

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

АГАФОНОВА

Анна Владимировна

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1.22. - Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Валерий Викторович Васильев

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург - 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Врожденные инфекционные заболевания в патологии плода и новорожденного.....	13
1.2. Клинические проявления врожденных инфекционных заболеваний.....	16
1.3. Методы лабораторной диагностики врожденных инфекционных заболеваний.....	19
1.4. Инфекционно-воспалительные поражения плаценты.....	23
1.5. Основные методы исследования плаценты.....	29
1.6. Иммуногистохимическое исследование плаценты.....	32
1.7. Методы прогнозирования развития врожденных инфекционных заболеваний.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Дизайн исследования.....	37
2.2. Клиническое наблюдение.....	40
2.3. Методы клинической лабораторной диагностики.....	40
2.4. Этиологическая верификация врожденных инфекционных заболеваний.....	41
2.5. Инструментальные методы исследования	41
2.6. Гистоморфологическое исследование плацент.....	41
2.7. Иммуногистохимическое исследование плацент.....	42
2.8. Статистическая обработка полученных данных	43
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	45
3.1. Течение беременности и родов при врожденных инфекционных заболеваниях.....	45

3.2. Клинико-лабораторная характеристика детей с врожденными инфекционными заболеваниями.....	50
3.3. Катамнез детей с врожденными инфекционными заболеваниями.....	54
3.4. Резюме.....	58
ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	60
4.1. Макро- и микроскопическая характеристика плацент детей с врожденными инфекционными заболеваниями.....	60
4.2. Иммуногистохимическая характеристика плацент детей с врожденными инфекционными заболеваниями.....	67
4.3. Резюме.....	73
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ.....	75
5.1. Клинико-морфологическое сопоставление изменений в плаценте, проявлений и течения врожденных инфекционных заболеваний у детей.....	75
5.2. Модель прогнозирования развития врожденного инфекционного заболевания.....	86
5.3. Резюме.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Врожденные инфекционные заболевания (далее – ВИЗ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины [6, 13, 47, 59, 85, 142]. Ассоциированные с ВИЗ репродуктивные потери в виде самопроизвольных прерываний беременности, согласно литературным данным, достигают 15-66% [104, 125, 164], а перинатальная смертность и мертворождаемость составляют 8-24,3% и 16-46% соответственно [6, 41, 46, 57, 89, 105]. Кроме того, высокий тератогенный потенциал возбудителей ВИЗ нередко обуславливает формирование врожденных аномалий развития, а инфекционно-воспалительные поражения органов и систем становятся причиной развития стойкой хронической соматической патологии и в ряде случаев инвалидизации детей [20, 98]. Это определяет не только возрастающую нагрузку на систему здравоохранения, но и значительный социально-экономический ущерб, поскольку во многих случаях дети, перенесшие ВИЗ, нуждаются в пожизненной помощи [8, 13, 35, 71].

Отсутствие специфической симптоматики, полиэтиологичность, высокая частота латентных и субклинических форм заболеваний, отсутствие патогномоничных симптомов, неоднозначность и противоречивость результатов лабораторных методов исследования затрудняют диагностику ВИЗ, приводя к несвоевременному проведению адекватной терапии и ухудшая прогноз заболевания [10, 24, 27, 71, 80].

По мнению многих авторов патоморфологическое исследование плаценты является ценным методом для диагностики ВИЗ [63, 65, 69, 79, 140].

В настоящее время в широкой практической деятельности для исследования плаценты применяется метод световой микроскопии, позволяющий выявить воспалительные, инволютивные, дистрофические, компенсаторно-приспособительные изменения в хориальной ткани [9, 37]. Однако выявляемые гистологические находки в плаценте могут варьировать от клинически весьма

значимых (диссоциированное созревание ворсинчатого хориона, хориоамниониты, кровоизлияния) до полного отсутствия морфологических изменений, что зачастую противоречит перинатальным исходам [58, 114]. С другой стороны, в ряде исследований показано, что частота выявления инфекционно-воспалительных поражений последа значительно преобладает над частотой реализации ВИЗ [21, 44, 91, 135].

Кроме того, зачастую при беременности доношенного срока к моменту родоразрешения воспалительные изменения в последе могут закономерно отсутствовать, а признаки плацентарной недостаточности могут служить единственным свидетельством перенесенной на более ранних сроках гестации инфекции [58, 64].

В последние годы большое внимание уделяется поражению эндотелия сосудистого русла плаценты [119, 132, 133]. Показана эндотелиальная дисфункция хориальных сосудов при различных патологических состояниях - инфекционном поражении, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестационном сахарном диабете и др. [113, 121, 144, 151].

Современные исследования демонстрируют возможности применения иммуногистохимических методов для диагностики патологии плаценты. Так, был разработан способ выявления ранних и скрытых форм хронической фетоплацентарной недостаточности путем определения иммуноэкспрессии маркера эндотелиальной дисфункции CD15 в плацентарной ткани [158, 159]. Продемонстрирована взаимосвязь экспрессии CD15 в сосудистом русле ворсин хориона с гистологическими проявлениями хронической гипоксии в плаценте [38, 153].

В настоящее время продолжается изучение морфологии плаценты при ВИЗ. Расширяется спектр диагностических методов, внедряются новые алгоритмы исследования фетоплацентарного комплекса. Актуальным направлением является исследование иммуногистохимических маркеров эндотелиальной дисфункции в плаценте, которое может послужить основой эффективного метода выявления

фетоплацентарной недостаточности инфекционного генеза и повысить точность диагностики ВИЗ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время сохраняется большое число нерешенных вопросов ранней диагностики ВИЗ ввиду высокой частоты латентных форм, отсутствия специфической клинической картины, значительного многообразия проявлений, полиэтиологичности [10, 24, 27, 71, 80]. Вместе с тем раннее выявление и своевременная терапия ВИЗ зачастую имеет решающее значение в исходе заболевания [60, 84].

По мнению многих авторов морфологическое исследование последа представляет собой эффективный и доступный способ ранней диагностики ВИЗ, отличающийся такими преимуществами как неинвазивность, относительно невысокая стоимость, высокая информативность [63, 69]. Однако, существует большое количество противоречивых данных о «специфичности» морфологических изменений в последе при инфекционном поражении, что обуславливает необходимость включения новых маркеров в схему исследования плаценты с целью более эффективной диагностики ВИЗ.

Цель исследования

Разработать критерии прогноза развития врожденных инфекционных заболеваний путем комплексного анализа их проявлений, течения, исходов и морфологического исследования плаценты.

Задачи исследования

1) Изучить особенности перинатального периода и результаты наблюдения на 1-м году жизни у доношенных детей с ВИЗ.

- 2) Представить гистоморфологическую характеристику плацент доношенных детей с ВИЗ.
- 3) Сопоставить результаты исследования плаценты с клинико-лабораторными данными доношенных детей с ВИЗ в период новорожденности и результатами наблюдения на 1-м году жизни.
- 4) Создать модель прогноза развития ВИЗ у доношенных новорожденных с оценкой иммуногистохимической экспрессии маркера CD15 в плаценте в качестве одного из критериев.

Научная новизна

Впервые на современном этапе выявлены клинические особенности течения неонатального периода, структура неблагоприятных факторов течения беременности и родов, показатели физического развития, фоновых состояний и заболеваемости у доношенных детей с ВИЗ на 1-м году жизни.

Впервые произведено клинико-морфологическое сопоставление между морфологическими изменениями в плаценте и показателями здоровья доношенных детей с ВИЗ при рождении и на 1-м году жизни.

Впервые установлена прогностическая значимость определения экспрессии иммуногистохимического маркера CD15 в плаценте при доношенной беременности в качестве критерия прогноза развития ВИЗ.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования ВИЗ у доношенных новорожденных на основе комплексной оценки изученных факторов с учетом показателя иммуноэкспрессии CD15 в плаценте, обладающая высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (80%), при ограниченном количестве предикторов, ключевыми из которых являются уровень экспрессии CD15 в хориальной ткани, наличие ОРЗ во время беременности и компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, дополняют имеющиеся современные данные о диагностике, особенностях течения и исходах ВИЗ. В результате проведенного анализа установлено, что при рождении доношенные дети с ВИЗ не отличаются от контрольной группы по антропометрическим данным и гестационному возрасту, при этом оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у детей с ВИЗ достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, а оценка по шкале Апгар на 5-й минуте не имеет статистически значимых межгрупповых отличий. Установлено, что у доношенных детей с ВИЗ клинические проявления в неонатальном периоде отличаются многообразием, среди них с достоверно более высокой частотой встречаются кардиопатии, воспалительные поражения легких и печени, дыхательные расстройства. Выявлено, что катамнестические показатели на 1-м году жизни у доношенных детей с ВИЗ отличаются высокой частотой неврологических нарушений, предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям. Показано, что плаценты доношенных детей с ВИЗ характеризуются разнородностью морфологических изменений (инволютивно-дистрофические, воспалительные изменения, расстройства кровообращения, нарушение дифференцировки ворсин), которые не имеют достоверных межгрупповых различий в сравнении с плацентами детей контрольной группы. При этом получены данные о достоверно более высокой частоте выявления компенсаторно-приспособительных изменений в плацентах доношенных детей с ВИЗ в сравнении с контрольной группой, что отражает адаптационную структурную перестройку в хориальной ткани в условиях плацентарной дисфункции инфекционного генеза. В результате проведенного исследования обоснована целесообразность иммуногистохимического исследования плаценты с применением маркера CD15, что повышает точность диагностики ВИЗ у доношенных новорожденных. Показано, что иммуногистохимическое исследование плаценты с определением уровня экспрессии маркера CD15 дополняет стандартные методы диагностики и

позволяет идентифицировать патологическую эндотелиальную незрелость в хориальной ткани, развившуюся в исходе плацентарной дисфункции инфекционного генеза, в группе доношенных новорожденных с клинически низким риском перинатальных осложнений. Показано, что существует корреляция между состоянием при рождении, продолжительностью стационарного лечения у детей с ВИЗ и морфологическими изменениями в плаценте. Разработана и предложена для практического применения математическая модель прогнозирования развития ВИЗ у доношенных новорожденных, направленная на их раннее выявление для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

Методология и методы исследования

При написании диссертационной работы использовалась стандартная общенаучная и специальная методология, включающая формально-логические, конкретно-социологические, общелогические, теоретические и эмпирические методы. Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого обсервационного продольного проспективного когортного исследования. Для оценки особенностей ВИЗ производился анализ медицинской документации, а также использовался комплекс фундаментальных, клинических, инструментальных, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, иммунологических, морфологических, иммуногистохимических, статистических методов. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистическому анализу с применением описательной статистики, включающей параметрические и непараметрические методы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Доношенные дети, матери которых переносили острые респираторные заболевания в период беременности, относятся к группе риска по реализации ВИЗ. Доношенные дети с ВИЗ сопоставимы с контрольной группой по массо-ростовым

показателям и гестационному возрасту при рождении. В неонатальном периоде клинические проявления у доношенных детей с ВИЗ отличаются многообразием с преобладанием частоты воспалительных поражений легких и печени, кардиальной патологии и дыхательных нарушений. Катамнестические показатели у доношенных детей с ВИЗ на 1-м году жизни характеризуются высокой частотой неврологических нарушений, предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

2. Плаценты доношенных детей с ВИЗ характеризуются разнородностью морфологических изменений (инволютивно-дистрофические, воспалительные изменения, расстройства кровообращения, нарушение дифференцировки ворсин), которые не имеют достоверных межгрупповых различий в сравнении с плацентами детей контрольной группы. При этом частота выявления компенсаторно-приспособительных изменений в плацентах доношенных детей с ВИЗ достоверно выше в сравнении с контрольной группой, что отражает адаптационную структурную перестройку в хориальной ткани в условиях плацентарной дисфункции инфекционного генеза.

