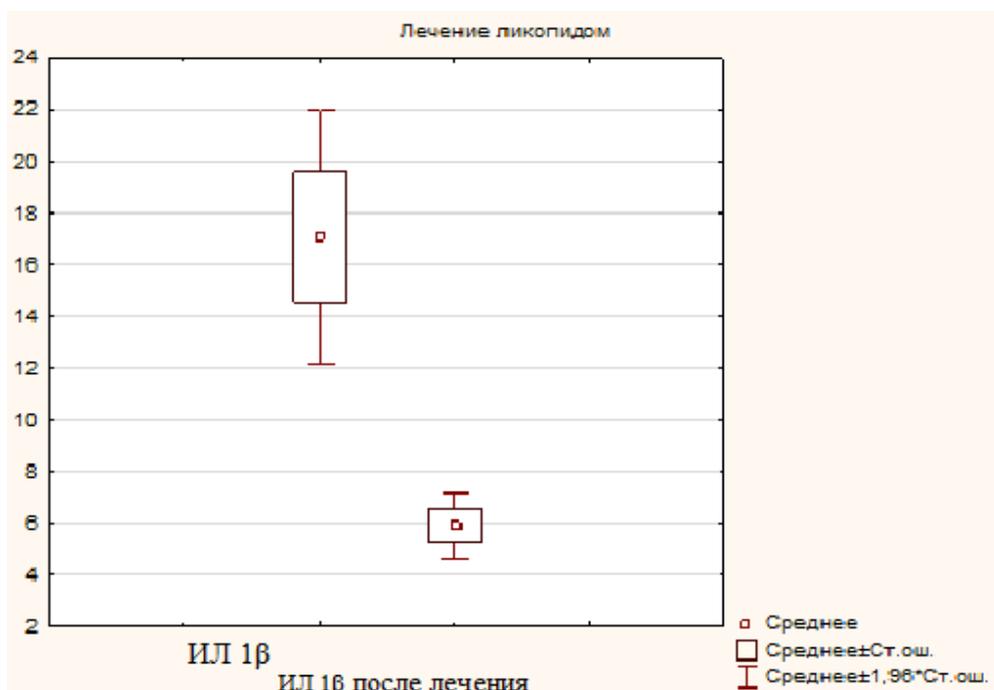


Рисунок 13 - Сравнение уровней провоспалительного ИЛ1β после лечения ликопидом

Во II группе исследуемых новорожденные с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией имеют достоверно значимое снижение провоспалительного интерлейкина ИЛ 1β после полученного лечения препаратом неоцитотект (рис.14).

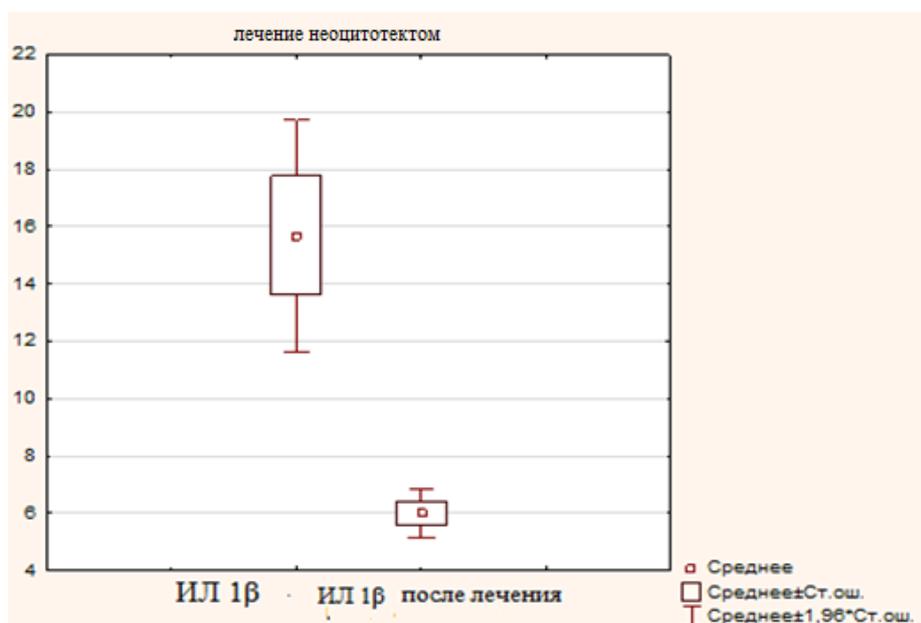


Рисунок 14 - Сравнение уровней провоспалительного ИЛ1 β после лечения неоцитотектом

Аналогичного снижения провоспалительного цитокина ИЛ 10 после получения неоцитотекта у новорожденных с малой массой тела с герпетической инфекцией не прослеживается (рис.15).

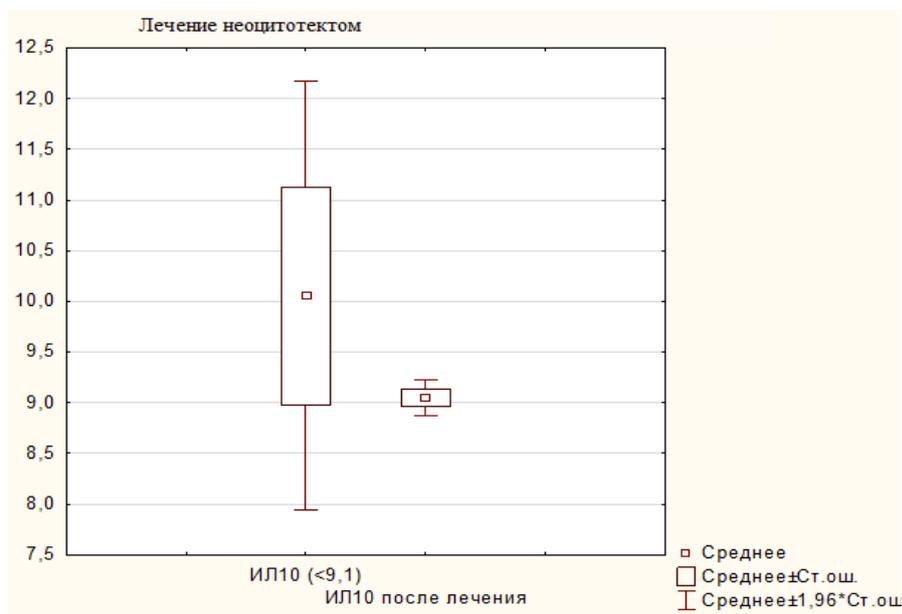


Рисунок 15 - Сравнение уровней противовоспалительного ИЛ10 после после лечения неоцитотектом

Как видно из рисунков 16 – 17, у новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией в III группе отмечается достоверно значимое снижение уровня как провоспалительного ИЛ1 β ($p=0,000$), так и противовоспалительного цитокина ИЛ 10 ($p=0,001$), после полученного лечения в комплексе иммуномодулирующий и противовирусные препараты (Ликопид+Неоцитотект).

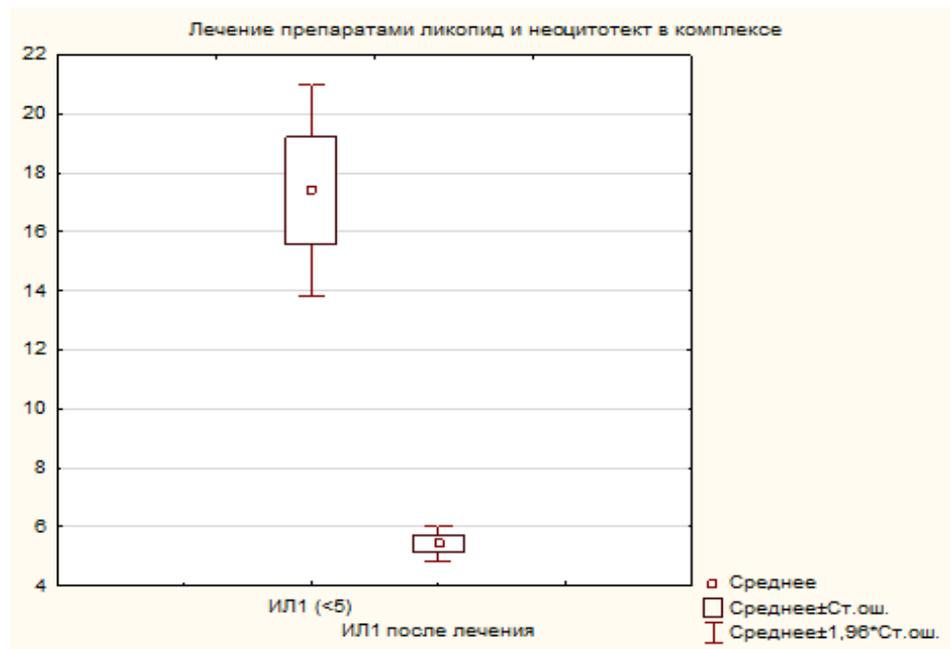


Рисунок 16 - Сравнение уровней провоспалительного ИЛ1 β после лечения ликописом и неоцитотектом в комплексе

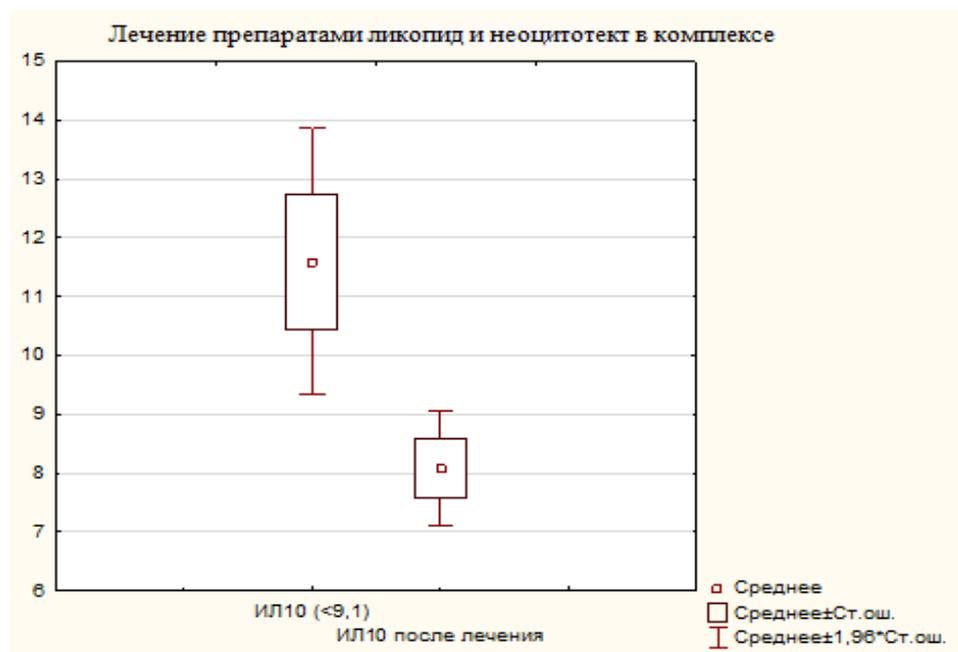


Рисунок 17 - Сравнение уровней противовоспалительного ИЛ10 после лечения ликописом и неоцитотектом в комплексе

Помимо лабораторного улучшения показателей про- и противовоспалительного цитокинов после полученного лечения соответствующими препаратами, наблюдалось и клиническое улучшение. Как видно из таблицы 21, в результате статистической обработке данных, симптомы дыхательной недостаточности уменьшились на 5 сутки, желтушный синдром на 7 сутки, уменьшение размеров печени и СРБ на 5 сутки после

лечения препаратами Ликопид и Неоцитотект в комплексе, тем временем у пациентов I, II и IV групп особых различий не выявлено.

Таблица 21 – Клиническое улучшение после полученного лечения

Уменьшение клинических симптомов и лабораторных показателей	Ликопид n=15	Неоцитотект n=15	Ликопид и неоцитотект в комплексе n=15	Лечение по протоколу n=15
	I	II	III	IV
	Ме	Ме	Ме	Ме
Симптомы дыхательной недостаточности	9 сутки	10 сутки	5 сутки	13 сутки
Желтушный синдром	10 сутки	10 сутки	7 сутки	12 сутки
Гепатомегалия	11сутки	8 сутки	5 сутки	8 сутки
Уменьшение СРБ	10 сутки	8 сутки	5 сутки	13 сутки

Таким образом, препараты Ликопид и Неоцитотект в комплексном применении приводит к более ранней положительной динамике клинических симптомов.

Как видно из таблицы 22, картина крови у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией менялась после полученного лечения.

Результаты исследования общего анализа крови у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией показали, что после полученного лечения концентрация гемоглобина достоверно значимо повысилась до $145 \pm 27,8$ ($p=0,04$). Количество эритроцитов после полученного лечения повысилась с $3,6 \pm 0,8$ до $4,4 \pm 3,5$. У новорожденных с малой массой тела при внутриутробных герпетических инфекциях отмечается лейкопения $9,9 \pm 9,6$ и после полученного лечение прослеживается повышения уровня лейкоцитов крови до $16,5 \pm 9,1$. Также до лечения у новорожденных отмечается лимфоцитоз до $27,5 \pm 14,2$, так после полученного лечения лимфоциты в пределах $16,4 \pm 11,9$. Количество тромбоцитов особо не менялось, до лечения составило 217 ± 72 , после полученного лечения 200 ± 97 .

У новорожденных с малой массой тела я после полученного лечения отмечается достоверно значимое снижение количества сегментоядерных нейтрофилов $52,1 \pm 15,1$ ($p=0,03$), по сравнению с количеством сегментоядерных нейтрофилов до лечения, которые составили $78,8 \pm 18,4$. По остальным показателям крови достоверно значимых различий нет.

Сниженные показатели концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови новорожденных до лечения, скорее всего, связано с угнетением эритропоэза и результатом повышенного гемолиза эритроцитов.

Одной из основных причин повышенного гемолиза может явиться длительная гипоксия, интенсивное перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов, аутоиммунные процессы и другие факторы, которые повлияли на антенатальном и постнатальном этапах развитии ребенка.

Таблица 22 - Показатели общего анализа крови новорожденных с малой массой тела после полученного лечения

Показатели	Новорожденные с m<2500, n=78 до лечения	Новорожденные с m<2500, n=78 после лечения
Нб, г/л	123±31,5	145±27,8*
Эритроциты x 10 ¹²	3,6±0,8	4,4±3,5
Тромбоциты x 10 ⁹	217±72	200±97
Лейкоциты x 10 ⁹	9,9±9,6	16,5±9,1
Сегментоядерные нейтрофилы %	78,8±18,4*	52,1±15,1
Лимфоциты %	27,5±14,2	16,4±11,9
* - p ≤ 0,05; **- p ≤ 0,01; ***- p ≤ 0,001		

Согласно выше изложенным данным, можно судить, что лечение внутриутробной герпетической инфекции препаратами ликопид и неоцитотект в комплексе, более эффективно влияет на состояние клеточно-гуморального иммунитета (отмечается снижение как ИЛ1β и ИЛ10), чем лечение монопрепаратами.

3.9 Корреляционный анализ взаимосвязей изучаемых параметров при внутриутробных герпетических инфекциях

С целью изучения связей между некоторыми эссенциальными микронутриентами (медь, селен, цинк), показателями биохимического анализа крови и цитокинами у исследуемых новорожденных был проведен корреляционный анализ Спирмена.

По результатам корреляционного анализа выявлены взаимосвязи, которые представлены в таблице 23 и рисунки 18 - 20.

Таблица 23 - Характеристика корреляционных связей между параметрами биохимического анализа и цитокинами с микроэлементами у исследуемых новорожденных

Название биохимического показателей и цитокины	Медь	Селен	Лейкоциты	ИЛ10
1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
Общий белок	0,2*	-	-	-
ИЛ 1 β	-	-	-0,2*	0,5**
Примечание - Корреляционная связь: *- слабая; ** - средняя; *** - сильная; -* - обратная связь				

При проведении корреляционного анализа по Спирмену мы установили, что существует обратная умеренная корреляционная зависимость ($r = -0,29$) между лейкоцитами и провоспалительного цитокина ИЛ1 β в сыворотке крови. Таким образом, чем ниже содержание лейкоцитов в сыворотке крови, тем выше содержание провоспалительного цитокина ИЛ1 β (рис.18).

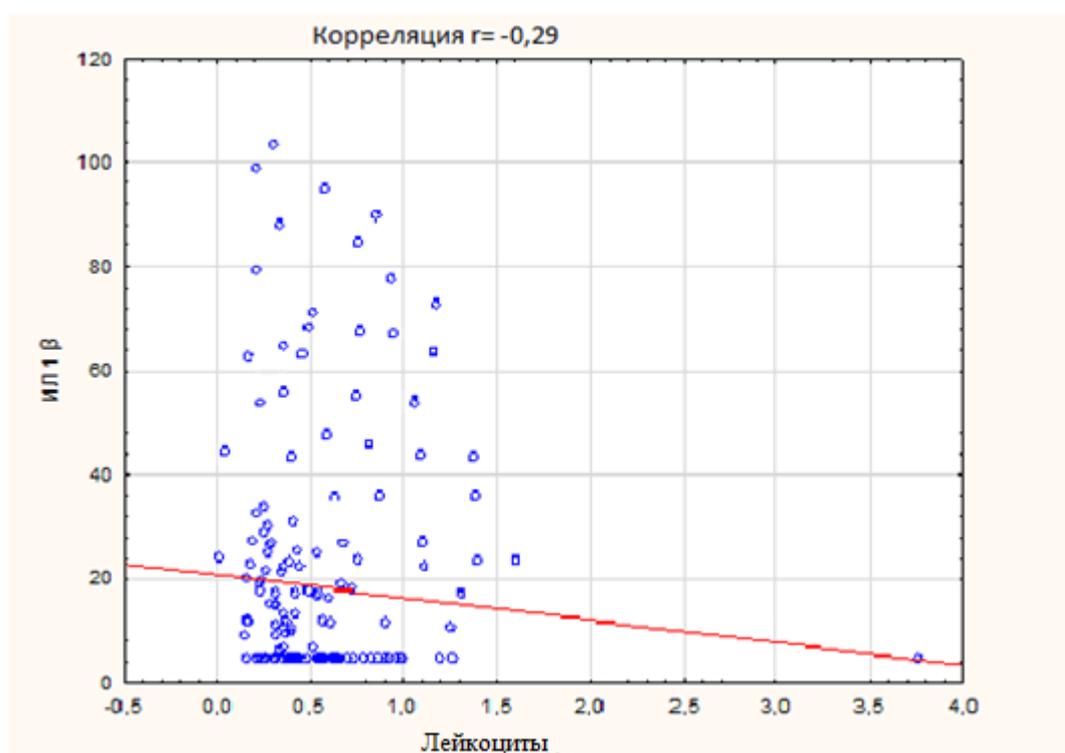


Рисунок 18 - Взаимосвязь содержания лейкоцитов с количеством циркулирующего в сыворотке крови провоспалительного цитокина ИЛ 1 β ($r = -0,29$, $n=127$)

Корреляционный анализ позволил выявить достоверную слабую, но положительную связь между содержанием в сыворотке крови эссенциального микронутриента меди и количеством общего белка ($r=0,2$, $n=127$), демонстрирующую, что чем выше содержание меди, тем выше содержание общего белка в сыворотке крови у новорожденных (рис. 19).

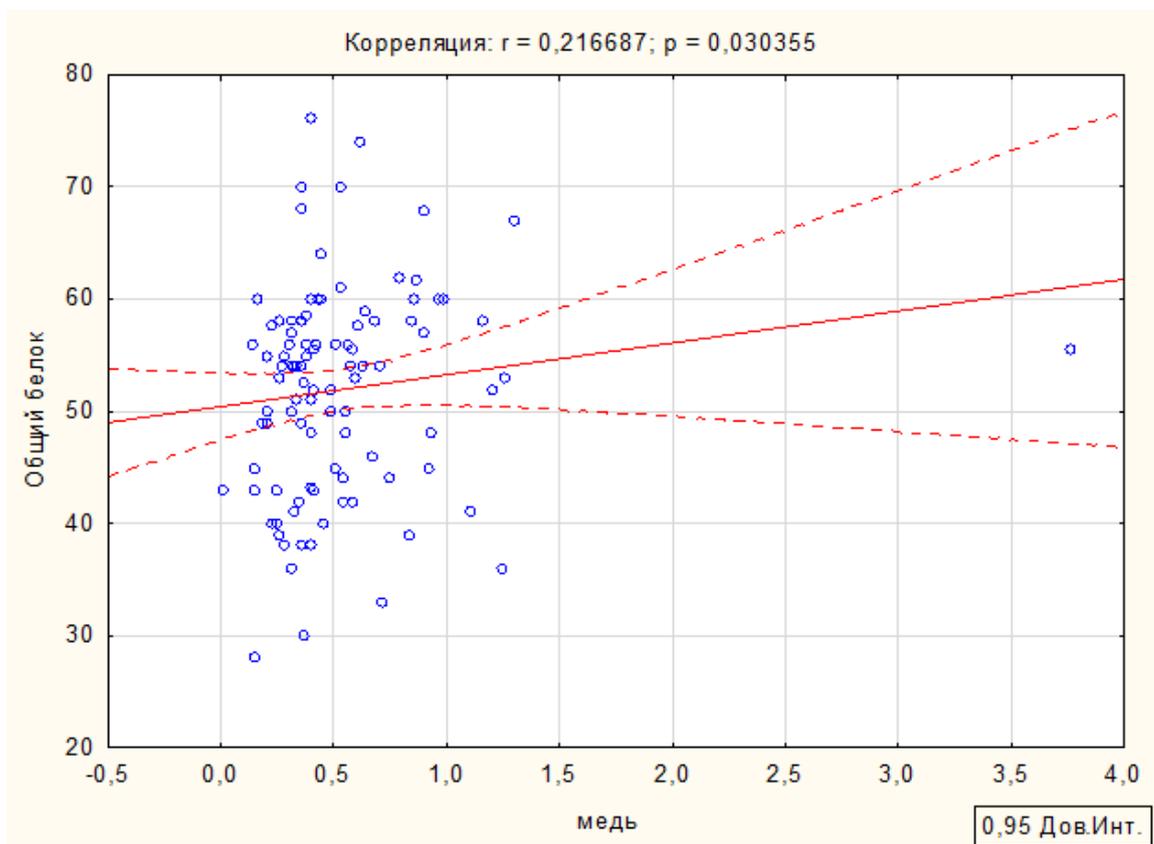


Рисунок 19 - Взаимосвязь содержания эссенциального микронутриента меди с количеством циркулирующего в крови общего белка ($r=0,2$, $n=127$)

С целью изучения связи между содержанием в сыворотке крови провоспалительного ИЛ1 β и противовоспалительного ИЛ10 был проведен корреляционный анализ Спирмена. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между цитокинами в сыворотке крови у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией ($r=0,5$, $n=78$), указывающий на то, что при повышении содержания ИЛ1 β отмечается повышение ИЛ10 (рис.20).