3. Избыточный уровень экспрессии маркера CD15, выявляемый в плацентах доношенных детей с ВИЗ, является отражением патологической незрелости эндотелия сосудов ворсинок хориона и сопровождается инфекционными поражениями фетоплацентарного комплекса, что является прогностическим критерием ВИЗ.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность и обоснованность полученных результатов обусловлена адекватным формированием групп пациентов и достаточным объемом проведенных исследований, применением высокоинформативных методов с использованием сертифицированного оборудования. Сформулированные автором научные положения, выводы и практические рекомендации логично и закономерно следуют из всесторонней комплексной оценки полученных в ходе исследования результатов, аргументированы адекватной статистической обработкой.

Апробация результатов исследования и внедрение в практику

Материалы исследования доложены на XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020), XII Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021), XXXXIV итоговой научно-практической конференции, посвященной 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), VIII конгрессе Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (Санкт-Петербург, 2022), XXXXV итоговой научно-практической конференции, посвященной 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2023» (Санкт-Петербург, 2023).

Результаты исследований внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПб ГБУЗ «Родильный дом №17» (г. Санкт-Петербург), отделений ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России» (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница» (г. Краснодар).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора в проведении исследования

Автор лично участвовал в организации всех этапов исследования, анализировал медицинскую документацию (истории родов, истории развития новорожденных, истории развития ребенка). Автор лично осуществлял подготовку

плацент к исследованию, их морфологическое и иммуногистохимическое исследование, катamnестическое наблюдение детей в течение 12 месяцев, которое проводилось с участием врача-невролога и педиатра. Автор самостоятельно набирал клинический материал для исследования, обрабатывал, анализировал и представлял полученные данные в виде научных публикаций. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы с написанием литературного обзора, формирование электронной базы данных, проведен статистический анализ, обобщение и интерпретация результатов исследования, написание текста и выводов диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. В библиографическом перечне представлено 176 литературных источников, из них 96 – отечественные и 80 - зарубежные. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 27 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Врожденные инфекционные заболевания в патологии плода и новорожденного

На протяжении продолжительного времени врожденные инфекционные заболевания занимают ведущее место в структуре патологии перинатального периода. По данным различных исследователей частота ВИЗ значительно варьирует (2-37%) [17, 23, 165, 176], что может быть связано с большим количеством нераспознанных случаев, вариабельностью клинического течения и лабораторных показателей, а также отсутствием единых подходов к диагностике, учету и регистрации ВИЗ.

Согласно литературным данным инфекционно-воспалительные заболевания плода и новорожденного обуславливают до 25% случаев перинатальной гибели, при этом анте- и интранатальные потери достигают 46% [6, 41, 46, 57, 89, 105]. В структуре заболеваемости детей раннего возраста инфекции, специфичные для перинатального периода, занимают второе место после анте- и интранатальной гипоксии [33, 39, 70, 97]. Кроме того, ВИЗ нередко обуславливают формирование врожденных пороков развития, становятся причиной хронических заболеваний и инвалидизации детей [103, 116, 126]. Так, согласно литературным данным стойкая дисфункция органов и систем, приведшая к инвалидности, в исходе ВИЗ происходит в 9-21,5% случаев [3, 8, 20, 73, 81].

В настоящее время повсеместное распространение инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорожденного связано с широчайшим спектром патогенов, значительным ростом инфицированности взрослого фертильного населения, способностью возбудителей к длительной персистенции в организме человека.

Плод заражается ВИЗ во внутриутробном и/или интранатальном периоде, при этом передача патогена в организм плода осуществляется от матери. Существует несколько способов вертикальной трансмиссии перинатально значимых инфекций: трансплацентарный (гематогенный), восходящий и

нисходящий (трансовариальный), реализующиеся во внутриутробном периоде; а, кроме того, аппликационный (при контакте с контаминированными тканями) и аспирационный (при заглатывании инфицированных околоплодных вод), реализующиеся в интранатальном периоде [99, 146].

Наиболее часто во внутриутробном периоде происходит заражение патогенами вирусного происхождения (*Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2*, *Cytomegalovirus*, *Enterovirus*, *Rubella virus* и др.) и внутриклеточных возбудителей (*Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*).

При инфицировании во время родов наиболее часто этиологическим фактором ВИЗ являются бактериальные возбудители (*Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella*), а также некоторые вирусные возбудители (*Human Immunodeficiency Virus*, *Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2*) и внутриклеточные паразиты (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*) и др. [137].

В последние годы значительно расширились представления об этиологической структуре ВИЗ. Очевидным является факт, что спектр актуальных для перинатального периода инфекций не ограничивается классическим TORCH-комплексом, а охватывает гораздо более широкий диапазон различных по своей структуре инфекционных агентов. Так, помимо классических возбудителей перинатальных инфекций (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ, герпетическая инфекция) доказана роль в реализации ВИЗ трепонем, энтеровирусов, микоплазм, хламидий, ВИЧ, парентеральных гепатитов, вирусов гриппа, коронавирусов, листерий и целого ряда других патогенов [115, 131, 139, 141].

В условиях текущей пандемии COVID-19 большое внимание исследователей посвящается роли возбудителя SARS-CoV-2 в перинатальной патологии. Показано, что заболевание матери новой коронавирусной инфекцией в период беременности ассоциировано различными осложнениями, включая преэклампсию, преждевременные роды и мертворождение, особенно среди беременных с тяжелым заболеванием COVID-19 [130]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск заражения SARS-CoV-2 у новорожденных не высок. Наиболее часто

новорожденные заражаются после родов, хотя имеются немногочисленные сообщения и о случаях врожденной инфекции [26, 118]. Однако, по мнению ряда исследователей в настоящее время нет убедительных доказательств вертикальной передачи SARS-CoV-2 [162].

Кроме того, все чаще сообщается о роли возбудителей эндемичных заболеваний в перинатальной инфекционной патологии. Так, малярия во время беременности в тропических и субтропических регионах по-прежнему представляет особую медицинскую проблему; она может стать причиной тяжелой анемии матери, самопроизвольного прерывания беременности, мертворождения, преждевременных родов и задержки внутриутробного роста плода [160]. А широко распространенный в странах Африки и Азии вирус Зика во время беременности способен обусловить формирование тяжелых пороков развития, в том числе микроцефалии, атрофии вещества головного мозга, внутричерепных кальцификатов, вентрикуломегалии и т.д. [83, 157].

Аntenатальная контаминация возбудителей не всегда сопровождается развитием ВИЗ, при этом отсутствие реализации инфекционного заболевания у плода и новорожденного связано с активацией естественных барьерных механизмов противоинфекционной защиты. Однако, в условиях ареактивности иммунной системы и длительной персистенции патогена, возможно развитие ВИЗ, сопровождающегося поражением различных органов и систем плода [99].

В зависимости от степени выраженности клинических проявлений ВИЗ может протекать в различных формах: острой (с развернутой клинической симптоматикой), субклинической (с минимальными клиническими проявлениями) и латентной (с отсутствием симптомов заболевания). Степень тяжести ВИЗ весьма вариабельна: от полного отсутствия клинически значимых проявлений до тяжелых форм с вовлечением в воспалительный процесс нескольких органов и систем [143]. Тяжесть течения ВИЗ определяется целым комплексом факторов, среди которых наибольшее значение имеют свойства патогена, гестационный возраст плода, вариант течения инфекционного процесса у матери [4, 51, 141]. При этом установлено, что первичная инфекция у матери в период беременности

ассоциирована с наиболее высоким риском антенатального инфицирования плода и развитием тяжелых форм ВИЗ [4, 86].

В зависимости от периода воздействия инфекционного агента на плод (предимплантационный, эмбриональный, ранний и поздний фетальный) различают инфекционные гамето-, бласто-, эмбрио- и фетопатии. Инфицирование в передимплантационном и эмбриональном периоде обуславливает развитие тяжелых, часто не совместимых с жизнью аномалий, в результате чего могут происходить самопроизвольные прерывания беременности. Инфекционные фетопатии сопровождаются развитием инфекционно-воспалительного процесса с дисциркуляторными расстройствами, некробиотическими изменениями и формированием в поврежденных органах фиброзных и кистозно-атрофических очагов [88]. В результате данных патологических процессов повреждаются различные органы и системы, исходами которых могут быть аномалии развития (гидроцефалия, уретерогидронефроз, кистозно-атрофические изменения в паренхиматозных органах и др.), а также наличие активного воспалительного процесса различной локализации (энцефалит, менингит, васкулит, пневмония, кардит, гепатит, нефрит, спленит и др.) [48, 52, 59, 156].

1.2. Клинические проявления врожденных инфекционных заболеваний

Клиническая симптоматика ВИЗ характеризуется значительной вариабельностью, что существенно затрудняет диагностику данной патологии [49]. ВИЗ зачастую эмитируют клиническую картину других заболеваний и патологических состояний, характерных для перинатального периода (асфиксия, внутричерепная родовая травма, гемолитическая болезнь новорожденного, врожденные ферментопатии и др.) [40, 45]. Кроме того, высока частота сочетания перечисленных патологических состояний.

Вне зависимости от этиологии ВИЗ сходны по клиническим проявлениям, среди которых наиболее часто выявляются: гипербилирубинемия, анемия, тромбоцитопения, внутриутробный дефицит роста и развития плода,

гепатоспленомегалия, синдром дыхательных расстройств, судорожный синдром, недостаточная прибавка веса, аномалии развития и др. [7, 90].

Несмотря на разнородность клинических проявлений, в литературе описаны особенности симптомокомплекса отдельных ВИЗ.

Так, врожденная токсоплазменная инфекция классически характеризуется поражением зрения (хориоретинит, микрофтальмия), слуха (тугоухость), неврологическими нарушениями (задержка нервно-психического развития, судорожный синдром, участки обызвествления в головном мозге, гидроцефалия) [110, 147]. Существует четкий параллелизм между тяжестью поражения плода и гестационным возрастом, в котором произошла антенатальная контаминация. Инфицирование на ранних сроках может стать причиной самопроизвольного прерывания беременности. Инфицирование, состоявшееся в гестационном сроке до 28 недель, обуславливает тяжелое поражение ЦНС и зрения с формированием тетрады Сэбина–Пинкертона, включающей в себя очаговый кальциноз головного мозга, судорожный синдром, хориоретинит и гидроцефалию. При заражении в третьем триместре дети, как правило, рождаются в стадии активного инфекционного процесса, при этом определяются признаки воспалительного поражения различных органов: энцефалит, менингоэнцефалит, пневмония, кардит, гепатит. Кроме того, характерны клинические проявления в виде желтухи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, лихорадки, судорог, экзантемы (макулопапулезная или геморрагическая сыпь) и др. [96, 134, 155]. Однако, важно отметить, что у большинства новорожденных (до 85%) с врожденным токсоплазмозом клиническая симптоматика минимальна или полностью отсутствует [106], и лишь у 19% развивается по крайней мере одно из двух клинических проявлений: у 14% - поражения глаз и у 9% - внутричерепные поражения или и то, и другое одновременно [167].