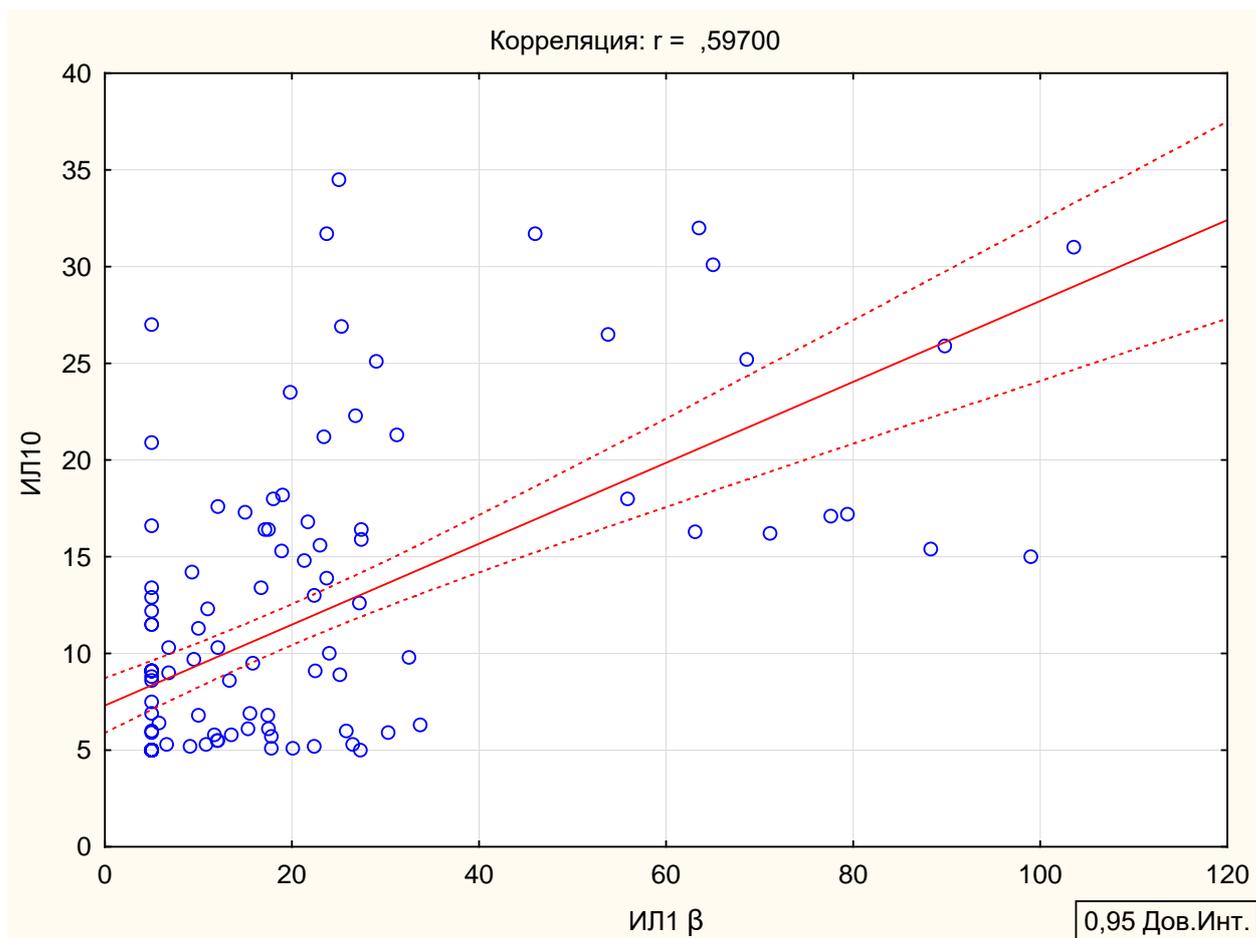


Рисунок 20 - Взаимосвязь про- и противовоспалительного цитокинов у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией ($r = 0,5$, $n = 86$)

Таким образом, у новорожденных с малой массой тела было обнаружено достоверная корреляционная связи между уровнем провоспалительного цитокина 1β и лейкоцитов, про и противовоспалительного цитокинов, что возможно связано с незрелостью иммунной системы новорожденных с малой массой тела, а также меньшим количеством и зрелостью иммунокомпетентных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10%. ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям и во многом определяют уровень младенческой смертности [178].

При этом актуальность проблемы ВУИ обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом.

Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при внутриутробном инфицировании герпетической инфекцией колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8% [179]. По официальному мониторингу отмечается динамический рост рождаемости за период 2013-2015 гг по Актюбинской области. Младенческая смертность в Актюбинской области в 2013, 2014 и 2015 годах имеет относительную стабилизацию. При этом высокая доля смертности приходится на ранний неонатальный период. Значительная часть детей умирает в поздний неонатальный период.

В последнее время перинатальная медицина набирает значительные обороты в своем развитии. В практику внедряются новейшие медицинские технологии, обеспечивающие качественную и своевременную диагностику, терапию и улучшение прогнозирования различных заболеваний у новорожденных.

Надо отметить, что внутриутробные инфекции имеют неспецифические проявления как во время беременности, так и у новорожденных и практически ничем не отличаются от таковой при внутриутробной гипоксии и поражениях центральной нервной системы. Они могут протекать остро, субклинически, а также латентно, что усложняет своевременную диагностику [180,181]. В настоящее время имеются разработанные тесты для диагностики внутриутробных инфекций, но при этом уровень воспалительных заболеваний, вызванных внутриутробными герпетическими инфекциями остается высоким.

Все это доказывает о несвоевременной диагностике ВУИ во время беременности и неэффективной терапии.

На сегодняшний день имеются много научных работ по изучению этиологии, патогенеза, клиники и диагностики внутриутробной герпетической инфекции.

Проведенное нами исследование показало, что в структуре внутриутробной герпетической инфекции детей обеих групп преобладает ассоциированная вирусная инфекция (цитомегаловирусы с вирусами простого герпеса) над моновирусной. Частота случаев вирусной ассоциации в основной группе отличалась от частоты диагностированных случаев вирусной моноинфекции в 10,5 раз, тогда как в группе контроля (с весом более 2500) в 7,5 раз соответственно. При этом у новорожденных с малой массой тела при

рождении частота ассоциированной вирусной инфекции имеет тенденцию к преобладанию (на 6%) в сравнении с частотой ее случаев у доношенных детей. Можно предположить, что частота диагностики вирус-ассоциированной внутриутробной инфекции, связана со сроком гестации, на котором произошла инвазия вирусов. Возможно, меньшую частоту случаев вирусной ассоциации можно объяснить более поздним сроком внутриутробного инфицирования. И, наоборот, большая частота выявления вирусов у новорожденных с малой массой тела, вероятно, связана с невозможностью их клеточного компонента системы надзора, реализовать полноценный иммунный ответ, что способствует вирусам «избегать» иммунного надзора [182,183].

Так, сравнительная оценка результатов исследования содержания провоспалительного и противовоспалительного цитокинов в сыворотке крови детей с внутриутробной герпетической инфекцией показала достоверную разницу ($p < 0,05$) в их показателях между группами. Привлекает внимание значимо низкие уровни как ИЛ1 β , так и ИЛ10 в группе новорожденных с малой массой (показатели отличались от аналогичных в контрольной группе детей в 3 раза).

При интерпретации результатов и формировании маркеров для прогностической оценки реализации инфекционного процесса в конкретном исследовании, важно учитывать, с одной стороны, свойства диагностированных вирусов: способность к иммуносупрессии, а также их удвоенный потенциал, связанный с высокой вирусной нагрузкой (ассоциированное герпес-вирусное влияние). С другой стороны следует принимать во внимание физиологические особенности новорожденных, характеристики их иммунитета, связанные с гестационным возрастом. Имеет значение Th2 направленность иммунного ответа у доношенных и недоношенных новорожденных, а также более сниженная экспрессия провоспалительных цитокинов и повышенная противовоспалительных у последних, в условиях несформированного специфического гуморального звена [184,185].

Очевидно, более низкие показатели цитокинов, как ИЛ1 β , так и ИЛ10 в сыворотке крови у новорожденных детей с малой массой тела при рождении, в сравнении с доношенными детьми, можно объяснить более выраженным иммунодефицитом, касающимся в той или иной степени всех звеньев иммунитета, опосредованного меньшим гестационным возрастом.

При этом, более низкие показатели уровня провоспалительных цитокинов у новорожденных с малой массой тела, по сравнению с доношенными (в 3 раза), рассматривая в русле функциональной активности, указывают на низкую способность клеток моноцитарно-макрофагальной природы у недоношенных детей отвечать на воздействие вирусной инфекции, а также большую чувствительность незрелой иммунной системы поддаваться иммуносупрессивным свойствам герпес вирусной инфекции.

В тоже же время, повышенные уровни провоспалительного цитокина у новорожденных с весом более 2500 г, в сравнении с соответствующими показателями у новорожденных с малой массой тела при рождении,

свидетельствуют о способности клеточного звена, несмотря на все отягощающие обстоятельства: Th2 цитокиновую полярность, морфофункциональное несовершенство иммунной системы, высокую вирусную нагрузку, все же активно реагировать на инфекцию с первых дней жизни, хотя и с низкой эффективностью.

Анализ результатов исследования выявил также низкий уровень провоспалительного цитокина у новорожденных обеих групп. При этом уровень ИЛ10 в группе новорожденных с малой массой тела отличался от уровня аналогичного цитокина в группе доношенных детей (как и ИЛ1 β) также в 3 раза. Низкие уровни противовоспалительного цитокина у новорожденных исследуемой группы были отмечены и в других исследованиях [186].

Сниженный синтез ИЛ10 у новорожденных с малой массой тела, в сравнении с новорожденными контрольной группы можно объяснить разной степенью зрелости их иммунных систем, что соотносится с их гестационным возрастом. В подтверждение сказанному, свидетельствуют результаты других ученых, исследующих уровень аналогичного цитокина в амниотической жидкости женщин с преждевременными родами и родами в срок, с внутриутробной инфекцией и без нее [187]. Отсутствие достоверной разницы в уровнях противовоспалительного цитокина в нашем и выше изложенном эксперименте может косвенно свидетельствовать о зависимости концентрации ИЛ10 от срока гестации.

Анализ результатов исследования новорожденных выявил также значительную разницу между показателями уровней провоспалительного медиатора в сравнении с уровнем противовоспалительного в обеих группах детей. Уровень провоспалительного цитокина превысил уровень противовоспалительного в основной группе в 5,3 раз, тогда как в группе сравнения – в 6,6 раз. Учитывая то, что ИЛ10 является супрессивным интерлейкином и подавляет функцию Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа, оценить активность этого цитокина представляется возможным по его регуляторной функции [188].

Полученные результаты указывают на то, что иммуномодулирующий уровень его активности по отношению к ИЛ1 β указывает на тенденцию к более высокой его активности по отношению к провоспалительному цитокину в группе доношенных новорожденных. Следовательно, можно предположить, что с возрастанием срока гестации ИЛ10 более активно угнетает синтез ИЛ1 β . Аналогичный результат наблюдается и при сравнении полученных нами показателей ИЛ10 у новорожденных с малой массой тела инфицированных детей с показателями недоношенных вирус-инфицированных детей другого исследования [189].

Рассматривая иммунорегуляторную роль противовоспалительного цитокина в аспекте воспаления, следует учесть, что макрофаги новорожденных способны вызывать слабый иммунный ответ на воздействие бактериальной инфекции, в силу своей неспособности достаточно производить таких воспалительных цитокинов как ИЛ1 β и ИЛ12, вместо этого,

иммунодепрессивных цитокинов, в том числе и ИЛ10 они вырабатывают гораздо больше [190,191]. Таким образом, можно предположить, что как продукция, так и уровень функциональной активности про- и противовоспалительного исследуемых цитокинов, которые зависят от сроков гестации, определяются именно характером инфекционного фактора.

Рассматривая низкие показатели ИЛ10 в аспекте модулирования герпесвирусной инфекцией иммунного ответа, можно предположить следующее. Отсутствие специфического гуморального иммунитета и низкая функциональная активность клеточных иммунных механизмов, а также склонность к Th2 цитокиновой полярности, не позволяют новорожденным в подобных условиях сдерживать интенсивное размножение вируса. Возможно, намеренным снижением противовоспалительного цитокина, и определяется вектор развития иммунного процесса в сторону дифференциации Th0 в Th1, отвечающего за реакции клеточного типа.

Низкий уровень противовоспалительного цитокина и высокий воспалительного, могут свидетельствовать о модуляции у новорожденных именно такого характера иммунного ответа против вирусов, не только, как единственно возможного, но и как наиболее эффективного. Очевидно, что снижение противовоспалительного цитокина, помогает новорожденному защищаться против вирусов, которые контролируются клеточным иммунитетом, повышая, таким образом, его результативность.

Подобный дисбаланс цитокинов можно рассматривать как своеобразного рода адаптационный иммунорегуляторный механизм в ответ на интенсивное размножение вируса у новорожденных, характерного взрослому человеку. В тоже время, как отмечают другие источники, при хронизации герпес-вирусного заболевания у взрослых, прослеживается обратная направленность иммунного ответа – в сторону Th2 [192]. Таким образом, низкие уровни противовоспалительных цитокинов у детей обеих групп можно рассматривать как патогенетический механизм, опосредующий развитие инфекционного процесса, его острую фазу.

Рассматривая полученные результаты в аспекте развития воспалительного процесса, учитывая способность ИЛ1 β и ИЛ10 к реципрокной супрессии, а также современное представление о повреждающей роли провоспалительных цитокинов без адекватного их подавления, такие показатели можно трактовать как, возможную угрозу развития у новорожденных обеих групп системного воспалительного ответа [193].

Не смотря на то, что уровень ИЛ1 β в группе новорожденных с малой массой тела представляется значительно ниже (в 3 раза) в сравнении с соответствующим у новорожденных контрольной группы, следует прогнозировать более высокий риск повреждающего действия этого воспалительного агента на организм именно новорожденных с малой массой тела. Именно низкая функциональная активность ИЛ10 в группе новорожденных с малой массой тела стала определяющей в формировании более негативного прогноза. Поэтому низкий уровень противовоспалительного

цитокина будет являться ключевым маркером, так, как уровень воспалительного цитокина зависит от его иммуномодулирующей активности.

Сегодня основными причинами тяжести состояния новорожденных детей с малой массой тела и тяжелыми врожденными пороками, рассматривают полиорганную недостаточность, морфофункциональную незрелость, а также инфекционный процесс (вирусная и/или бактериальная, грибковая инфекции). Предрасполагающими факторами развития у них системной воспалительной реакции считаются: внутриутробное инфицирование, маленький возраст гестации, перинатальную гипоксию [194].

Сравнительный анализ результатов клинической и инструментальной диагностики врожденных пороков у новорожденных с малой массой тела при рождении и новорожденных с нормальным весом, достоверных различий в их частоте не показал. В тоже время, среди врожденных пороков в обеих группах новорожденных на первом месте наблюдались пороки сердца на втором - пороки почек и мочевыделительной системы. Третье место в группе новорожденных контрольной группы разделили пороки центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта, тогда как в группе новорожденных с малой массой тела – пороки центральной нервной системы. Как показало исследование, частота клинико-инструментальных проявлений пороков развития у новорожденных с малой массой тела зависела от массы их тела: с возрастанием показателей массы тела, увеличивалась частота диагностированных пороков.

В клинической картине новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией преимущественно отмечались поражения дыхательной системы, центральной нервной системы, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, системы гомеостаза. Проведенный анализ результатов клинико-инструментального исследования позволил не только диагностировать процентное преобладание выделенных нозологических форм у новорожденных с малой массой тела (преобладание частоты случаев перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии на 32,1 %, врожденной пневмонии на 57 %), по сравнению с доношенными, но и присутствие у них еще и другой, значительно отягощающий жизненный прогноз патологии, а именно фетального гепатита, язвенно-некротического энтероколита, внутричерепного кровоизлияния, анемии.

Отличия в частоте по распространенности приобретенной патологии между сравниваемыми группами детей, указывают на разную степень поражения новорожденного, что, как свидетельствуют литературные источники, зависит от интенсивности размножения вируса и от периода гестации, в который происходит развитие инфекции [195]. Не встречая в организме недоношенных новорожденных с малой массой должного сопротивления, что связано с более глубокой незрелостью их иммунной системы, вирусная атака, согласно результатам клинической картины, привела к более масштабному поражению систем организма, чем у новорожденных с весом более 2500 г.

Несмотря на вызванный вирусами ряд системных повреждений, в нашем исследовании, учитывая незначительную разницу в частоте вирусной нагрузки между группами новорожденных, инфекционный фактор мы не можем рассматривать в конкретном исследовании, как решающий в генерализации воспалительного процесса у новорожденных с малой массой тела, а только, как предрасполагающий, поскольку он опосредуется у новорожденных с малой массой тела функциональной активностью клеточных иммунных механизмов, на что указывают результаты цитокинового исследования.

Учитывая более выраженную перинатальную гипоксию (частота пораженных органов и систем, причастных к ее возникновению, и тех, которые способны ее компенсировать, в первую очередь, сердца, легких, почек, печени, нервной системы, гемопоэза, оказалась выше у новорожденных с малой массой тела, в сравнении с доношенными), можно предполагать более высокий риск развития системной воспалительной реакции у преждевременно родившихся детей. При этом еще одним негативным фактором для дальнейшего прогноза является и диагностированное, у значительного числа новорожденных с малой массой при рождении, геморрагических поражений головного мозга.

Рассуждая в аспекте прогностических факторов, следует отметить, что некоторыми учеными отмечается закономерная связь количества благоприятных исходов новорожденных с экстремально низкой массой тела с увеличением срока гестации. При этом, они же указывают, что их число имеет в меньшей степени зависимость от массы тела [196,197]. В нашем же исследовании, фактор массы больше повлиял на частоту диагностированной врожденной патологии.

Системное вирусное поражение, диагностированное у новорожденных детей только подчеркивает неспособность их иммуннонезрелых организмов адекватно обеспечивать адаптационные и компенсаторные механизмы в ходе развития инфекционного процесса. Выступая защитной реакцией на вирусное поражение, на таком фоне воспаление превращается на повреждающий механизм. Более того, в условиях комбинированного поражения органов и систем, способных поддерживать в обычных условиях функционирование друг друга, в экстремально стрессовой ситуации (иммунный морфофункциональный дефицит, иммунносупрессивная ассоциированная вирусная атака), как показывают результаты исследования только отягощают выполнение, и без того трудно решаемых задач новорожденного организма, что соотносится с их клинической картиной и подтверждается результаты оценки цитокинового скрининга.

Исходя из того, что целью любого воспалительного процесса есть ликвидация патогенного агента и последствий его деятельности, критериями его результативности в условиях вирусной инфекции можно считать тяжесть системных повреждений организма новорожденных и способность к ним адаптироваться. Поэтому показатели цитокинового скрининга, а именно снижение функциональной активности противовоспалительного цитокина, регулирующего уровень медиатора с провоспалительной функцией, могут

выступать прогностическими маркерами масштабности реализации вирусной программы и способности незрелого организма к ним адаптироваться.

Рассматривая высокие уровни провоспалительного цитокина ИЛ1 β в аспекте еще не сформированного специфического иммунитета, морфофункционального дефицита клеточного звена врожденного, Th2 цитокиновой направленности, удвоенной супрессивной вирусной атаки, а, главное, учитывая слабую индукцию интерферона вирусами, можно предположить о существовании других, альтернативных путей борьбы с вирусными инфекционными агентами у новорожденных. В аспекте выше изложенного, научный интерес будет представлять сравнительное исследование уровня этого и других регуляторных цитокинов в сыворотке крови новорожденных с разными физиологическими особенностями и возможностями, инфицированных разного другого вида вирусами.

Внутриутробные герпетические инфекций у новорожденных с малой массой тела при рождении клинически проявлялось поражением нескольких органов и систем. Необходимо отметить, что у новорожденных с НМТ преобладало сочетание поражения 2-х систем и органов, в частности, почти у всех детей отмечалось поражение дыхательной системы, а также поражение ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. В меньшей степени у новорожденных с НМТ отмечалось поражение 3-х и более органов и систем.

У детей с ОНМТ, почти одинаковая частота встречаемости сочетания поражения 2-х систем и 3-х систем организма. Анализ сочетания поражения систем организма при внутриутробной герпетической инфекции показал, что в случае поражения 2-х систем у новорожденных с малой массой тела преобладало сочетание дыхательной системы и поражения ЦНС, а также поражение печени и кишечника.

Наличие инфекционного воспаления в 3-х и более системах преобладало у новорожденных с экстремально низкой массой тела. При поражении 3-х и более систем у новорожденных преобладало сочетание поражения дыхательной системы, печени, поражение ЦНС и желудочно – кишечного тракта.

Внутриутробные герпетические инфекции у новорожденных с малой массой тела, зачастую поражают ЦНС, по сравнению с новорожденными с весом более 2500 г. Таким образом, в структуре неврологических синдромов поражения ЦНС у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией, чаще встречаются гипоксическое поражение и внутричерепные кровоизлияния. Надо отметить, чем меньше вес новорожденного, тем выше риск развития кровоизлияния в головной мозг.

В ходе исследования у новорожденных были выявлены различные клинические симптомы поражения центральной нервной системы.

При многих заболеваниях и инфекционных процессах анализы крови играют огромную диагностическую роль, установлены различные количественные и качественные изменения эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ.

Однако, диагностическая значимость этих лабораторных показателей и биохимических маркеров при внутриутробных инфекциях у новорожденных в литературе освещена крайне недостаточно, что, по-видимому, связано как с отсутствием четких нормативных значений для новорожденных детей, особенно недоношенных, так и с определенными трудностями получения биологического материала для исследований.

Наряду с этим, для уточнения степени выраженности и характера течения воспалительного процесса у детей с ВУИ проведено исследование гематологических показателей, в частности, тромбоцитарного, лейкоцитарного и эритроидного ростков гемограммы. Динамика их также анализировалась с учетом степени зрелости организма. При исследовании показателей эритроидного ростка в сравнении с нормативными значениями (в качестве нормативных значений использованы показатели гемограммы по данным Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970, Perez R.L., 1999) [197,198].

Для оценки степени выраженности характера воспалительного процесса у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией проведены исследования гематологических показателей, в частности, исследовалось концентрация гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула.

Результаты исследования анализа крови показали, что концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в крови у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией статистически достоверно значимо снижены по сравнению с доношенными новорожденными.

У новорожденных с нормальным весом отмечается достоверно значимое повышение количества сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с маловесными новорожденными. Картина крови у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией менялась после полученного лечения. После полученного лечения повысилось количество эритроцитов и соответственно концентрация гемоглобина.

У новорожденных с малой массой тела после полученного лечения отмечается достоверно значимое снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, по сравнению с количеством сегментоядерных нейтрофилов до лечения. Сниженные показатели концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови новорожденных до лечения, скорее всего, связано с угнетением эритропоэза и результатом повышенного гемолиза эритроцитов.

Одной из основных причин повышенного гемолиза может явиться длительная гипоксия, интенсивное перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов, аутоиммунные процессы и другие факторы, которые повлияли на антенатальном и постнатальном этапах развитии ребенка.

Анализ биохимических показателей крови у новорожденных в двух группах, обращает на себя внимание наличие гипопроteinемии у новорожденных с малой массой тела, повышением уровня креатинина, отмечалось повышение уровня трансаминаз, при этом более высокий уровень

реакции имел АсТ, в отличии от уровня АлТ, также о нарушении функции печени свидетельствует выраженная гипербилирубинемия с повышением уровня конъюгированного билирубина.

Анализируя, концентрацию СРБ было выявлено, что увеличение последних отмечается у новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией, чем у новорожденных контрольной группы почти в 6 раз. Таким образом, исследование СРБ у новорожденных существующими методами диагностики (ИФА) имеет диагностическую значимость.