При антенатальном поражении плода вирусом краснухи характерно развитие классического синдрома с проявлениями триады Грегга - поражение органов зрения (катаракта, глаукома, недоразвитие век, микрофтальм, хориоретинит, ретинопатия, миопия, астигматизм), глухота, пороки развития сердечно-

сосудистой системы (открытый артериальный проток, легочный стеноз, коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов, гипоплазия лёгочных артерий, дефекты межпредсердной и/или межжелудочковой перегородок) [107, 175]. Помимо перечисленных традиционных проявлений, существуют также дополнительные клинические симптомы в виде недоношенности, гепато- и спленомегалии, поражения центральной нервной системы, микроцефалии, пороков развития опорно-двигательного аппарата и мочевой системы [87, 138]. Смертность на 1-м году жизни при данной патологии достигает 13-25% [161, 169, 174].

Наиболее типичными формами неонатальной ВПГ-инфекции, является поражение кожного покрова и слизистых оболочек (45%); поражение ЦНС в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов (30%), а также тяжелая генерализованная инфекция с вовлечением в воспалительный процесс различных органов и систем (25%) [100]. При локализованной форме ВПГ-инфекции определяется экзантема в виде везикулезных элементов на коже, энантема на слизистых оболочках полости рта в виде афтозных очагов, а также поражение глаз в виде хориоретинита, кератоконъюнктивита. Церебральная форма ВПГ-инфекции часто дебютирует отсроченно (вплоть до 2-4 недели внеутробной жизни) и характеризуется преобладанием неврологической симптоматики и явлений инфекционного токсикоза (судорожный синдром, нарушение сознания, срыгивания, лихорадка и т.д). Генерализованная врожденная ВПГ-инфекция протекает с поражением ЦНС, печени, сердца, легких, при этом симптомы заболевания выявляются сразу после рождения ребенка, а клиническая картина может напоминать бактериальный сепсис с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточностью [128, 173].

Синдром врожденной ЦМВИ сопровождается тяжелым течением и высоким уровнем летальности, достигающим 30% [94]. Зачастую дети с манифестными формами заболевания рождаются маловесными, недоношенными. Выявляются обусловленные нейротропностью вируса поражения ЦНС в виде менингоэнцефалитов, микроцефалии, лейкоэнцефаломалии, нарушений мозгового кровообращения, очаговых кальцинатов в веществе головного мозга.

Тяжелые манифестные формы врожденной ЦМВИ сопровождаются желтухой, гепатоспленомегалией, кожно-геморрагическим синдромом (сыпь по типу «черничного пирога»), тромбоцитопенией, коагулопатией, поражением глаз, тугоухостью [109, 111].

Таким образом, в настоящее время ВИЗ по-прежнему являются одной из наиболее распространенных и тяжелых патологий детского возраста, обуславливающих широкий спектр неблагоприятных исходов и ухудшающих качество жизни детей. При этом диагностика ВИЗ значительно затруднена ввиду вариабельности клинического течения, что определяет необходимость своевременного проведения специальных диагностических исследований и этиотропной терапии.

1.3. Методы лабораторной диагностики врожденных инфекционных заболеваний

Диагностика ВИЗ сопряжена со значительными трудностями ввиду разнородности клинических проявлений, что обуславливает необходимость своевременного применения вспомогательных лабораторных методов верификации этиологии врожденных инфекций. Для решения данной задачи необходим комплексный подход, включающий как «прямые» методы непосредственного обнаружения возбудителя ВИЗ, так и «непрямые» методы диагностики, позволяющие выявить специфические антитела к антигенам возбудителей [11].

Методы прямой идентификации инфекционного агента, его нуклеиновых кислот или продуктов жизнедеятельности включают в себя культуральные методы, электронную микроскопию, молекулярно-биологические методы (ПЦР, амплификация ДНК, ДНК-гибридизация).

Косвенные методы лабораторной диагностики позволяют выявить в сыворотке крови или в других биологических субстратах специфические антитела к антигенам возбудителей ВИЗ. Наиболее широко применяемым в практике непрямым методом является иммуноферментный анализ (ИФА), преимуществом

которого является возможность количественного определения антигенов, что позволяет производить оценку клинического течения и эффективности терапии инфекционного заболевания [124, 145].

При проведении и интерпретации серологических исследований для диагностики ВИЗ важно учитывать ряд факторов, способных повлиять на достоверность и информативность полученных результатов:

- диагностический материал для серологического исследования должен быть забран до старта терапии с использованием препаратов крови и её компонентов (эритроцитарная взвесь, тромбоцитарная масса, плазма крови и др.);

- с целью определения происхождения антител (собственные/ материнские) необходимо сопоставлять результаты серологического обследования детей и матерей;

- если у ребенка титр специфических IgG равен или ниже, чем титр антител у матери, то это свидетельствует не о реализации ВИЗ соответствующей этиологии, а о трансплацентарной передаче материнских антител;

- отсутствие специфических IgM в диагностическом материале (в частности при врожденной ВПГ-инфекции) не исключает ВИЗ [11, 22, 24, 76, 172].

С целью уточнения характера инфицирования (первичная инфекция, реинфекция или реактивация инфекционного процесса), а также активности инфекционного процесса используется методика определения авидности IgG антител. Эффективные свойства антител определяются двумя основными понятиями: афинность (аффинитет) и авидность (авидитет). Афинность – степень сродства антигенсвязывающего центра с индивидуальным эпитопом антигена. Авидность — характеристика, отражающая прочность взаимодействия молекулы антитела с соответствующей молекулой антигена.

Острый период инфекционного заболевания сопровождается первичным иммунным ответом с продукцией специфических IgM, на смену которым в более поздние сроки приходят специфические низкоавидные IgG. Далее по мере становления иммунного ответа нарастает авидность специфических IgG,

появляются высокоавидные IgG-антитела, сохраняющиеся в организме длительное время.

Обнаружение в крови специфических IgM возможно при первичной инфекции, а также при реактивации инфекционного процесса. В данном случае с целью уточнения стадии инфекционного заболевания определяют авидность IgG-антител. Если в диагностическом материале в присутствии IgM выявляются низкоавидные IgG, то можно судить о первичной инфекции. При выявлении же IgG с высокой авидностью при наличии IgM, речь идет о реактивации инфекции [5].

Определенную трудность в интерпретации представляет изолированное выявление IgG при серологическом исследовании крови новорожденного. В данном случае с целью уточнения происхождения IgG-антител (материнские или собственные) используется показатель индекса авидности. Выявление в диагностическом материале антител с индексом авидности менее 30-35% свидетельствует о первичной инфекции новорожденного. При показателе авидности равном или более 40% судят о наличии высокоавидных антител, указывающих на ранее перенесенную инфекцию. Кроме того, целесообразно использование метода «парных сывороток» с проведением повторного забора диагностического материала с промежутком в 2-3 недели, сопоставление уровней специфических IgG в паре «мать-ребенок». При этом снижение исходного уровня специфических IgG у новорожденного при повторном исследовании, позволяет судить о материнском происхождении антител [16, 20, 76, 77].

В широкой практике наиболее распространенным методом прямой диагностики ВИЗ является метод ПЦР, характеризующийся высокой информативностью, относительной технической простотой и доступностью. Высокая специфичность метода ПЦР-диагностики обеспечивается отсутствием перекрестных реакций со сходными по структуре инфекционными агентами, а также возможностью определения уникальной последовательности нуклеотидов определенного возбудителя [76, 77]. Чувствительность данного метода определяется возможностью идентификации патогена при наличии небольшого объема диагностического материала и даже при условии повреждения структуры

микроорганизма. Преимуществом метода ПЦР является возможность ранней детекции микроорганизма в диагностическом материале еще до начала формирования иммунного ответа, в том числе в инкубационном периоде и при латентном течении заболевания. В качестве диагностического материала для ПЦР диагностики может быть использован любой биологический субстрат (кровь, мокрота, ликвор, отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта и т. д.) [67]. К недостаткам метода можно отнести вероятность ложноположительных (связанных с загрязнением диагностического материала и реагентов амплификационными субстратами) и ложноотрицательных (связанных с наличием в диагностическом материале веществ, подавляющих амплификацию) ответов. Кроме того, могут возникать трудности при интерпретации полученных результатов: определение ДНК инфекционного агента не всегда свидетельствует о его жизнеспособности, а также не во всех случаях указывает на роль конкретного возбудителя в реализации патологического процесса [54, 172].

В настоящее время разработаны алгоритмы лабораторной диагностики ВИЗ в зависимости от этиологии.

Так, лабораторными критериями врожденного токсоплазмоза является выявление методом ИФА специфических IgM, а также сохранение исходного уровня или убыль специфических IgG менее 40% в первые 1,5 месяца жизни, идентификация возбудителя методом ПЦР в биологических субстратах (кровь, моча, СМЖ), его антигенов (ИГХ метод) и непосредственно токсоплазм (электронная микроскопия) [25, 149, 166].

Постнатальная диагностика врожденной краснухи основана на выявлении специфического IgM методом ИФА, чувствительность и специфичность которого приближаются к 100% у инфицированных новорожденных (в возрасте до 3 месяцев) [168], также врожденная инфекция может быть подтверждена путем выделения вируса краснухи или обнаружения вирусного генома в мазках из носоглотки, моче и слюне с помощью ПЦР [107, 138].

Диагностический комплекс при подозрении на врожденную ЦМВИ включает в себя выявление ДНК цитомегаловируса методом ПЦР в слюне, моче, крови в

первые 3 недели постнатального периода [122]. При серологическом исследовании специфических IgM и IgG к антигенам ЦМВ возможны ложноположительные ответы, IgM в раннем неонатальном периоде не всегда выявляются при врожденной ЦМВ-инфекции, а уровень специфических IgG у новорожденных зачастую высок и связан с трансплацентарной передачей антител [72, 111].

Основа этиологической верификации врожденной ВПГ-инфекции — определение генома вируса методом ПЦР в крови, мазках-отпечатках содержимого элементов экзантемы, ликворе, мазках со слизистых оболочек полости рта, конъюнктивы; обнаружение специфических IgM, а также отсутствие снижения уровня специфических IgG (менее 40%) в первые 6 недель после рождения [11, 136].

1.4. Инфекционно-воспалительные поражения плаценты

По данным различных исследователей частота инфекционно-воспалительных поражений последа может достигать 11,0 - 54,5% [44, 148]. Согласно рекомендациям, предложенным Amsterdam Placenta Workshop Group [154], в зависимости от происхождения воспалительные изменения в плаценте классифицируют на асептические и инфекционные. Последние, в свою очередь, подразделяются на острые и хронические. К острым инфекционно-воспалительным поражениям плаценты относят воспалительную реакцию со стороны материнской поверхности плаценты (париетальный хориоамнионит, париетальный субхориит), а также воспалительные изменения со стороны плодных структур плаценты (виллузит, интервиллузит, васкулиты сосудов ворсин хориона, сосудистый фуникулит). Хронические инфекционно-воспалительные поражения плаценты (хронические продуктивные воспалительные процессы с очагами фиброза в строме ворсин, интервиллезном пространстве, в децидуальной оболочке).

Аntenатальное распространение инфекции в системе «мать-плацента-плод» может осуществляться несколькими путями: восходящим (при распространении инфекции из цервикального канала в париетальные оболочки), гематогенным (при

проникновении инфекционных агентов с кровью матери в плаценту), нисходящим (при распространении инфекции из воспалительных очагов в органах малого таза), интранатальным (инфицирование плода при контакте с контаминированными родовыми путями), и ятрогенным (при инфицировании в процессе оказания медицинской помощи) [44, 150, 152, 163].