Сравнительный анализ некоторых эссенциальных микронутриентов в сыворотке крови показал дефицит меди и селена у всех новорожденных, при чем у новорожденных с малой массой тела содержание жизненно-важных микроэлементов значительно ниже, чем у новорожденных контрольной группы, при нормальных цифрах цинка. Это свидетельствует, обеспеченность эссенциальными микроэлементами (селен, медь и цинк) зависит от степени зрелости и физического развития новорожденных, степени недоношенности и внутриутробной гипоксией плода. Клинически у новорожденных отмечались анемия различной степени, что не противоречит литературным данным, что дефицит меди приводит к нарушению эритропоэза с последующим развитием анемии. Медь является эссенциальным синергистом железа, необходимым для поддержания гомеостаза железа, физиологического распределения в тканях и осуществления его биологических ролей. При селеновой недостаточности не исключается поражение печени, дыхательной системы и ЦНС.

Новорожденным исследуемой группы проводилась коррекция про- и противовоспалительного цитокинов иммуномодулирующими и противовирусными препаратами. Новорожденные с малой массой тела при рождении были разделены на 4 группы: I группа – это 15 новорожденных с малой массой тела, которые получили иммуномодулирующий препарат Ликопид. II группа – 15 новорожденных с малой массой тела, получившие иммуномодулирующий + противовирусный препарат Неоцитотект. III группа – 15 маловесных новорожденных, получившие препараты Ликопид+ Неоцитотект в комплексе. IV группа – 15 новорожденных, которые получили общепринятое лечение.

У новорожденных с малой массой тела и с внутриутробной герпетической инфекцией (I группы), отмечается достоверно значимое снижение уровня провоспалительного ИЛ1 β ($p=0,005$) после полученного лечения иммуномодулирующим препаратом Ликопид. По данным статистического анализа иммуномоделирующий препарат Ликопид действует только на провоспалительные цитокины, нет достоверно значимых показателей снижения противовоспалительного цитокина ИЛ10 после проведенного лечения последним.

Во II группе исследуемых, новорожденные с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией имеют достоверно значимое снижение провоспалительного интерлейкина ИЛ1 β после

полученного лечения препаратом неоцитотект, чего не отмечается у противовоспалительного ИЛ10 после лечения.

У новорожденных с малой массой тела при рождении с внутриутробной герпетической инфекцией в III группе отмечается достоверно значимое снижение уровня как провоспалительного ИЛ1 β ($p=0,000$), так и противовоспалительного цитокина ИЛ10 ($p=0,001$), после полученного лечения в комплексе иммуномодулирующий и противовирусные препараты (Ликопид+Неоцитотект).

Согласно выше изложенным данным можно судить, что лечение внутриутробной герпетической инфекции препаратами ликопид и неоцитотект в комплексе, более эффективно влияет на состояние клеточно-гуморального иммунитета (отмечается снижение как ИЛ1 β и ИЛ10), чем лечение монопрепаратами.

По результатам лабораторных данных новорожденных был проведен корреляционный анализ Спирмена. Выявлены некоторые взаимосвязи между цитокинами, микроэлементами и клетками белой крови.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену мы установили, что существует обратная умеренная корреляционная зависимость ($r = -0,29$) между лейкоцитами и провоспалительного цитокина ИЛ1 β в сыворотке крови. Таким образом, чем ниже содержание лейкоцитов в сыворотке крови, тем выше содержание провоспалительного цитокина ИЛ1 β .

Корреляционный анализ позволил выявить достоверную слабую, но положительную связь между содержанием в сыворотке крови эссенциального микронутриента меди и количеством общего белка ($r=0,2$, $n=127$), демонстрирующую, что чем выше содержание меди, тем выше содержание общего белка в сыворотке крови у новорожденных.

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($r=0,5$, $n=78$) между содержанием в сыворотке крови провоспалительного ИЛ1 β и противовоспалительного ИЛ10.

У новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией при повышении содержания ИЛ1 β отмечается повышение ИЛ10.

Выводы

1. Факторами риска рождения детей с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией явились: моноинфекции у женщины во время беременности ВПГ- 8,13% случаев и ЦМВ – 11,6% случаев, микстинфекция (сочетание цитомегаловируса и вируса простого герпеса) 80,2%; отягощенный акушерский анамнез: преждевременные роды – 19,7%, медицинские аборт – 30,2%, самопроизвольные выкидыши – 20,9%; экстрагенитальная патология – 68,6% случаев; преждевременное излитие околоплодных вод – 54,6% случаев.

2. У новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией с НМТ сочетанное поражение 2-х органов и систем (54,3%), у новорожденных с

ОНМТ(57%) и ЭНМТ (75%) наблюдается сочетанное поражение 3-х и более органов и систем.

3. Внутриутробные герпетические инфекции у новорожденных с малой массой тела при рождении характеризуются значительным повышением уровня провоспалительного ИЛ1 β $58\pm 6,8$ (57,6%) и умеренным повышением уровня противовоспалительного ИЛ10 $11,0\pm 4,3$ (52,5%). Активность ИЛ1 β в 2,5 раза и ИЛ10 в 2 раза у новорожденных с малой массой тела значительно ниже, чем у детей с нормальным весом.

4. У новорожденных с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией установлен дефицит эссенциальных микронутриентов – меди в 77,3% случаев, селена - в 81,7%, при интактных показателях цинка.

5. Лабораторными критериями эффективности лечения ассоциированных внутриутробных герпетических инфекции нецитотектом и ликопидом являются снижение активности ИЛ 1 β почти в 10 раз, ИЛ10 в 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленные факторы риска рождения детей с малой массой тела с внутриутробной герпетической инфекцией могут быть использованы педиатрами для раннего выделения этих детей в группу риска по развитию врожденной герпетической инфекции.
2. Разработанные клиничко-лабораторные критерии диагностики внутриутробной герпетической инфекции могут быть использованы в практическом здравоохранении, для их ранней верификации и своевременной терапии.
3. При активной стадии внутриутробной герпетической инфекции нецитотект назначается из расчета 1мл/кг/сутки с введением через 1 день 3 введений. Одновременно назначается Ликопид в дозе 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Сочетанное применение нецитотекта и ликопида уменьшает симптомы заболевания в 2 раза быстрее, чем монотерапия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Wang C., Zhang X., Bialek S., and Cannon M.J. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. - Vol. 52, № 2. - P.13.
- 2 Dessi A. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: *Metabolomics // Early Human Development* 90. - 2014. – S. 1. - P. 19-21.
- 3 Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение. - М., 2008. - 31с.
- 4 Bone R.S. The pathogenesis of sepsis // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 115. - P.457-468.
- 5 Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода // *Российский вестник акушера и гинеколога*. - 2005. - Т.4, №566. - С. 9-10.
- 6 Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии. - М., 2007. - С. 102.
- 7 Новопольцева Е.Г. NSE в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных // *Здоровье семьи XXI век: материалы XIV Международной конференции*. - Италия, 2010. - С.47-51.
- 8 Тусупкалиев Б., Жумалина А.К., Тусупкалиев Ак.Б., Бермагамбетова С.К., Байжанова Р.М. Врожденная и неонатальная герпетическая инфекция: учебное пособие / под ред. Б.Тусупкалиева. - Актобе, 2015. - 85 с.
- 9 Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Woppana S.B. et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. - Vol. 202, № 3. - P. 297-298.
- 10 Голяновский О.В. Перинатальные инфекции: практическое пособие. - М.: Мед.информ., 2005. - 318 с.
- 11 Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. - С-П.: Медицина, 2002. - 330с.
- 12 Алямовская Г.А., Кешищян Е.С. Влияние левокарнитина на показатели физического развития недоношенных детей на 1-2-м году жизни // *Вопросы вирусологии*. –2005.– №1. - С.14–19.
- 13 Корнева М. Ю., Коровина Н. А., Заплатников А. Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // *Российский вестник перинатол. и педиатрии*. - 2005. - № 2. - С. 48-52.
- 14 Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / под ред. Н. Н. Володина. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. - 100 с.
- 15 Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Woppana S.B. et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. - Vol. 202, № 3. – P.297-298.

- 16 Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Корнева М. Ю., Чебуркин А. В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // Медицина неотложных состояний. - 2013. - № 1 (48). - С. 25-33.
- 17 Буштырев В.А. Прогностические маркеры внутриутробного инфицирования у недоношенных новорожденных // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». - М., 2007. - С. 597-598.
- 18 Vastag L., Koyuncu E., Grady SL., et al. Divergent effects of human cytomegalovirus and herpes simplex virus-1 on cellular metabolism // PLoSPathog. – 2011. - P. 100-124.
- 19 Nyholm J.L. and Schleiss M.R. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects // International Journal of Womens Health. - 2010. - Vol. 2, № 1. - P. 23-35.
- 20 Заплатников А. Л., Садова Н. В., Шипулина О. Ю. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции // Русский медицинский журнал. - 2013. – Т.21, № 2. - С.120-122.
- 21 Neu N., Duchon J., Zachariah P. TORCH infections // ClinPerinatol. – 2015. - Vol. 42, № 1. - P.77-103.
- 22 Anne Greenough, John Osborne. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. - 2000. - Vol. 110. – P. 37.
- 23 Sanchez TR., Datlow MD., Nidecker AE. Diffuse periventricular calcification and brain atrophy: A case of neonatal central nervous system cytomegalovirus infection // Neuroradiol J. – 2016. - Vol. 29, №5. – P.314-316.
- 24 Долгушина Н.В. Роль вирусной инфекции в генезе патологии гемостаза у беременных // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». - М., 2007.- С.72-73.
- 25 Locci E., Lazzarotto T., Atzori L., et al. Metabolomic analysis of newborns urine with cytomegalovirus congenital infection. From the descriptive to the predictive ability: preliminary results. Selected Abstracts of the 8th International Workshop on Neonatology; Cagliari (Italy) // J Pediatr Neonat Individual Med. – 2012. - №1. - P.147-148.
- 26 Назаретян В.Г. К вопросу о хламидийной инфекции у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т.5, №1. - 404 с.
- 27 Christopher D. Conrady, Douglas A. et al. Herpes simplex type I (HSV-1) infection of the nervous system: Is an immune response a good thing? // Journal of Neuroimmunology. – 2010. – Vol. 220, Is. 1. – P.1.
- 28 Новопольцева Е.Г. Особенности тиреоидного статуса диалды мать недоношенный ребенок при внутриутробных инфекциях // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2010. - № 2. - С.46-48.
- 29 Peoples J.D., Gheung S., Nesin M., Lin H., Tayad A.M., Hoang D., Perlman J.M., Gunningham Rundles S. Neonatal Cord bloods subsets and cytokine response to bacterial antigen // Am: J.Perinatol. - 2009. - Vol. 26, №9. - P. 647-57.
- 30 Безух СМ. Внутриутробная инфекция и репродуктивное здоровье // Репродуктивное здоровье в обществе: сборник научных трудов членов

Российской ассоциации перинатальной патологии и медицины (26-30 мая 2006).
- С-Пб., 2006. - С 36-39.

31 Lazzarotto T., Guerra B., Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy // *ClinMicrobiol Infect.* – 2011. - № 17.– P.1285-1293.

32 Заплатников А. Л., Коровина Н. А. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // *Медицина неотложных состояний.* - 2013. - №1 (48). - С. 25-33.

33 Ширалиева Р.К., Гурбанова Г.М., Рагимова Н.Д. Особенности перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями. Часть 2 // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 10. – С. 367-370.

34 Черняховский О.Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: автореф..... докт. мед. наук: 14.00.09. - Уфа, 2009. - 44с.

35 Fanos V., Locci E., Noto A., et al. Urinary metabolomics in newborns infected by human cytomegalovirus: a preliminary investigation // *Early Human Develop.* – 2013. - Vol.89, S.1. - P.58-61.

36 Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбуновидр А.В. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения // *Педиатрия.* - 2011. - Т. 90, № 1. - С. 66-70.

37 Dorn M., Lidzba K., Bevot A., et al. Long-term neurobiological consequences of early postnatal CMV-infection in former preterms: a functional MRI study // *Hum Brain Mapp.* – 2014. -Vol. 35, №6. – P.2594-2606.

38 Иванов Д.О. Неврологические нарушения у недоношенных детей, перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальный период // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* - 2012. - С. 69-73.

39 Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Оценка органной недостаточности у новорожденных // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* – 2011. - С.43-50.

40 Виноградова И. В., Краснов М. В.,Иванова Н. Н.Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Современные технологии в медицине.* – 2009. - № 2. - С. 81-86.

41 Руденко Н.В., Бениова С.Н. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2012. - № 3 (49). - С.34-36.

42 Брыксина Е. Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей // *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.* – 2013. – Т.18, № 6 (2). - С. 3312-3313.

- 43 Бакланов С.Ю. Особенности течения беременности у женщин родивших детей с внутриутробной инфекцией // Материалы VIII Российского форума "Мать и дитя". - М., 2006. – С. 166.
- 44 Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. - 2005. – Т.4, №566. - С. 9-10.
- 45 Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика): автореф. ... док. мед. наук: 14.00.01. - М., 2000. – 46 с.
- 46 Griesmaier E., Neubauer V., Blum S., et al. Neurodevelopmental outcome following congenital cytomegalovirus infection in preterm infants with twin-to-twin transfusions syndrome: a case report // *Klin Padiatr.* – 2010. - Vol.222, №5. - P.312-314.
- 47 Нисевич Л. Л. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети. Вопросы современной педиатрии. - 2002. - Т. 1, № 4. - С. 9-13.
- 48 Ольховиков А.И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин и детей раннего возраста и ее роль в патологии ЦНС и печени. Охрана здоровья матери и ребенка // Сб. тез. Иваново. - 2000. - 201 с.
- 49 Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2003. - №5. - С. 52-56.
- 50 Goelz R., Hamprecht K., Klingel K., Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants // *J Clin Virol.* – 2016. - Vol.10, № 83. - P.29-36.
- 51 Mukhopadhyay S., Meyer SA., Permar SR., Puopolo KM.. Symptomatic Postnatal Cytomegalovirus Testing among Very Low-Birth-Weight Infants: Indications and Outcomes // *Am J Perinatol.* – 2016. -Vol.33, №9. - P.894-902.
- 52 Zhang MJ., Yuan TM., Wang LZ. Risk factors for hearing impairment induced by cytomegalovirus infection // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2016. - Vol.18, №3. - P.224-228.
- 53 Смирнова А.И., Россихина Е. В., Дюпина Н.С. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии // *Вятский медицинский вестник.*– 2010. - № 4. - С.1-14.
- 54 Liu LW., Qian JH., Zhu TW., Zhang YH., Zhu JX. A 5-year retrospective clinical study of perinatal cytomegalovirus infection // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2016. - Vol.18, №2. - P.99-104.
- 55 Balcells C., Botet F., Gayete S., Marcos MÁ., Dorronsoro I, de Alba C, Figueras-Aloy J; Vertically transmitted cytomegalovirus infection in newborn preterm infants // *J Perinat Med.* – 2016. - Vol.44, № 5. - P.485-490.
- 56 Boos V., Feiterna-Sperling C., Sarpong A., Garten L. The rationale for third trimester testing of vertical HIV transmission in neonates with CMV infection // *Infection.* - 2016. -Vol.44, №4. - P.555-557.

- 57 Amir J., Atias J., Linder N., Pardo J. Follow-up of infants with congenital cytomegalovirus and normal fetal imaging // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2016. -Vol.101, № 5. - P.428-432.
- 58 Орджонокидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. - 2002. - №3. - С.59-63.
- 59 Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. - ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. - 795 с.
- 60 Anzivino E, Fioriti D. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // Virol.J. – 2009. -Vol. 6. – P. 40-57.
- 61 Брагина Л.Б. Диагностическое определение специфических белков беременности у беременных с пиелонефритом // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». — М., 2007. - С.31.
- 62 Никанкина Л. В. Различия в активности НАДФ-оксидазы лейкоцитов новорожденных и взрослых доноров // Иммунология. - 2001. - № 4. - С. 29-32.
- 63 Грингоу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / пер. с англ. - М.: Медицина, 2000. - 288 с.
- 64 Gianluca Straface, Alessia Selmin, Vincenzo Zanardo, et al. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2012. - № 3. - С.2-6.
- 65 Cherpes TL., Matthews DB., Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection // ClinObstet Gynecol. – 2012. - Vol.55, №4. - P.938-944.
- 66 Pinninti SG., Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn // ClinPerinatol. – 2014. -Vol.41, №4. - P.945-955.
- 67 Stephenson-Famy A., Gardella C. Herpes simplex virus infection during pregnancy // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2014. - Vol.41, №4. - P.601-614.
- 68 Корнева М.Ю. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. - №2. - С. 48-52.
- 69 Edwards MS., Popek EJ., Wise B., Hatzenbuehler L., Arunachalam AR., Hair AB. Ascendinginutero herpessimplexvirus infectioninaninitiallyhealthy-appearing prematureinfant // PediatrDevPathol. – 2015.- Vol. 18, № 2. -P.155-158.
- 70 Новопольцева Е.Г., Кузина Е.Н. Анализ физического развития детей, родившихся недоношенными, на первом году жизни // Вопросы детской диетологии. - 2014. -Т. 12, № 8. - С. 35-41.
- 71 Новопольцева Е.Г., Кузина Е.Н. Физическое развитие детей первого года жизни, родившихся недоношенными // Здоровье семьи - 21 век. - 2014. - № 4. - С. 160-173.
- 72 Mercolini F., Verdi F., Eisendle K., Messner H., Staffler A. Congenital disseminated HSV-1 infection in preterm twins after primary gingivostomatitis of the mother: case report and review of the literature // Z Geburtshilfe Neonatol. – 2014. - Vol.218, № 6. - P. 261-264.
- 73 Carola D., Skibo M., Cannon S., Cam KM., Hyde P., Aghai ZH. Limb hypoplasia resulting from intrauterine infection with herpes simplex virus: a case report // J Perinatol. – 2014. - Vol.34, №11. - P. 873-874.

74 Nagamori T., Koyano S., Asai Y., et al. Sequential changes in pathophysiology of systemic inflammatory response in a disseminated neonatal herpes simplex virus (HSV) infection // J Clin Virol. – 2012. - Vol. 53. – P.265.

75 Choudhury V., Amin SB., Agarwal A., Srivastava LM., Soni A., Saluja S. Latent iron deficiency at birth influences auditory neural maturation in late preterm and term infants // Am J Clin Nutr. – 2015. - Vol.102, №5. - P.1030-1034.

76 Underwood MA., Wartell AE., Borghese RA. Hyperleukocytosis in a premature infant with intrauterine herpes simplex encephalitis // J Perinatol. – 2012. - Vol.32, №6. - P.469-472.

77 Whitby E.N., Paley M.N., Smith M.F., Springg A., Woodhouse N., and Griffiths PD. Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain // Archives of Disease in Childhood (fetal and Neonatal). – 2003. – Vol. №88, №3. – P.203-208.

78 Новопольцева Е.Г. Антропометрический скрининг новорожденных детей // Здоровье семьи XXI век: материалы XIV Международной конференции. - Италия, 2010. - С. 99-105.

79 Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода // Российский вестник акушера и гинеколога. - 2005. - Т.4, №566. - С. 9-10.

80 Pichler M., Staffler A., Bonometti N., Messner H., Deluca J., et al. Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of the literature // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. - Vol.29, №6. – P. 1216-1220.

81 Kotzbauer D., Frank G., Dong W., Shore S. Clinical and laboratory characteristics of disseminated herpes simplex virus infection in neonates // Hosp Pediatr. – 2014. - Vol. 4, №3. - P.167-171.

82 Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В., Верясов В.Н. Возможности определения цитокинов в диагностике внутриутробной инфекции // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». - М., 2007. - 101 с.

83 Дементьева Г.М. Хламидийная инфекция в неонатологии // Педиатрия. - 1993. - №3. - С.75-79.

84 Сидорова И.С. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. - №3. - С. 7-13.

85 Евсюкова И.И. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции // Педиатрия. – 2003. - №2. - С. 82-86.

86 Сахарова Н.В. Актуальные проблемы перинатологии. - Екатеринбург, 1996. - С.218-219.

87 Бабичева Т.В. Особенности лабораторных показателей II триместра беременности у пациенток с условно-патогенной микрофлорой // IX Всероссийский научный форум «Мать и дитя». - М., 2007. - С. 16-17.

88 Deepak Sharma, Srinivas Murki and Oleti Tejo Pratap. Neonatal Herpes Encephalitis: A Rare Cause of Neonatal Refractory Seizures and Challenge for

Neonatologist // Journal of Pediatrics and Neonatal Care. – 2015. - Vol. 2, № 3. - P. 1-3.

89 Longo S., Borghesi A., Tziella C., Stronati M. IUGR and infections // Early Hum Dev. – 2014. - Vol. 90, S. 1. - P.42-44.

90 Вихарева Е.Г. Уровень перекисных процессов и состояния антиоксидантной защиты при цитомегаловирусной и сочетанной с ней хламидийной инфекцией. Охрана здоровья матери и ребенка // Сб. тез. Иваново. - 2000. - С. 63-64.

91 Kapitanović Vidak H., Catela Ivković T., Jokić M. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants // Cytokine. – 2012. - Vol.58, №1. - P.57-64.

92 Marnierides A., Sirotkina M., Papadogiannakis N. Unusual concurrence of heterotopic glial nodule of the scalp and congenital herpes simplex virus type-2 infection // Congenit Anom (Kyoto). – 2013. - Vol.53, № 3. - P.134-136.

93 Yasmeen A., Ighanesebhor SE. Severe congenital herpes simplex virus infection // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2014. - Vol.99, № 2. - P.157.

94 Аппасова М.И., Чой С.В., Чагай С.М. и др. Частота и структура врожденных пороков развития у детей города Алматы // Сборник научных трудов «Наука о человеке: X конгресс молодых ученых и специалистов». - 2009. - 166с.

95 Торлопова В.А. Пренатальная диагностика и современные аспекты хирургической помощи новорожденным с пороками развития пищеварительного тракта: автореферат ...док. мед. наук: 14.00.09. - М., 2006. - 24с.

96 Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Гинекология. – 2007. - Т.9, №1. - С. 6-9.

97 Байгулов М.Ш. Обоснование и разработка методики оценки организации хирургической помощи детям при врожденных пороках развития ЖКТ. - Астана, 2011. - 34 с.

98 Тусупкалиев Б., Жарлыкасинова М. Анализ влияния инфекционной патологии матери на развитие патологических состояний плода и новорожденного // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. - 2002. - № 3. - С.52-53.

99 Барашнев Ю.И. Большие и малые пороки развития нервной системы, факторы риска, критические периоды и патоморфология // Перинатальная неврология. – Изд. 2-е, доп. - М.: Триада-Х, 2011. – 183с.

100 Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике // Медицина. - Триада-Х, 2004. - 560 с.

101 Шин В.Ф. Врожденная дуоденальная непроходимость у новорожденных детей // Детская хирургия. - 2005. - №2. - С.41-45.

102 Czeizel A.E., Intodi L., Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented // BMJ. - 1993. – Vol.306. - P. 499-503.

103 Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. - № 4. - С.56-60.

104 Саулебекова Л.О., Качурина Д.Р., Тортаева Г.С. Частота ВПР у новорожденных в Республике Казахстан // Экология и здоровье детей. - Усть-Каменогорск, 2003. - С. 99 -100.

105 Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. - 2008. - 559с.

106 Крохина С.А., Сукало А.В. Воспалительные заболевания мочевой системы у детей // Мед.панорама. - 2004. - № 2. – С. 42—44.

107 Klimova RR., Malinovskaia VV., Guseva TS., et al. Impact of herpesvirus infections on the level of proinflammatory cytokines in premature neonatal infants // *VoprVirusol.* – 2011. - Vol.56, №4. - P.23-26.

108 Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2005. - 356 с.

109 Железникова Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т. 8, № 1. - С. 10-17.

110 Heida FH., Hulscher JB., Schurink M., et al. Bloodstream infections during the onset of necrotizing enterocolitis and their relation with the pro-inflammatory response, gut wall integrity and severity of disease in NEC // *J Pediatr Surg.* – 2015. - Vol.50, №11. - P. 1837-1841.