Наиболее распространёнными путями внутриутробного инфицирования являются восходящий и гематогенный, а также их сочетание [44, 123, 152].

Согласно литературным данным частота выявления морфологических признаков восходящего инфицирования в последе достигает 36,1% при доношенной беременности и 100% при преждевременных родах [30, 44, 53, 78]. Восходящий путь инфицирования наиболее характерен для инфекционных агентов бактериальной природы (*Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus* и др.), а также для некоторых вирусов (*HSV*, *CMV*) и грибов рода *Candida* [93, 108, 123].

При морфологическом исследовании последа о восходящем инфицировании судят при наличии острого воспалительного поражения париетальных оболочек (мембранозная стадия), плацентарной ткани (плацентарная стадия) и пупочного канатика (пуповинная стадия) [19]. Кроме того, инфицируются околоплодные воды, возможно скопление воспалительного экссудата в полости амниона. В результате распространения инфекции из париетальных оболочек в структуры последа, возможно возникновение тромбоза сосудов ворсин хориона и пуповины с развитием острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения и антенатальной гипоксией плода [92]. При восходящем бактериальном инфицировании типичными являются инфекционно-воспалительные поражения легких и ЖКТ плода в виде пневмоний и энтероколитов, возникающих на фоне аспирации инфицированной амниальной жидкости [18].

Гематогенное инфицирование реализуется путем распространения инфекции с материнской кровью в сосудистое русло плаценты и плода. Частота гематогенного инфицирования при нормальных родах достигает 9,5%, а при антенатальной гибели 14,9 - 37,5% [31, 34]. Гематогенный путь инфицирования

характерен для агентов вирусной природы (*HSV*, *CMV*, *Enterovirus*, *Rubella virus*, *HIV*, *Human parvovirus B19*, *Herpes virus 4*), внутриклеточных возбудителей (*Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*), некоторых бактерий (*Listeria*) [93, 102].

Морфологически гематогенное инфицирование в последе характеризуется воспалительным поражением сосудистого русла и стромы ворсинок хориона и базальной пластинки [18]. Тяжелые случаи гематогенного инфицирования в последе могут сопровождаться развитием облитерационной ангиопатии сосудов створчатых ворсин и распространенными склеро-дегенеративными изменениями в ворсинчатом дереве, что может стать причиной неэффективности кровообращения в системе «мать-плацента-плод», развития хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки внутриутробного развития плода [18, 36, 43].

В настоящее время имеются многочисленные данные об особенностях морфологии плаценты при антенатальном поражении теми или иными инфекционными агентами.

Так, при поражении токсоплазменной инфекцией макроскопически плаценты характеризуются увеличением размеров и массы, неравномерной выраженностью котиледонов [18, 92]. Гистологически имеет место незрелый тип строения ворсинчатого хориона, пролиферация сосудов терминальных ворсин, очаги ангиоматоза, полнокровие сосудистого русла. Характерно наличие воспалительных изменений в виде базального децидуита, виллузита, фуникулита, при этом нередко в составе воспалительного инфильтрата выявляются гигантские многоядерные клетки, а в строме ворсин хориона формируются очаговые некрозы [32, 120]. Патогномоничным гистологическим признаком токсоплазменной инфекции является наличие свободнолежащих псевдокист в строме пуповины [18, 75].

При поражении вирусом краснухи в первой половине беременности плацента уменьшена в размерах, микроскопически в плацентарной ткани определяются конгломераты, представленные группами замурованных в фибрин ворсин хориона

[92, 114]. При инфицировании в более поздние сроки характерно наличие множественных фокусов некротизирующего виллузита, фибринозно-десквамативного интервиллузита, васкулитов сосудов стволых и промежуточных ворсин, продуктивные виллузиты с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и гемосидерозом стромы ворсин, пери- и интраваскулярные лимфоидные инфильтраты, признаки хронического продуктивного воспаления в строме пупочного канатика и плодных оболочках. Типичным является поражение эндотелия и трофобласта, где могут обнаруживаться эозинофильные включения [18].

ЦМВ-ассоциированное поражение плаценты, в первую очередь, сопровождается нарушением дифференцировки и васкуляризации ворсин хориона. При этом преобладают варианты диссоциированного созревания ворсинчатого хориона с наличием в структуре участков зрелой плацентарной ткани, чередующихся с фокусами ворсин, характерных для более ранних сроков гестации [58]. Характерна гиперваскуляризация и полнокровие терминальных ворсин. Возможна гигантоклеточная трансформация децидуальных, трофобластических и эндотелиальных клеток, при которой они приобретают сходство с совиным глазом и внешне определяются как крупные клетки с массивным округлым ядром и узким ободком светлой цитоплазмы. Выявляются воспалительные изменения в виде виллузита, интервиллузита с очагами десквамации и некроза покровного эпителия, межворсинчатыми включениями фибрина примесью лимфоцитов [43, 109, 173]. Отмечается фибробластическая стромальная реакция в виде очагового или распространенного склероза, гиалиноза, обызвествления, гемосидероза; васкулиты сосудов ворсинок хориона и пуповины с пролиферацией эндотелия, облитерацией просветов и периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами. В базальной пластинке выявляются очаговые некротические поражения, склеро-дегенеративные изменения и воспалительные инфильтраты [95, 111, 122].

При гистологическом исследовании плацент с герпетическим плацентитом на первое место выдвигаются структурные нарушения, сопровождающиеся задержкой созревания ворсин хориона и свидетельствующие о наличии

хронической фетоплацентарной недостаточности [58]. Возможны различные варианты аномалий строения плаценты: диссоциированное созревание, эмбриональный тип строения, хаотичные склерозированные ворсины. В плаценте часто определяются афункциональные зоны, представленные тесно расположенными, замурованными в фибрин ворсинами, лишенными сосудов [43]. Клетки цитотрофобласта, децидуа, эндотелиоциты, покровный эпителий ворсин могут подвергаться гигантоклеточному метаморфозу. Типичным является обнаружение в децидуальной зоне участков некроза с перифокальными скоплениями по типу «ядерной пыли» [18, 44].

При парвовирусном поражении плацента гиперплазирована, на разрезе плацентарная ткань рыхлая, малокровная, отечная. Микроскопически определяется отставание созревания ворсин хориона от гестационного срока. В межворсинчатом пространстве скопления фибриноида. Строма ворсин отечна, с лимфо-гистиоцитарной воспалительной инфильтрацией, участками фибриноидной дегенерации [43]. В просветах сосудов ворсин и базальной пластинки визуализируются очаги гемопоэза; при этом ядра предшественников эритроцитов содержат мелкие вирусные фрагменты, определяющиеся в виде специфических эозинофильных фрагментов по типу «измельченного стекла» [43, 92].

При хламидиозе поражение последа характеризуется высокой частотой циркуляторных расстройств, дистрофически-дегенеративными изменениями, нарушением дифференцировки ворсин с формированием острой и хронической плацентарной недостаточности [56]. Характерно воспалительное поражение париетальных оболочек с типичной трансформацией ядер трофобластических и децидуальных клеток (кариомегалия, кариорексис, каприопикноз). Патогномоничным для хламидиоза считается наличие включений Гальбершtedтера-Провачека (внутриклеточных хламидийных скоплений) и вакуолизации цитоплазмы в децидуоцитах, эндотелиоцитах, амниальных и трофобластических клетках [62, 92].

При внутриутробном сифилисе плацента в большинстве наблюдений внешне не изменена, при этом микроскопически нередко имеет место нарушение

созревания ворсин по типу диссоциированного строения или вариант хаотичных склерозированных ворсин. Типичными являются гиперплазия, фиброз, повышенная клеточность стромы ворсин; пролиферация капилляров терминальных ворсин с формированием очагов ангиоматоза, очаговые острые виллузиты [129]. Кроме того, патогномонично обнаружение в строме пупочного канатика линейных полос, образующихся в исходе воспалительно-некротических процессов в периваскулярной зоне. Микроскопическая детекция трепаном в плацентарной ткани осуществляется путем импрегнации серебром [44, 92].

Микоплазменные плацентиты сопровождаются выраженными дистрофическими, инволютивными изменениями, острыми циркуляторными нарушениями в хориальной ткани. Выявляются воспалительные изменения в строме ворсин различного калибра [92]. Определяется пролиферация эндотелия, при этом происходит утолщение стенок и сужение просветов сосудов с последующими расстройствами кровообращения в виде кровоизлияний в строму ворсин, базальную пластину, интервиллезное пространство. Могут обнаруживаться специфические изменения со стороны децидуоцитов и клеток трофобласта – вакуолизация цитоплазмы, пикноз и некроз клеточного ядра [55].

В последние годы опубликовано немало работ, посвященных морфологической характеристике плацент при новой коронавирусной инфекции. В литературе имеются данные о коронавирусных поражениях последа, варьирующих от полного отсутствия морфологических изменений до клинически весьма значимых находок (виллузиты, хориоамниониты, межворсинчатый тромбоз, плацентарные васкулопатии). Наиболее часто сообщается о материнской и плодной мальперфузии, децидуальной васкулопатии, ретрохориальном и межворсинчатом тромбозе, компенсаторно-приспособительных реакциях в ответ на дефицит кровообращения [26, 118, 130, 162]. При этом воспалительные изменения в последе не являются облигатным маркером поражения плаценты вирусом SARS-CoV-2, и по данным различных исследователей выявляются лишь в 10-37% случаев [61, 68].

1.5. Основные методы исследования плаценты

Выявляемые при исследовании плаценты морфологические изменения нередко представлены сложным комплексом структурных, циркуляторных, компенсаторных, воспалительных, дистрофических процессов, что затрудняет анализ многообразных факторов, обуславливающих патологию плаценты. При этом, несмотря на наличие многочисленных данных о «специфичности» морфологических изменений в последе при ряде инфекций, на практике они не всегда очевидны и однозначно интерпретируемы. Так, например, выявление в плацентарной ткани воспалительной инфильтрации зачастую не позволяет однозначно судить об инфекционной природе обнаруженного процесса, так как очаговые лейкоцитарные инфильтраты асептического происхождения могут появляться в последе при затяжных родах, длительном безводном периоде, при контакте с химическими веществами, обладающими раздражающими свойствами (меконий, амниотическая жидкость с измененным pH) [36].

В то же время наибольшую трудность представляет анализ комплекса неспецифических гистологических изменений в плаценте в виде фиброза, отека, циркуляторных нарушений, дистрофически-инволютивных процессов и ряда других, которые могут выявляться как вследствие естественных процессов инволюции, так и при инфекционном поражении последа. Кроме того, отставание созревания ворсин от гестационного срока, аномалии строения villous tree, нарушения васкуляризации и ангиогенеза характерны для плацентарной недостаточности как инфекционного, так и неинфекционного генеза (гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, HELLP-синдром и т.д.). Также важно отметить, что антенатальное воздействие инфекционного агента на систему «мать-плацента-плод» не всегда сопровождается инфекционно-воспалительными изменениями в плаценте. В литературе представлены данные о том, что при антенатальном воздействии вирусных агентов в морфологической картине преобладают признаки плацентарной дисфункции с нарушением созревания и дифференцировки ворсин

хориона, при этом инфекционно-воспалительные изменения в плаценте выявляются лишь в отдельных случаях [58].

Таким образом, посредством применения метода световой микроскопии не всегда удастся достоверно установить природу выявляемых в последе изменений. В данном случае необходимо применение дополнительных диагностических методик для уточнения характера и происхождения патологических процессов в последе.

С целью идентификации инфекционного агента в плаценте применяется иммунофлюоресцентный метод (ИФЛ) исследования мазков-соскобов плацентарной ткани. Целесообразность применения данного метода по мнению ряда исследователей определяется высокой информативностью и диагностической значимостью, оперативностью выполнения, относительно невысокой стоимостью при высоких показателях чувствительности и специфичности (70-75 и 90% соответственно), возможностью применения в трудных диагностических случаях, когда морфологическое исследование мало информативно (аутолиз, инфарктирование тканей) [82].

Однако, метод ИФЛ обладает и целым рядом существенных недостатков. Так, в литературе имеются сообщения о высокой частоте ложнопозитивных заключений, не соответствующих результатам более точных иммуногистохимических (ИГХ) исследований. При этом наличие ложноположительных ответов при ИФЛ обусловлено неспецифическим окрашиванием фрагментов тканей и клеточных структур. А ложноотрицательные результаты могут быть связаны с недостаточным количеством возбудителя в диагностическом материале и быстрым исчезновением специфического свечения [15].

В последние годы все большую значимость в диагностике инфекционной патологии фетоплацентарного комплекса приобретает иммуногистохимическое исследование [12]. ИГХ исследование последа дает возможность выявить иммуноокрашивание антигенов возбудителей не только в пораженных тканях, но и в лимфоцитах материнской крови, расположенных в интервиллезной зоне, и в

лимфоцитах крови плода, расположенных в сосудистом русле ворсин хориона [15]. Кроме того, диагностический материал для ИГХ, в отличие от ИФЛ (при котором быстро исчезает специфическое свечение), пригоден для длительного хранения и не теряет со временем информативности [28].

Однако, метод ИГХ имеет ряд ограничений ввиду своей узкой специфичности, предусматривающей детекцию лишь одного инфекционного агента. Данное обстоятельство обуславливает необходимость применения метода ИГХ в комплексе с другими диагностическими методиками, а также охват широкого спектра возбудителей перинатальных инфекций при выполнении диагностических тестов. Для выполнения ИГХ-исследований могут быть использованы как поли-, так и моноклональные антитела. При этом применение поликлональных антител, представляющих собой антисыворотки иммунизированных животных, в которых могут содержаться посторонние иммуноглобулины, зачастую сопровождается неспецифическими перекрестными реакциями с фоновым окрашиванием, с чем связано ограничение в их применении. Применение моноклональных наборов антител является более информативным ввиду их высокой специфичности в отношении определенного возбудителя, отсутствия феномена перекрестной реактивности и фонового окрашивания [15]. Однако, ИГХ-исследование с использованием моноклональных антител также не лишено недостатков, к которым можно отнести значительную трудоемкость и высокую стоимость.

Перечисленными недостатками обладают методы исследования остаточной пуповинной крови путем иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакция (ПЦР). Кроме того, узкая диагностическая направленность ПЦР- и ИФА-тестов не позволяет охватить весь спектр актуальных для перинатального периода инфекций, а отсутствие детекции возбудителя на основании ПЦР-теста и/или отсутствие специфических антител не означает отсутствие инфекции, а в ряде ситуаций определяет необходимость повторного диагностического исследования. В то же время, указанные методы имеют и ряд преимуществ: оперативность выполнения, неинвазивность, доступность, относительно высокая

чувствительность и специфичность, во многом определяющиеся типом выявляемого возбудителя и качеством лабораторного оснащения [74].

В качестве вспомогательного метода выявления инфекционно-воспалительных изменений в системе «плацента-плод» применяется общеклиническое и биохимическое исследование остаточной пуповинной крови, плюсами которого являются неинвазивность, быстрота и техническая доступность выполнения, возможность массового проведения. При этом выявляемые при помощи данного исследования показатели не специфичны и дают представление лишь о наличии и выраженности воспалительного процесса, без этиологического уточнения и указания на локализацию воспалительного очага [29].

1.6. Иммуногистохимическое исследование плаценты

В последние годы в широкой практической деятельности при проведении клинических и научных исследований активно применяются иммуногистохимические методы, позволяющие определить наличие и локализацию различных тканевых и клеточных антигенов в плацентарной ткани. В целях диагностики и уточнения механизмов инфекционного поражения последа исследователи изучают иммуноэкспрессию широкого спектра тканевых и клеточных маркеров: CD3, CD4, CD8, CD34, CD68, IFN α 2, p53, ACE2, Mcl-1, VEGF, bFGF, PlGF, Tsp-1 и др.

Благодаря исследованию, в ходе которого была проанализирована иммуноэкспрессия маркеров CD4, CD8, CD45 и CD163 в плацентах при антенатальной гибели плода, было показано, что при гистологических виллузитах неясной этиологии инфекционно-воспалительный процесс затрагивает не только ворсины хориона, а распространяется интрамурально на всю толщу плаценты [117].

В исследовании Колобова А.В. и соавт. (2008) представлены данные о характере экспрессии VEGF (англ. Vascular endothelial growth factor – маркер стимуляции васкулогенеза) и bFGF (англ. Basic fibroblast growth factor - маркер

стимуляции роста фибробластов) в плацентах при герпесвирусной инфекции и при плацентарной дисфункции [42].

Продемонстрированы особенности иммуноэкспрессии маркеров макрофагов (CD14 и CD68) при воспалительном поражении амниальных оболочек. В ходе исследования установлено, что как при остром, так и при хроническом париетальном хориоамнионите имеет место позитивное иммуноокрашивание амниальных, децидуальных и трофобластических клеток в отличие от плацент, где отсутствуют воспалительные изменения в плодных оболочках [101].

Имеются сведения, указывающие на зависимость продукции CD68 (+) клеток (экспрессия на поверхности моноцитов и макрофагов) в плацентарной ткани с инфекционно-воспалительными изменениями от гестационного возраста [170].

В ходе изучения патологии плаценты при поражении вирусом SARS-CoV-2 исследовалась экспрессия различных тканевых и клеточных маркеров. Показано, что экспрессия ACE2 (Ангиотензинпревращающий фермент 2 – рецептор внедрения в клетку некоторых коронавирусов) в большей степени представлена в поверхностном слое синцитиотрофобласта ворсин хориона, что указывает на возможность трансплацентарной передачи новой коронавирусной инфекции. Подтверждено отсутствие маркера TMPRSS2 (англ. Transmembrane protease, serine 2 - рецептор мембраны хозяина для проникновения вируса SARS-CoV-2) на поверхности синцитиальных клеток, что свидетельствует о низкой вероятности проникновения вируса SARS-CoV-2 через покровный трофобласт ворсин хориона при доношенной беременности, однако не позволяет исключить вирусную инвазию при беременности более раннего срока [112].

Среди научных публикаций имеется ряд работ, посвященных исследованию эндотелиальной экспрессии маркера CD15 (маркер дисфункции эндотелия) в плацентах. Так, было показано иммуноокрашивание CD15 (+) эндотелиальных клеток в плацентах с морфологическими признаками хронической гипоксии, а также при отставании внутриутробного роста плода от гестационной нормы [153].

На основе иммуногистохимического исследования плацентарной ткани с применением маркера CD15 был разработан способ диагностики скрытых и

манифестных форм фетоплацентарной недостаточности. При этом продемонстрировано, что позитивное CD15-иммуноокрашивание имеет место в очагах патологической незрелости эндотелия сосудов [158, 159].

Сделан вывод о том, что экспрессия CD15 в эндотелии микрососудов периферических ворсин и эндотелии респираторно активных капилляров терминальных ворсин плацент при доношенной беременности служит свидетельством патологической незрелости плаценты и плацентарной дисфункции с риском гипоксии плода [158, 159].

Имеются данные о наличии эндотелиальной экспрессии CD15 в плацентах с инфекционным поражением, а также о различиях в интенсивности CD15-иммуноокрашивания клеток эндотелия в плацентах при поражении *CMV*, *Treponema pallidum* и при виллите неясной этиологии [127].

Таким образом, иммуногистохимическое исследование является ценным методом диагностики, позволяющим выявить латентные изменения, определить локализацию поражения и в целом расширить представления о механизмах инфекционного поражения плаценты.

1.7. Методы прогнозирования развития врожденных инфекционных заболеваний

Прогнозирование риска ВИЗ на сегодняшний день является одной из приоритетных задач научных исследований в области педиатрии. Силами отечественных и зарубежных исследователей накоплен большой объем теоретических знаний и практических методик оценки риска реализации ВИЗ с учетом клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных, морфологических данных.

В одной из работ [14] представлена методика прогнозирования врожденных инфекций путем количественной оценки в мазках со слизистой оболочки IgM и IgG к вирусу краснухи, ЦМВ, парвовирусу В19, токсоплазмам, ВПГ и показателя авидности специфических IgG к указанным инфекционным агентам. Кроме того, в рамках данной диагностической методики в той же пробе дополнительно

определяется уровень неспецифического IgA иммунофлюоресцентным методом к антигенам ЦМВ, хламидий, микоплазм, и ПЦР с целью обнаружения генетического материала данных микроорганизмов.

Известен способ прогнозирования врожденных вирусных инфекций по результатам исследования плаценты [1]. Данный способ осуществляется путем морфологического исследования плаценты, выявления антигенов вирусных агентов, специфических иммунных комплексов с антигенами и специфических низкоавидных антител IgG3, IgG1-2, а также проведения реакции мРСК с целью обнаружения специфических IgM и IgG в паре «мать-ребенок», при этом в качестве диагностического материала используется ретроплацентарная кровь, кровь матери и новорожденного.

В одном из научных трудов изложен способ прогнозирования врожденной инфекции на основании анализа морфометрических показателей дистального звена ворсин хориона в плаценте [50]. Показано, что реактивация герпесвирусной инфекции у матери в период беременности приводит к трансформации сосудов в дистальном звене ворсинчатого хориона плаценты, при этом снижается количество капилляров в ворсинах хориона, и они значительно удалены от покровного трофобласта, что становится причиной дефицита плацентарного кровотока и обуславливает гипоксию плода, а также сопровождается уменьшением количества сосудов в строме ворсин хориона, увеличением расстояния между капилляром и синцитиотрофобластом.

Показано, что существует возможность прогнозирования риска развития внутриутробной инфекции у новорожденного при помощи определения среднего числа капилляров и среднего расстояния от капилляров до синцитиотрофобласта в терминальных ворсинах плаценты, полученной от доношенных и недоношенных беременностей [65]. Новорожденного относят к группе риска развития внутриутробной инфекции при среднем числе капилляров в 5 полях зрения в терминальных ворсинах каждой из плацент 5,28–5,42 и расстоянии от капилляров до синцитиотрофобласта 1,47–1,77 мкм в плаценте от доношенной беременности и при среднем числе капилляров в терминальных ворсинах 3,78– 4,16 мкм и

расстоянии от капилляров до синцитиотрофобласта 2,0 – 2,40 мкм в плаценте от недоношенной беременности, завершенной в 30-36 недель гестации.

Таким образом, несмотря на большое количество и высокую прогностическую способность существующих в настоящее время методик прогнозирования ВИЗ, большинство из них не обеспечивают точного и своевременного прогнозирования, а также сопряжены с технической сложностью, многоэтапностью выполнения и требуют значительных материальных затрат. Данное обстоятельство обуславливает необходимость поиска новых высокоточных и доступных моделей прогнозирования ВИЗ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Клиническая часть исследования проводилась в период 2017-2019 гг. Наблюдение за детьми проводилось на базе отделения патологии новорожденных ЛОГБУЗ "Детская клиническая больница" (главный врач д.м.н. Окунев А.Ю.), в консультативно-диагностическом центре ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России» (главный врач Самойлова И.Г.), многопрофильном медицинском центре ООО «Стомамедсервис» (главный врач Асатрян А.Г.), педиатрическом отделении ГБУЗ ЛО «Гатчинская клиническая межрайонная больница» (главный врач Осадчий Р.Г., и.о. заведующего отделением Иванцов В.Г.), СПб ГБУЗ «Детская городская больница №22» (главный врач к.м.н. Каменева О.А.). Патологоанатомическое исследование плацент осуществлялось в отделении детской и репродуктивной патологии ГКУЗ ЛО «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (и.о. начальника к.м.н. Андреев А.А.). Иммуногистохимическое исследование плацент выполнялось в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (директор к.м.н. Воробьев С.Л.).

Дизайн исследования - сравнительное наблюдательное продольное когортное.

В исследование были включены 60 пар мать-ребенок при доношенном сроке беременности (37 недель гестации и более).

Критерии исключения из исследования:

- недоношенные новорожденные (гестационный возраст менее 37 недель);
- многоплодная беременность;
- гестационный сахарный диабет в период беременности;
- ВИЧ-инфекция и парентеральные вирусные гепатиты (В, С и др.) у матери.

Критерии врожденной ЦМВИ:

- наличие картины врожденной ЦМВИ (гепатит, менингоэнцефалит и т.д.) в сочетании с обнаружением специфических IgM и/или положительным результатом ПЦР в моче, крови, слюне, полученным в первые 3 недели жизни ребенка.

Критерии врожденной герпетической инфекции:

- клиническая картина (менингит, энцефалит, ВЖК, экзантема и т.д.) в сочетании с обнаружением специфических IgM и/или положительным результатом ПЦР в ликворе, мазках-отпечатках с элементов сыпи и/или в сыворотке крови.

Критерии микоплазменной инфекции:

- клиническая картина (пневмония, менингит и т.д.) в сочетании с обнаружением специфических IgM и/или положительным результатом ПЦР крови.

Критерии хламидийной инфекции:

- клиническая картина (пневмония, конъюнктивит и т.д.) в сочетании с обнаружением специфических IgM и/или положительным результатом ПЦР крови.

Критерии сочетанного ВИЗ:

- клиническая картина (пневмония, гепатит, менингит, энцефалит и т.д.) в сочетании с положительным результатом ПЦР в различных биологических субстратах и/или обнаружением специфических IgM для 2х и более инфекций, актуальных для перинатального периода.

Таким образом, под наблюдением находились 40 доношенных новорожденных с диагнозом ВИЗ в качестве основного или сопутствующего, получавших стационарное лечение в отделении патологии новорожденных. Контрольную группу составили 20 доношенных условно здоровых детей, не имеющих клинико-лабораторных признаков ВИЗ, наблюдаемых амбулаторно до 1 года. На основании изложенных критериев наблюдаемые дети были разделены на 2 клинические группы:

I группа – дети с ВИЗ (основная группа);

II группа – дети без ВИЗ (контрольная группа).

Наблюдаемые дети основной группы преимущественно переносили сочетанные ВИЗ 24 (60%), моноинфекция имела место у 16 (40%) детей. Этиология ВИЗ у детей основной группы представлена на рисунке 2.1.

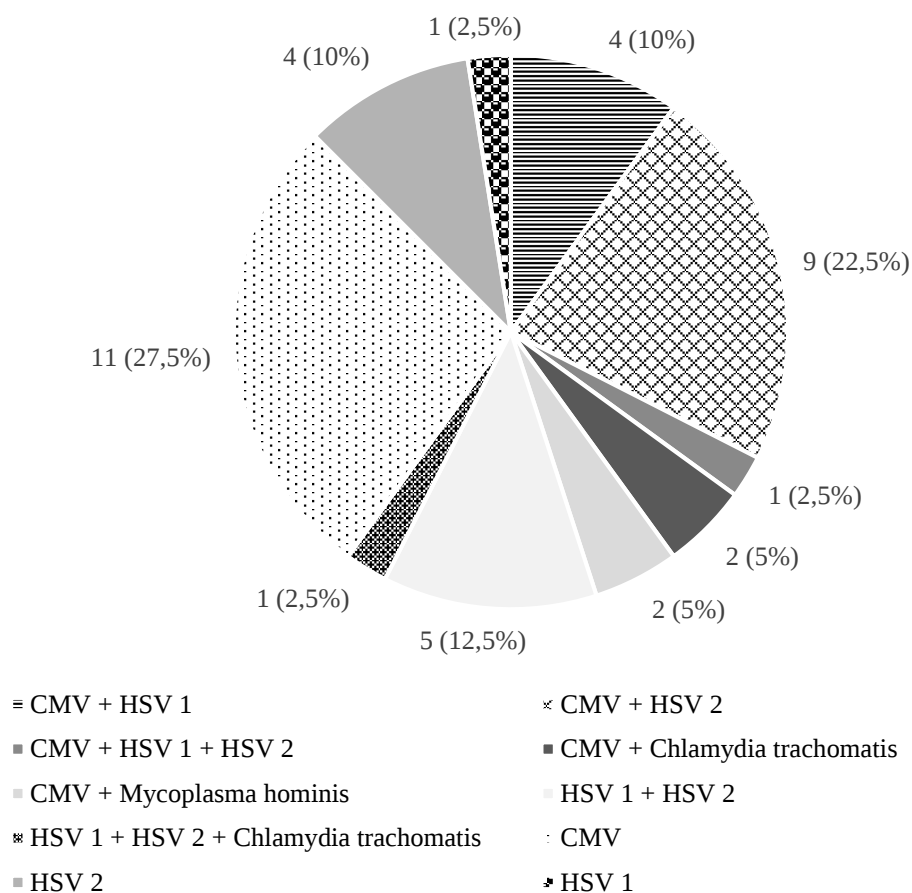


Рисунок 2.1. Этиология ВИЗ у детей основной клинической группы.

В рамках исследования производился анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей, осуществлялось клиническое наблюдение за детьми с ВИЗ, выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент детей обеих клинических групп, проводилось катamnестическое наблюдение на 1-м году жизни. Объем выполненных исследований у пациентов клинических групп представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 Объем проведенных исследований у пациентов клинических групп

Наименование исследования	n	
	I группа	II группа
Клиническое наблюдение	40	20
Клинический и биохимический анализ крови	40	
ПЦР-исследование (кровь, моча, слюна) на выявление ДНК <i>HSV 1</i> , <i>HSV 2</i> , <i>CMV</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	40	
ИФА крови (IgM, IgG к <i>HSV 1</i> , <i>HSV 2</i> , <i>CMV</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>)	40	
Морфологические исследование плаценты	40	20
Иммуногистохимическое исследование плаценты	40	20
Катамнестическое наблюдение за детьми на 1-м году жизни	37	20

2.2. Клиническое наблюдение

Клиническое обследование детей проводилось по стандартной методике. Сбор анамнеза осуществлялся при опросе родителей/законных представителей ребенка, а также на основе сведений из медицинской документации (истории развития новорожденного (форма N 097/y)). Анализировались данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, особенности течения беременности и родов матерей обследованных детей. У всех детей оценивалось течение ante-, intra- и неонатального периодов. Для оценки заболеваемости, фоновых состояний, антропометрических показателей, неврологического статуса анализировались сведения, имеющиеся в амбулаторных картах (историях развития ребенка (форма N 112/y)).

2.3. Методы клинической лабораторной диагностики

Лабораторное исследование капиллярной и венозной крови, мочи, ликвора и других биологических субстратов (по показаниям) производилось по стандартной методике. К обязательным исследованиям у детей с ВИЗ относились: клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с исследованием уровней общего белка, билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, глюкозы, мочевины, креатинина. Интерпретация результатов клинических лабораторных исследований

осуществлялась путем сопоставления с референсными значениями анализаторов, с учетом возраста ребенка. Производилась оценка основных гематологических и биохимических показателей на 1 сутки жизни ребенка.

2.4. Этиологическая верификация врожденных инфекционных заболеваний

Все дети обследованы на ВИЗ с помощью иммуноферментного анализа крови (ИФА) (IgM, IgG к *HSV 1*, *HSV 2*, *CMV*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma gondii*) с использованием сертифицированного набора реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ДНК *HSV 1*, *HSV 2*, *CMV*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma gondii*) с использованием наборов реагентов АмплиСенс® *Toxoplasma gondii*-FL, АмплиСенс® *HSV I, II*-FL, АмплиСенс® *CMV*-скрин/монитор-FL, АмплиСенс® *Chlamydia trachomatis*-FL, АмплиСенс® *Mycoplasma hominis*-FL (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции производителя.

2.5. Инструментальные методы исследования

В перечень инструментальных методов исследования входили: ультразвуковое исследование внутренних органов, почек, сердца, головного мозга; рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и других областей. Выполнение инструментальных исследований осуществлялось по показаниям, при подозрении на наличие очаговых и инфильтративных изменений, врожденных пороков развития, костно-травматических изменений, кишечной непроходимости и т.д.,

2.6. Гистоморфологическое исследование плацент

Забор плацент осуществлялся сразу после родов. Плаценты доставлялись в патологоанатомическое отделение в нефиксированном виде. На первом этапе выполнялось макроскопическое исследование последов. Производилось отдельное взвешивание и измерение пуповины и плацентарного диска, подсчет

плацентарно-плодового коэффициента. Материал фиксировался в 4% забуференном формалине.

Производилась вырезка и маркировка материала. В парафиновый блок помещались 2 свертка из париетальных оболочек (периферическая зона и зона прикрепления оболочек к плацентарному диску), 2 фрагмента плацентарной ткани (материнская и плодовая часть) и 2 горизонтальных среза пупочного канатика, взятых из плодового и плацентарного сегмента. Далее производилась обработка химическими реактивами (изопропиловый спирт, ксилол), материал распределялся в гистологические кассеты, производилась заливка парафином. После нарезки готовые парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм подвергались окраске гематоксилином и эозином.

Макро- и микроскопическое исследование плаценты проводилось в соответствии с общепринятой методикой [171]. При гистологическом исследовании оценивалась степень дифференцировки и васкуляризации ворсин хориона, наличие компенсаторных, инволютивных, циркуляторных, воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменений.

2.7. Иммуногистохимическое исследование плаценты

Для иммуногистохимического исследования из парафиновых блоков производились гистологические срезы толщиной 3-5 мкм. Затем полученные срезы подвергались депарафинизации, дегидратации и промывке. Далее проводилось иммуноокрашивание при помощи автостейнера. При проведении исследования использованы моноклональные антитела к CD15.

Интенсивность иммуногистохимической реакции в сосудистом русле ворсин хориона оценивалась в 10 полях зрения при высоком увеличении микроскопа (x200) по балльной шкале от 0 до 3 (рис. 2.2): отсутствие реакции – 0 баллов, слабая реакция - 1 балл, умеренная реакция - 2 балла, выраженная реакция – 3 балла. Кроме того, в каждом поле зрения определялась распространенность окрашивания. Подсчет коэффициента экспрессии производился по формуле:

$$K = \frac{\sum(B \times \Pi)}{100},$$

где Б – интенсивность иммуноокрашивания в баллах (от 0 до 3) в каждом из 10 полей зрения, П – распространенность окрашивания в % для каждого значения Б в каждом из 10 полей зрения.

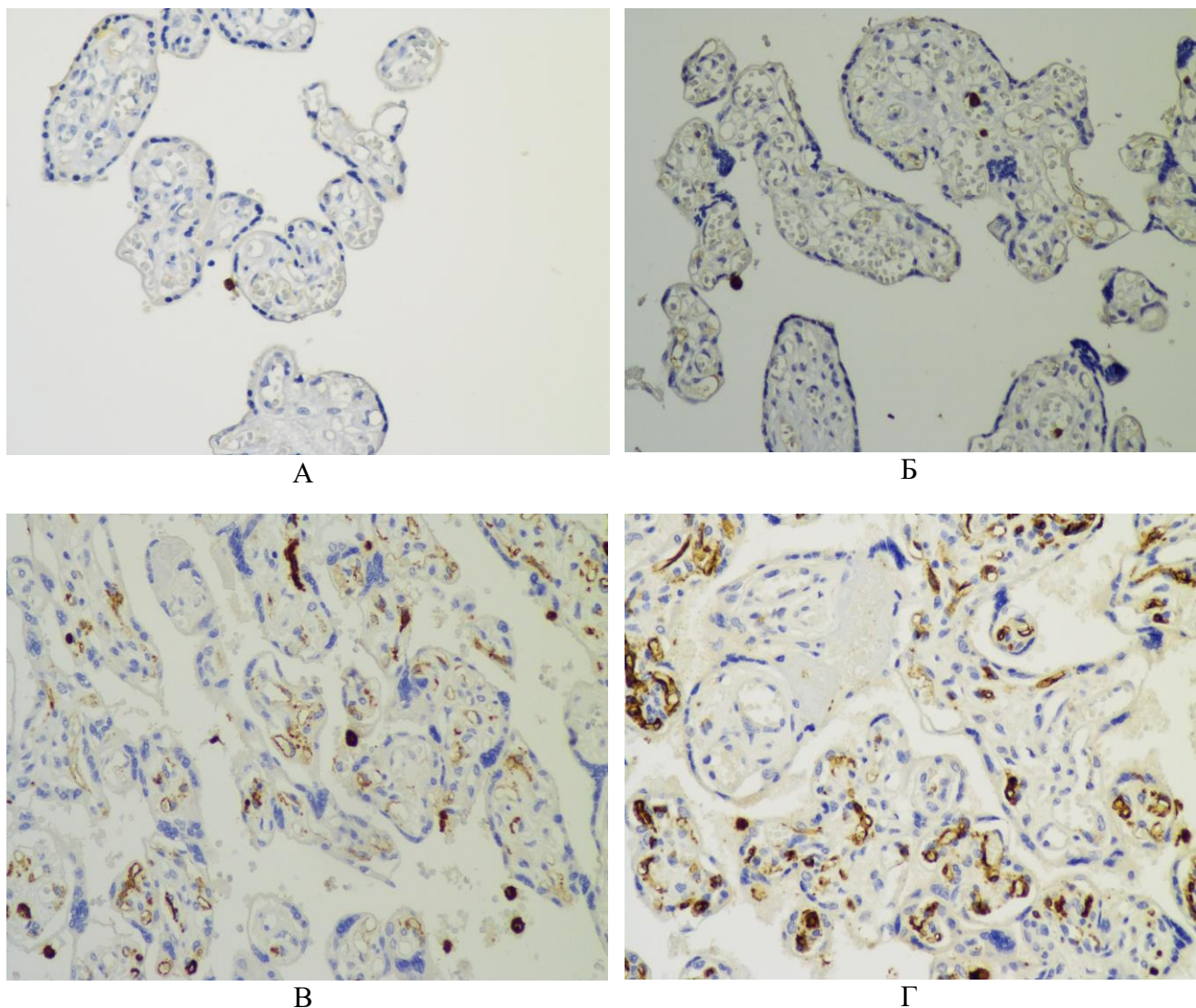


Рисунок 2.2. Экспрессия маркера CD15 в эндотелии сосудов хориальных ворсин: А – отсутствие окрашивания (0 баллов), Б – минимальное окрашивание (1 балл), В – окрашивание средней интенсивности (2 балла), Г – выраженное окрашивание (3 балла), ув. X200.

2.8. Статистическая обработка полученных данных

Накопление, хранение и обработка данных производились при помощи персонального компьютера и программы Excel 16.0 (Microsoft Office 2016).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью стандартного пакета программ IBM SPSS Statistica 20.0.

Оценка качественных показателей производилась путем вычисления относительной распространенности признака в процентах. Для оценки количественных показателей вычислялось среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (SD). При сопоставлении количественных показателей использовался критерий Стьюдента (t -критерий). При сопоставлении двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения, применялся критерий χ^2 -Пирсона. Оценка достоверности отличий между сравниваемыми группами производилась с учетом величины p , при этом результат трактовался как статистически значимый при показателе $p < 0,05$ и как статистически не значимый при $p \geq 0,05$. Для определения степени взаимосвязи между количественными показателями рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона (r). При оценке силы корреляции использовали классификационную таблицу Чеддока. Для разработки прогностической модели развития ВИЗ использовался метод логистической регрессии, выполнялось построение кривых ROC с оценкой специфичности и чувствительности полученной математической модели.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Течение беременности и родов при врожденных инфекционных заболеваниях

Проанализированы данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, особенности течения беременности и родов матерей детей клинических групп.

В возрастной структуре среди матерей детей исследуемых групп преобладали молодые женщины до 34 лет: 37 (92,5%) в I группе и 18 (90%) во II группе (табл.3.1). Средний возраст матерей детей в I группе составил $30,8 \pm 3,5$, во II группе - $29,6 \pm 3,8$, т.е. матери детей с ВИЗ были несколько старше в сравнении с матерями детей без ВИЗ, однако группы не имели достоверных различий ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.1 – Возраст матерей наблюдаемых детей

Группы	Число беременных		Возраст					
			20-29 лет		30-34 года		Свыше 35 лет	
	п	%	п	%	п	%	п	%
I группа	40	100	12	30	25	62,5	3	7,5
II группа	20	100	11	55	7	35	2	10

В результате проведенного анализа акушерского анамнеза установлено, что матери детей сравниваемых групп были статистически сопоставимы по исходам предыдущих беременностей ($p \geq 0,05$) (рис. 3.1). У матерей обеих групп в анамнезе имели место аборт, самопроизвольные прерывания беременности примерно с одинаковой частотой ($p \geq 0,05$). При этом среди матерей детей I группы было вдвое больше повторнобеременных женщин, у которых настоящая беременность была 3-й и более по счету, однако данный показатель не имел статистически значимой межгрупповой разницы ($p \geq 0,05$).

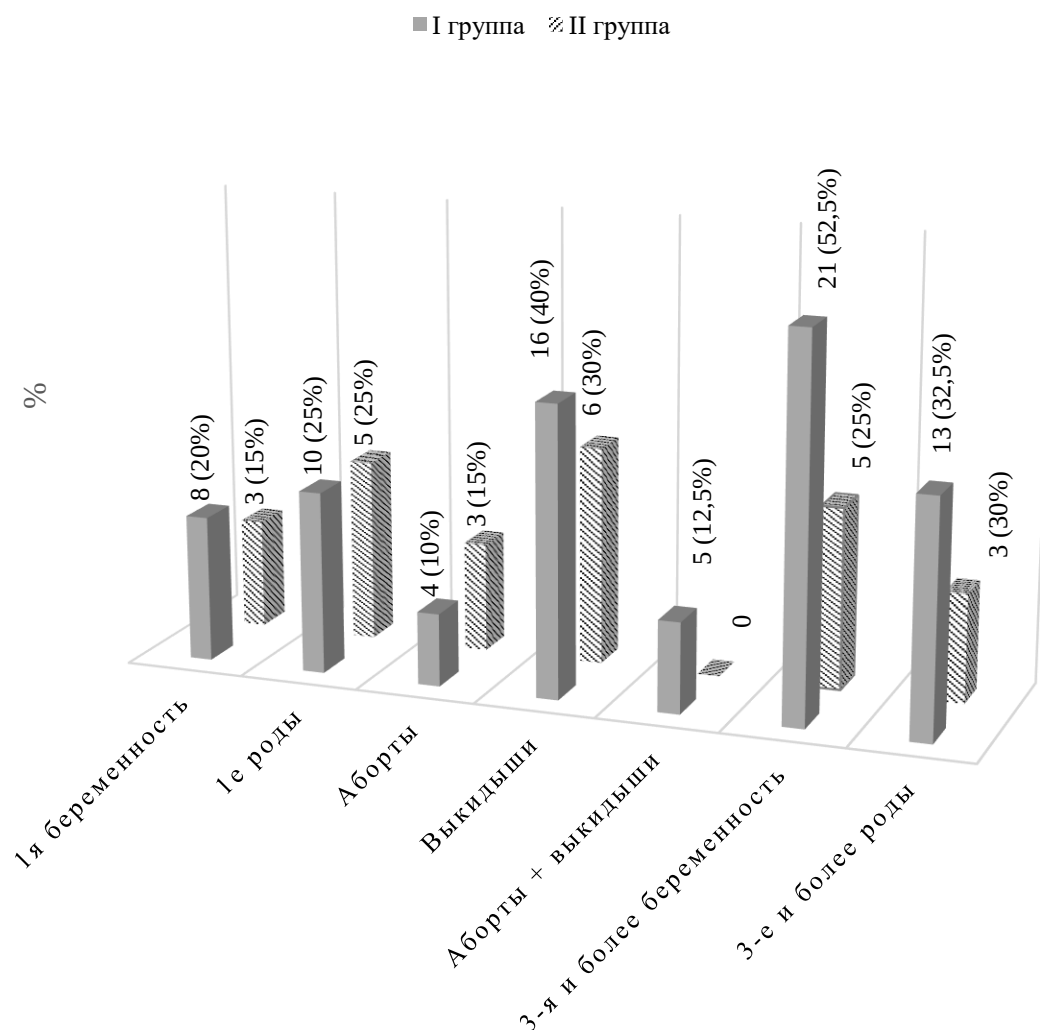


Рисунок 3.1. Акушерский анамнез матерей наблюдаемых детей.

По результатам анализа экстрагенитальной патологии матерей установлено, что большинство женщин обеих клинических групп имели разнообразную соматическую патологию: 33 (82,5%) в I группе и 13 (65%) во II группе ($p \geq 0,05$) (табл. 3.2). По частоте встречаемости в I и II группах преобладали заболевания ЖКТ (25% и 15%), ожирение (22,5% и 10%), хроническая инфекция мочевыводящих путей (20% и 30%) и хронические заболевания репродуктивной

системы (17,5% и 25%). При этом статистически значимых отличий в структуре фоновых соматических состояний при беременности не выявлено ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.2 - Характеристика соматической патологии беременных женщин

Соматические заболевания	I группа, n - 40		II группа, n - 20		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Соматическая патология, в том числе:	33	82,5	13	65	$p - 0,135$
хроническая инфекция МВП	8	20	6	30	$p - 0,396$
вегето-сосудистая дистония	5	12,5	2	10	$p - 0,792$
хронические заболевания репродуктивной системы	7	17,5	5	25	$p - 0,501$
заболевания ЖКТ	10	25	3	15	$p - 0,383$
ожирение	9	22,5	2	10	$p - 0,245$
варикозное расширение вен нижних конечностей	6	15	4	20	$p - 0,631$
гипотиреоз	5	12,5	2	10	$p - 0,792$

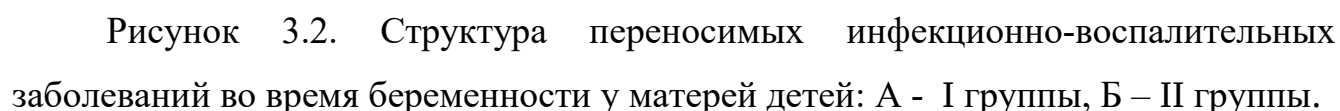
По результатам проведенной оценки течения беременности установлено, что патология беременности отмечалась у 29 (72,5%) матерей детей I группы (табл. 3.3). У матерей детей II группы осложнения беременности регистрировались вдвое реже и составили 7 (35%) ($p < 0,05$). Отмечена высокая частота различных патологических состояний, включающих гестоз, угрозу прерывания, анемию, нарушение маточно-плацентарно-плодного кровотока, нарушения объема околоплодной жидкости, которые чаще регистрировались в I группе, однако не имели статистически значимых межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.3 - Характеристика течения беременности у женщин

Показатель	I группа, n - 40		II группа, n - 20		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Осложнения беременности, в том числе:	29	72,5	7	35	$p - 0,005$
угроза прерывания	10	25	2	10	$p - 0,176$
нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока	7	17,5	1	5	$p - 0,185$
анемия	12	30	2	10	$p - 0,086$
отеки	6	15	2	10	$p - 0,598$
маловодие	3	7,5	2	10	$p - 0,746$
многоводие	2	5	0	0	$p - 0,317$
гестоз	8	20	2	10	$p - 0,335$
гестационная артериальная гипертензия	4	10	0	0	$p - 0,148$
задержка внутриутробного развития плода	4	10	0	0	$p - 0,148$
воспалительные заболевания половых органов	5	12,5	2	10	$p - 0,792$
ОРЗ во время беременности	24	60	4	20	$p - 0,003$
бессимптомная бактериурия	5	12,5	2	10	$p - 0,792$

Следует отметить, что матери детей с ВИЗ достоверно чаще переносили острые респираторные заболевания (ОРЗ) в период беременности (60% против 20%, $p < 0,05$).

На рисунке 3.2 представлена структура инфекционно-воспалительных заболеваний, переносимых матерями во время беременности. Так, 32 (80%) матерей детей I группы в период беременности переносили инфекционно-воспалительные заболевания, среди которых лидировали ОРЗ – 60%. В свою



Как следует из таблицы 3.4, патология родов отмечена у 19 (47,5%) рожениц I группы, у 6 (30%) рожениц II группы ($p \geq 0,05$). Частота оперативного родоразрешения не имела статистически значимых межгрупповых различий и составила 8 (20%) в I группе и 5 (25%) во II группе ($p \geq 0,05$). Среди прочих интранатальных осложнений отмечены ПИОВ, длительный безводный период, преждевременная отслойка плаценты, аномалии положения плода, длительная эпидуральная анальгезия, вакуум-экстракция плода, которые несколько чаще

отмечались в I группе, однако данные отличия не были статистически значимыми ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.4 - Характеристика течения родов матерей наблюдаемых детей

Показатель	I группа, n - 40		II группа - 20		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Патология родов, в том числе:	19	47,5	6	30	$p - 0,201$
оперативное родоразрешение	8	20	5	25	$p - 0,664$
преждевременное излитие околоплодных вод	9	22,5	3	15	$p - 0,501$
длительный безводный период	7	17,5	1	5	$p - 0,185$
преждевременная отслойка плаценты	2	5	0	0	$p - 0,317$
аномалии положения плода	2	5	1	5	$p - 1,000$
длительная эпидуральная анальгезия	2	5	0	0	$p - 0,317$
вакуум-экстракция плода	1	2,5	0	0	$p - 0,484$

3.2. Клинико-лабораторная характеристика детей с врожденными инфекционными заболеваниями

Проанализированы антропометрические, клинико-лабораторные показатели, особенности течения неонатального периода у наблюдаемых детей.

Среди наблюдаемых детей в I группе было 22 (55%) мальчика и 18 (45%) девочек, во II группе 9 (45%) мальчиков и 11 (55%) девочек ($p \geq 0,05$).

Средний показатель гестационного возраста у детей с ВИЗ составил $39,1 \pm 1,3$, что не имело статистически значимых отличий в сравнении с группой детей без ВИЗ, где данный показатель составил $39,0 \pm 1,2$ ($p \geq 0,05$) (табл. 3.5).

Антропометрическое исследование показало, что средние показатели массы и длины тела при рождении у детей сравниваемых групп достоверно не отличались ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.5 - Антропометрические показатели и гестационный возраст при рождении у обследованных детей

Показатель	I группа	II группа	Стат. различия между группами
Срок гестации, нед.	39,1±1,3	39,0±1,2	$p - 0,569$
Масса тела, г	3381,5±508,6	3355±325,3	$p - 0,131$
Длина тела, см	51,5±1,9	53,0±2,2	$p - 0,081$

При рождении дети I группы имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте (7,2±1,8) в сравнении с детьми II группы, у которых средняя оценка была 8,0±0,6 ($p < 0,05$) (табл.3.6), при этом оценка на 5-й минуте жизни статистически не отличалась в I и II группе и составила 8,2±1,4 и 8,7±0,5 соответственно ($p \geq 0,05$). Количество детей, родившихся в состоянии асфиксии среди детей с ВИЗ составило 15 (37,5%), из них у 11 (27,5%) детей имела место асфиксия легкой и средней тяжести, у 4 (10%) – асфиксия тяжелой степени, что не имело статистически значимого различия в сравнении с детьми без ВИЗ ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.6 - Состояние детей при рождении

Показатель	I группа, n - 40		II группа, n - 20		Стат. различия между группами
Оценка по шкале Апгар, баллы					
на 1 минуте	7,2±1,8		8,0±0,6		$p - 0,034$
на 5 минуте	8,2±1,4		8,7±0,5		$p - 0,138$
	Абс.	%	Абс.	%	
Асфиксия при рождении:	15	37,5	4	20	$p - 0,175$
Легкой, средней степени	11	27,5	4	20	$p - 0,535$
тяжелой степени	4	10	0	0	$p - 0,148$

Как следует из таблицы 3.7, у детей с ВИЗ при рождении клинические симптомы отличались многообразием, однако при сопоставлении между группами установлено, что достоверно более часто диагностировались воспалительные поражения легких и печени, кардиопатия и дыхательные нарушения ($p < 0,05$). Кроме того, у детей с ВИЗ с высокой частотой выявлялись ППЦНС (42,5%), гипербилирубинемия (32,5%), анемия (22,5%), нарушения гликемического профиля (20%), врожденные аномалии развития (20%), хотя частота встречаемости перечисленных патологических состояний достоверно не отличалась в сравнении с контрольной группой ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.7 – Патологические состояния в неонатальном периоде у обследованных детей

Показатель	I группа, n=40		II группа, n=10		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Отечный синдром	2	5	0	0	$p = 0,317$
Кардиопатия	7	17,5	0	0	$p = 0,047$
Гипербилирубинемия	13	32,5	3	15	$p = 0,153$
Гипогликемия	7	17,5	1	5	$p = 0,185$
Гипергликемия	1	2,5	0	0	$p = 0,484$
Нефропатия	5	12,5	0	0	$p = 0,102$
Анемия	9	22,5	2	10	$p = 0,245$
Тромбоцитопения	4	10	0	0	$p = 0,148$
Нейтропения	5	12,5	0	0	$p = 0,102$
Экзантема	3	7,5	0	0	$p = 0,215$
Перинатальное поражение ЦНС	17	42,5	4	20	$p = 0,087$
Менингоэнцефалит	1	2,5	0	0	$p = 0,484$
Геморрагический синдром	2	5	0	0	$p = 0,317$
Дыхательные расстройства	9	22,5	0	0	$p = 0,021$
Пневмония	12	30	0	0	$p = 0,005$
Конъюнктивит	2	5	0	0	$p = 0,317$
Гепатит	9	22,5	0	0	$p = 0,021$
Хориоретинит	3	7,5	0	0	$p = 0,215$
Судорожный синдром	4	10	0	0	$p = 0,148$
Врожденные аномалии развития	8	20	1	5	$p = 0,129$

Продолжительность лечения детей с ВИЗ в стационаре колебалась от 11 до 82 ($23,1 \pm 12,4$) дней.

При оценке клинических анализов крови у детей с ВИЗ обращали на себя внимание значительные отклонения в показателях гемограммы. Лейкоцитоз выявлялся у 24 (60%), лейкопения у 5 (12,5%), что свидетельствовало о наличии активного воспалительного процесса в организме. Кроме того, лабораторные признаки анемии отмечались у 9 (22,5%) пациентов, тромбоцитопении – у 4 (10%). В таблице 3.8 представлены средние значения основных общеклинических показателей гемограммы детей с ВИЗ.

Таблица 3.8 – Основные общеклинические показатели гемограммы детей с ВИЗ

Дети с ВИЗ	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Тромбоциты
Средний показатель	$13,4 \pm 5,1$	$4,2 \pm 0,89$	$121 \pm 24,3$	$275,8 \pm 112,2$
Норма*	$16,0 \pm 4,4$	$5,9 \pm 0,71$	145 ± 21	180-400

*Возрастные показатели гемограммы у детей (Тур А.Ф., Шабалов Н.П.) [2].

Также регистрировались отклонения в биохимических анализах крови. С высокой частотой (20%) выявлялись нарушения гликемического профиля: гипогликемические состояния отмечены у 7 (17,5%), транзиторная гипергликемия у 1 (2,5%). Нарастание уровня мочевины и креатинина выявлено у 5 (12,5%) детей, повышение уровня АЛТ у 9 (22,5%) и билирубина у 13 (32,5%), что указывает на наличие поражения почек и печени у части детей с ВИЗ. В таблице 3.9 представлены средние значения основных биохимических показателей детей с ВИЗ.

Таблица 3.9 - Биохимические показатели детей с ВИЗ

Дети с ВИЗ	Глюкоза	АЛТ	Билирубин	Мочевина	Креатинин
Средний показатель	3,4±1,4	35,6±18,8	112,7±67,8	4,6±2,4	54,8±32,5
Норма*	2,8-4,7	13-45	<200	1,8-6,4	18-75

*Возрастные показатели гемограммы у детей (Тур А.Ф., Шабалов Н.П.) [2].

3.3. Катамнез детей с врожденными инфекционными заболеваниями

Проведена оценка физического развития и анализ заболеваемости на 1-м году жизни 37 детей I группы и 20 детей II группы. У 3 детей I группы катамнестическое наблюдение не проведено в связи со сменой места жительства.

В результате проведенного анализа установлено, что на первом году жизни у детей I группы отмечена более высокая заболеваемость в сравнении с детьми II группы (рис. 3.3). При межгрупповом сравнении выявлено, что дети I группы достоверно более часто переносили ОРЗ (75,6% против 45%, $p < 0,05$). Также дети I группы несколько чаще болели острыми бронхитами (10,8% против 10%), пневмониями (5,4% против 0), кишечными инфекциями (29,7% против 10%), однако указанные различия не были статистически значимыми ($p \geq 0,05$).