111 Железникова Г. Ф. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей // Детские инфекции. - 2007. - № 3. - С. 7-16.

112 Pfister KM., Schleiss MR., Reed RC., George TN. Non-immune hydrops fetalis caused by herpes simplex virus type 1 in the setting of recurrent maternal infection // *J Perinatol.* – 2013. - Vol.33, № 10. - P.817-820.

113 Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6, № 2. - С. 26-34.

114 Konnikova Y., Zaman MM., Makda M., et al. Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes // *PLoS One.* – 2015. - Vol.10, № 7. – P.1-14.

115 Черешнев В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед.иммунология. - 2001. -Т. 3, № 3. - С. 361-368.

116 Akdag A., Dilmen U., Haque K., et al. Role of pentoxifylline and/or IgM-enriched intravenous immunoglobulin in the management of neonatal sepsis // *Am J Perinatol.* –2014. -Vol. 31, №10. - P. 905-912.

117 МаксUTOва А.К. Особенности системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных детей при врожденной инфекции ДНК-вирусной этиологии: диссерт. ...канд. мед. наук.: 14.00.09. - Новосибирск, 2009. - 158 с.

118 Chusid LA., Pereira-Argenziano L., Miskolci V., Vancurova I., Davidson D. Transcriptional control of cytokine release from monocytes of the

newborn: effects of endogenous and exogenous interleukin -10 versus dexamethasone // Neonatology. –2010. - Vol.97, № 2. - P. 108-116.

119 Tatad AM., Nesin M., Peoples J., Cheung S. Cytokine expression in response to bacterial antigens in preterm and term infant cord blood monocytes // Neonatology. –2008. - Vol.94, №1. - P. 8-15.

120 Santana C. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal Sepsis // ActaPaediatr. - 2001. - № 90. - P. 1176-1781.

121 Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // J. Infect. Dis. - 2000. - Vol. 181, № 1. - P. 176-180.

122 Weinschenk N. P. Premature infants respond to early-onset and, late onset sepsis with leukocyte activation // J. Pediatr. - 2000. - № 137. - P. 345-350.

123 Dördelmann M., Kerk J., Dressler F., Brinkhaus MJ. Interleukin-10 high producer allele and ultrasound-defined periventricular white matter abnormalities in preterm infants: a preliminary study // Neuropediatrics. – 2006. - Vol. 37, №3. - P.130-136.

124 Зими́на Е. П., Турти Т. В., Ботвиньева В. В. Особенности иммунного статуса новорожденных детей различного гестационного возраста // Российский педиатрический журнал. - 2007. - № 4.- С. 7-10.

125 Briassoulis G., Papassotiriou I., Mavrikiou et al. Longitudinal course and clinical significance of TGF- β 1, sL- and E-selectins and sICAM-1 levels during severe acute stress in children. Clin. Biochem. - 2007. - Vol. 40, № 5-6. - P. 299-304.

126 Malaeb S., Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn // J Child Neurol. – 2009. - Vol.24, №9. - P.1119-1126.

127 Володин Н. Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в Иммунной адаптации новорожденных детей // International journal on immunorehabilitation. - 2000. - Т. 2, №1. - С. 175-185.

128 Martín-Ancel A., García-Alix A., Pascual-Salcedo D. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations // Pediatrics. – 1997. - Vol.100, №5. - P.789-794.

129 Ng P., Chui K., Leung T. et al. IL-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants // Pediatr. Res.-2007. - Vol. 61, № 1. - P. 93-98.

130 Bone R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome // Ann. Intern. Med. -1996. - Vol. 125, № 8. -P. 680-687.

131 Zurabishvili S., Mamamtavishvili I., Apridonidze K., Shanidze L. Role of intracellular infections in premature childbirth // Georgian Med News.– 2005.- Vol.126. - P. 58-60.

132 Naing Z., Rayner B., Killikulangara A., Vunnam K., et al. Prevalence of viruses in stool of premature neonates at a neonatal intensive care unit // J Paediatr Child Health. – 2013.- Vol.49, №3. - P. 221-226.

- 133 Jaiyeoba O., Amaya MI., Soper DE., Kilby JM. Preventing neonatal transmission of herpes simplex virus // ClinObstetGynecol. –2012. - Vol. 55, №2. - P.510-520.
- 134 Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Гинекология. – 2007. – Т.9, №1. – С. 6-9.
- 135 Самсыгина Г. А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии // Педиатрия. - 2003. - №3. - С. 35-45.
- 136 Тусупкалиев Б., Жумалина А.,Жекеева Б.А. Синдром системной воспалительной реакции при герпетических инфекциях у новорожденных с малой массой тела рождения // Вестник КазНМУ научно-практический журнал. -2015. - №4. - С. 72-76.
- 137 Gupta A., Rani PK., Bagga B., Dore P., Mittal A., Jalali S. Bilateral herpes simplex-2 acute retinal necrosis with encephalitis in premature twins // J AAPOS. – 2010. -Vol.14, №6. - P. 541-543.
- 138 Goncalves L.F. Intrauterine infection and prematurity // R. Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev. - 2002. -Vol.8, №1. - P.3-13.
- 139 Kimura H. Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2 // J. Med.Virol. - 2002. - № 67. - P. 349-353.
- 140 Хабаров А. С. Цитокины в иммунном ответе в норме и патологии // Иммунокоррекция: методическое пособие. - Барнаул: АРМУ, 2004. - 55 с.
- 141 Черных Е. Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунология. - 2001.-Т.3, № 3. - С. 415-429.
- 142 Wojszak. I. Diagnostic value of inflammatory mediators in newborn infants evaluated for early-onset infection // Archives of Perinatal Medicine. - 2003. - Vol. 9, № 1. - P. 28-33.
- 143 Kurokawa C.S. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes // Turkish Journal of Pediatrics. - 2013. - Vol.55, № 6. - P. 598-605.
- 144 Atici A. Serum interleukin 1β in neonatal sepsis // Acta Paediatr. - 1996.-Vol. 85. - P. 371-378.
- 145 Кузнецова В.А. Клинико-метаболические проявления энергетической недостаточности у плода и новорожденного, развивавшихся при нарушении маточно-плацентарного и плодового кровообращения: автореф....докт. мед. наук: 14.00.09. - М., 1992. - 49 с.
- 146 Маталыгина О.А. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы // Вопросы современной педиатрии. – 2008. - №7 (5). - С.58-70.
- 147 Шиц И.В. Влияние беременности на элементный статус женщин в республике Саха-Якутия. Национальные, возрастные и другие особенности // Микроэлементы в медицине. – 2006. - № 7(3). - С.23-29.

- 148 Burjonrappa S.C., Miller M., Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate // J Pediatr Surg. – 2012. - Vol.47, №4.–P.760-771.
- 149 Bartlett L., Cantrol D., Lynam P. Facility-based active management of the third stage of labour: assessment of quality in six countries in sub-Saharan Africa // Bull World Health Organ. -2015. – Vol.93, №11.-P. 759-767.
- 150 Domellöf M. Nutritional care of premature infants: microminerals. World Rev Nutr Diet. – 2014. -P.121-139.
- 151 Beek M.A., Levander O.A. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection // Ann. Rev Nutr. – 1998. - Vol.18. - P. 116-193.
- 152 Freitas R.G., Nogueira R.J., Antonio M.A., Barros-Filho Ade A. Hessel G., Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants // Rev Paul Pediatr. – 2014. - Vol.32, №1. –P.126-135.
- 153 Gómez T., Bequer L., Mollineda A., et al . Serum zinc levels of cord blood: relation to birth weight and gestational period // J Trace Elem. Med. Biol. – 2015. - Vol. 30. - P.180-183.
- 154 Jyotsna S., Amit A., Kumar A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc // J Clin.Diagn. Res. –2015. - Vol.9, №1. - P.13-14.
- 155 Kim S.Y., Park J.H., Kim E.A., Lee-Kim Y.C. Longitudinal study on trace mineral compositions (selenium, zinc, copper, manganese) in Korean human preterm milk // J Korean Med Sci. – 2012. - Vol.27, №5. - P.532-536.
- 156 Yang Z., Huffman S.L. Review of fortified food and beverage products for pregnant and lactating women and their impact on nutritional status // Matern Child Nutr.–2011. - № 3. –P. 19-43.
- 157 Zadrozna M., Gawlik M., Nowak B. et al. Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and ITJGR human placentas // Trace Elem Med Biol.– 2009. - Vol.23, №2. - P.144-148.
- 158 Miller M., Ward T., Stolfi A., Ayoub D. Overrepresentation of multiple birth pregnancies in young infants with four metabolic bone disorders: further evidence that fetal bone loading is a critical determinant of fetal and young infant bone strength // Osteoporos Int. –2014. - Vol.25, №7. -P.1861-1873.
- 159 Griffin I.J. Nutritional assessment in preterm infants. Nestle Nutr Workshop Ser // Pediatr Program.– 2007. - № 59.–P.177-188.
- 160 Тусупкалиев Б.Т., Ергалиева Г.Н., Жекеева Б.А. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция у новорожденных детей // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2013. -№ 1-2. - С.99-100.
- 161 Кушнарцева М.В., Виноградова Т.В. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - №3. - С.12-21.
- 162 Тусупкалиев Б., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Байжанова Р.М., Особенности иммунного ответа у новорожденных с малой массой тела при внутриутробном инфицировании // Наука и здравоохранение. Научно-практический журнал. – 2015. – № 5. - С.52-60.

163 Walmsley S., Mazzulli T., Krajden M. Long-Term Predictive Value of a Single Cytomegalovirus (CMV) DNA PCR Assay for CMV Disease in Human Immunodeficiency Virus – Infected Patients // *J.Clin Microbiol.* – 1998. - Vol.36, №1. – P. 281 – 283.

164 Finch C.W. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? // *Nutr.Clin.Pract.* – 2015. - Vol.30, № 1. –P. 44-58.

165 Weissenbacher T., Laubender RP., Witkin SS., et al. Diagnostic biomarkers of pro-inflammatory immune-mediated preterm birth // *Arch Gynecol Obstet.* –2013. - Vol.287, № 4. –P. 673-685.

166 Vrachnis N., Karavolos S., Iliodromiti Z. Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour // *In Vivo.* – 2012. -Vol.26, № 5. - P.799-812.

167 Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohns disease // *J.Biol.Chem.* – 2003. - Vol.278, №8. - P. 5509-5512.

168 Ogura Y., Inohara N., Benito A., et al. Nod2, a Nod1/ Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B // *J.Biol.Chem.* – 2001. - Vol.276, №7. - P.4812-4818.

169 Колесникова Н.В., Никулин Л.А., Чудилова Г.А. Влияние Ликопида на рецепторный аппарат нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных детей с РДС // *TERRAMEDICA nova.* - 2003. - №3. - С.34-37.

170 Лусс Л.В. Принципы применения иммуномодулирующей терапии у больных с синдромом вторичной иммунной недостаточности // *Астма.* - 2002. -Т.3, №1. - С.159-163.

171 Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Кушнарёва М.В. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных // *Российский вестник перинатол. и педиатр.* - 2001. - №5. - С.14-19.

172 Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // *Клиническая медицина.* - 1996. - №8. - С. 7-12.

173 Zhan Qi. General Characteristics of Human Neonate Immunity // *Am. J. Biomed. Sci.* – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 265-277.

174 Костина Е. М. Эффективность иммунотерапии бактериальными аллергенами в комплексе с ликопидом у больных инфекционно-аллергическим заболеваниями: автореф. ... канд. мед. наук:14.00.36. - М.: Пензинский институт усовершенствования врачей, 2001. – 218с.

175 Савельева М.В. Эффективность использования иммунокоррекции ликопидом в комплексном лечении больных туберкулезным плевритом: автореф. ... канд. мед. наук: 14.02.26. - С-Пб.: Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом комитета здравоохранения Москвы и Центральный НИИ туберкулеза РАМН, 1999. – 142с.

176 Баюкина А.В. Нарушение иммунитета у детей больных муковисцидозом и некоторые методы их коррекции: автореф. ... канд.

мед.наук: 14.00.09. – Краснодар: Кубанская государственная медицинская академия РФ, 1998. – 54с.

177 Лыкина Е.В. Применение Ликопида у детей с пиелонефритом // 3-й Российский конгресс педиатров – нефрологов России: материалы конгресса. - СПб., 2003. – 129 с.

178 Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Жекеева Б.А. Современные аспекты лечения врожденных герпетических инфекций у новорожденных с малой массой тела при рождении // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2016. - №3(51). - С.75-77.

179 Мельникова Н.И. Причины летальности и тяжести состояния новорожденных детей с пороками развития // Вопросы неонатологии. – 2014. – № 5. – С. 70-73.

180 Kececi T. Zinc Supplementation decreases total thyroid hormone concentration in small ruminants // Acta Vet Hung. –2002. - Vol. 50. - P.93-100.

181 Girardin S.E., Philpott D.J., Lemaitre B. Sensing microbes by diverse hosts. Workshop on Pattern Recognition Proteins and Receptors // EMBO reports. – 2003. - Vol.4, № 10. - P.932-936.

182 Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Одесса, 1999. - 603с.

183 Levels of 25 cytokines in the first seven days of life in newborn infants // BMC Res Notes. – 2013. – Vol.6. – P.547.

184 Наследникова И.О. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th-2 цитокинов при персистентных вирусных инфекциях // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53-60.

185 Serafin M. The role of chosen polymorphism of gens cytokines IL – 1b, IL 1 ra, IL – 6 and TNF a in the pathogenesis of the preterm delivery // Ginekologia i Poloznic two. – 2014.–Vol. 33, № 3.– P.9-23.

186 Dudley D.J. Amniotic fluid interleukin-10 (IL-10) concentrations during pregnancy and with labor // J Reprod Immunol. - 1997. - Vol. 33, № 2. - P. 147-56.

187 Межирова Н.М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа // Медицина неотложных состояний. -2011. - № 1/2. – С.34-40.

188 Toda A., Sawada K., Fujikawa T. Targeting Inhibitor of κ B Kinase β Prevents Inflammation-Induced Preterm Delivery by Inhibiting IL-6 Production from Amniotic Cells // Am J Pathol. –2016. -Vol.186, № 3. - P.616-629.

189 Lindner U., Tutdibi E., Binot S., Monz D., Hilgendorff A., Gortner L. Levels of cytokines in umbilical cord blood in small for gestational age preterm infants //Klin Padiatr. – 2013. -Vol.225, № 2. - P.70-74.

190 Rakhmankulova Z. Cytokine profile in newborn children with intrauterine infections // Medical and Health Science Journal, MHSJ.– 2010. –Vol. 2. - P.22-26.

191 Bone R.C. Pathogenesis of sepsis // Ann. Intern. Med. - 1991. -Vol. 115. - P. 457-469.

- 192 Сорокина З.Х. Выживаемость, состояние здоровья и особенности развития детей с экстремально низкой массой тела при рождении // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 5. – 1216с.
- 193 Попова О.В. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных (TORCH) инфекций новорожденных и детей первого года жизни: учеб.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. – 41 с.
- 194 Pilypienė I., Drazdienė N., Dumalakienė I., et al. The significance of fetal inflammatory response syndrome in early and later adaptation of premature infants // Arch Gynecol Obstet. – 2015. - Vol.291, № 1. - P.67-72.
- 195 Романова Т.А. Анализ смертности детей с экстремально низкой массой тела // Мать и Дитя. - 2014. - №4(59). - С. 51-53.
- 196 Солдатова И.Г., Панкратьева Л.Л., Дегтярева М.В. Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эффективности иммунозаместительной терапии // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - № 6. - С.52-61.
- 197 Башмакова Н.В., Каюмова А.В., Мелкозерова О.А. Анализ ведения преждевременных родов, закончившихся рождением детей с ЭНМТ: первый опыт в эру новых критериев живорождения // Акушерство и гинекология. – 2013. - №6. - С. 41-45.
- 198 Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Кровь здоровых детей разных возрастов. – Л.: Медицина, 1970. - 191 с.
- 199 Perez R.L., Ritzenthaler J.D., Roman J. Transcriptional Regulation of the Interleukin-1beta Promoter via Fibrinogen Engagement of the CD18 Integrin Receptor // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1999. - Vol.20, № 5. - P.1059-1066.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



А К Т № 117

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Областной перинатальный центр, ОПН и ОРИТН

(Наименование учреждения, где внедряется работа)

поворожденного

Наименование предложения: Применение Лейкопид у новорожденных малой массой тела при рождении, родившихся с внутриутробной инфекцией

Работа внедрена в инициативном порядке

(республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения НИИ, ВУЗов;

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертации, монографии-указать)

Форма внедрения: внедрение в лечебную практику лечебного учреждения
(внедрение метода, способа, аппарата, прочее-указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: Жумалина А.К. проф., рук. каф., проф. Тусупкалиев Б., директор ОПЦ, к.мн. Балыков А.Ж., зав.ОРИТН ОПЦ Сергазина Т.С., зав. отд. выхаживания недоношенных второго этапа, ОПЦ PhD докторанты Жекеева Б.А., Байжанова Р.М.

Эффективность внедрения: Лечебная

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная-

указать конкретно)

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Раннее применение Лейкопида у новорожденных малой массой тела при рождении, родившихся с внутриутробной инфекцией способствует более быстрому обратному развитию клинических симптомов и снижению тяжести в клиническом течении

Сроки внедрения: 01.15 года- 06.15 года.

Руководитель кафедры
детских болезней №1 с
неонатологией, д.мн, проф.
Директор ОПЦ, канд мед. наук
Зав. ОРИТН ОПЦ
Зав. отд. выхаживания недоношенных
второго этапа



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Актобинского
Областного управления
Здравоохранения
Калшев А.А.
2015 г.



СОГЛАСОВАНО
Проректор по научно-клинической
работе ЗКИ МУ имени Марата Оспанова
Джаркенов Т.А.
11 2015 г.



АКТ N 153

внедрения научно-исследовательской работы
ЗКИ ОПЦ на ПХВ, Отделение реанимации и интенсивной терапии
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: применение ЛЕЙКОПИДА в сочетании с ИНЕСТОМОМ для лечения поворожденных детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией на фоне врожденной гипотрофии

Работа включена из планов внедрения научно-технической программы: «Разработка новых технологий охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья»
(республиканского, областного планов внедрения:

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена

В инициативном порядке

в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

Форма внедрения: подготовка на рабочем месте

(лекция, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: Жумалипа А.К. проф., руководитель каф., проф. Гусупкалиев Б., и.о. доцента, к.м.н. Жарлыкасинова М.Б., директор ОПЦ, к.м.н., Бальков А.Ж., зав. ОРИТ Сергазина Т.С., PhD докторанты каф. Жекеева Б.А., Байжанова Р.М., магистрант каф. Жусупова Ж.Т.

Эффективность внедрения: Лечебная

(лечебно-диагностическая, экономическая, социально-экономическая, конкретно указать)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Применение ЛЕЙКОПИДА в сочетании с ИНЕСТОМОМ для лечения поворожденных детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией на фоне врожденной гипотрофии способствует более ранней репарации и более быстрой прибавке массы тела, уменьшает длительность физиологической потери массы тела.

Срок внедрения: 08.15 года – 12.15 года

Председатель комиссии: Руководитель кафедры детских болезней №1 с неонатологией, д.м.н., проф.

Члены (ответственные за внедрение):

Директор ОПЦ, к.м.н.

Зав. отделением ОРИТ ОПЦ

Исполнитель: проф.



Жумалипа А.К.

Бальков А.Ж.

Сергазина Т.С.

Гусупкалиев Б.

ПРИЛОЖЕНИЕ В



АКТ №52

**внедрения научно-исследовательской работы
ГКП АОБ на ПХВ, Отделение патологии поворожденных
(наименование учреждения, где внедряется работа)**

Наименование предложения: применение НЕОЦИТОТЕКТА для лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей

Работа включена из планов внедрения научно-технической программы: «Разработка новых технологий охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья»
(республиканского, областного планов внедрения:

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

В инициативном порядке

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: подготовка на рабочем месте

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: Жумалина А.К., проф., руководитель каб., проф. Тусупкалиев Б., зам. главного врача АОБ по родовспоможению Авраменко В.И., зав. отделением патологии поворожденных АОБ Калиева Н.В., врач-неонатолог АОБ – Бргалиева Г.Н., PhD докторанты каф. Жекеева Б.А., Байжапова Р.М.

Эффективность внедрения: Лечебная

(лечебно-диагностическая, экономическая, социально-экономическая, конкретно указать)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Применение Неоцитотекта у поворожденных детей, у которых выявлена цитомегаловирусная инфекция, способствует раннему и стойкому выздоровлению.

Срок внедрения: 08.15 года – 12.15 года

Председатель комиссии: Руководитель кафедры
Детских болезней №1 с неонатологией, д.м.н., проф.

Члены (ответственные за внедрение): Зам. главного
врача АОБ по родовспоможению
Зав. отделением ОПН АОБ

Исполнитель: проф.



Жумалина А.К.

Авраменко В.И.

Калиева Н.В.

Тусупкалиев Б.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г



Руководитель Актыобинского Областного
Управления Здравоохранения
Кашиев А. А.
Ф.и.о.
2016__ г.



Проректор по научно-клинической
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова
Джаркенов Т.А.
Ф.и.о.
2016__ г.

АКТ № 198

внедрения научно-исследовательской работы

Областной перинатальный центр, отделение выхаживание недоношенных второго этапа
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения : Способ лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных с малой массой тела при рождении сочетанным применением ацикловера и виферона.

Работа включена: из исследовательских работ по НИИ ЗКГМУ им. М.Оспанова на
(республиканского, областного планов внедрения:

тему: «Охрана здоровья детей и репродуктивного здоровья»

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в

инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

Форма внедрения: Проведение семинаров

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: проф. Тусупкалиев Б., проф. Жумалина А.К., доц. Жарлыкасинова М.Б., директор ОПЦ Балыков А.Ж., докторант Жекеева Б.А., отделение выхаживание недоношенных второго этапа Алиева А.Ш., зав. ОРИТН Асанова С.С.

Эффективность внедрения: Лечебная

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Способствует более быстрой стабилизации больных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией

Срок внедрения: 01.07.16 - 31.12.16

Председатель комиссии :

Члены (ответственные за внедрение):



А.Ж.Балыков

Б.Тусупкалиев

А.К.Жумалина

А.Ж.Балыков

М.Б. Жарлыкасинова

А.Ш. Алиева

С.С.Асанова

Б.А.Жекеева

Исполнитель :

Б.Тусупкалиев

ПРИЛОЖЕНИЕ Д



АКТ № 196

внедрения научно-исследовательской работы

Городская детская клиническая больница, отделение патологии новорожденных

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Способ лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных с сочетанным применением неоцитотекта, ацикловера и виферона.

Работа включена: из исследовательских работ по НТП ЗКГМУ им. М.Оспанова на (республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, тему: «Охрана здоровья детей и репродуктивного здоровья» учебных институтов, внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических

рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Проведение семинаров

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: проф. Тусупкалиев Б., проф. Жумалина А.К., доц. Жарлыкасинова М.Б., зам. Главного врача Макенов Н.Н., асс. Болякова Л.Д., докторант Жекеева Б.А., зав. ОПН Копрад Н.А.

Эффективность внедрения: Лечебная

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Способствует более быстрой стабилизации больных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией

Срок внедрения: 01.07.16 - 31.12.16.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные за внедрение):

Толовырина Н.П.
Тусупкалиев Б.
Жумалина А.К.
Жарлыкасинова М.Б.
Макенов Н.Н.
Болякова Л.Д.
Жекеева Б.А.
Копрад Н.А.
Тусупкалиев Б.

Исполнитель: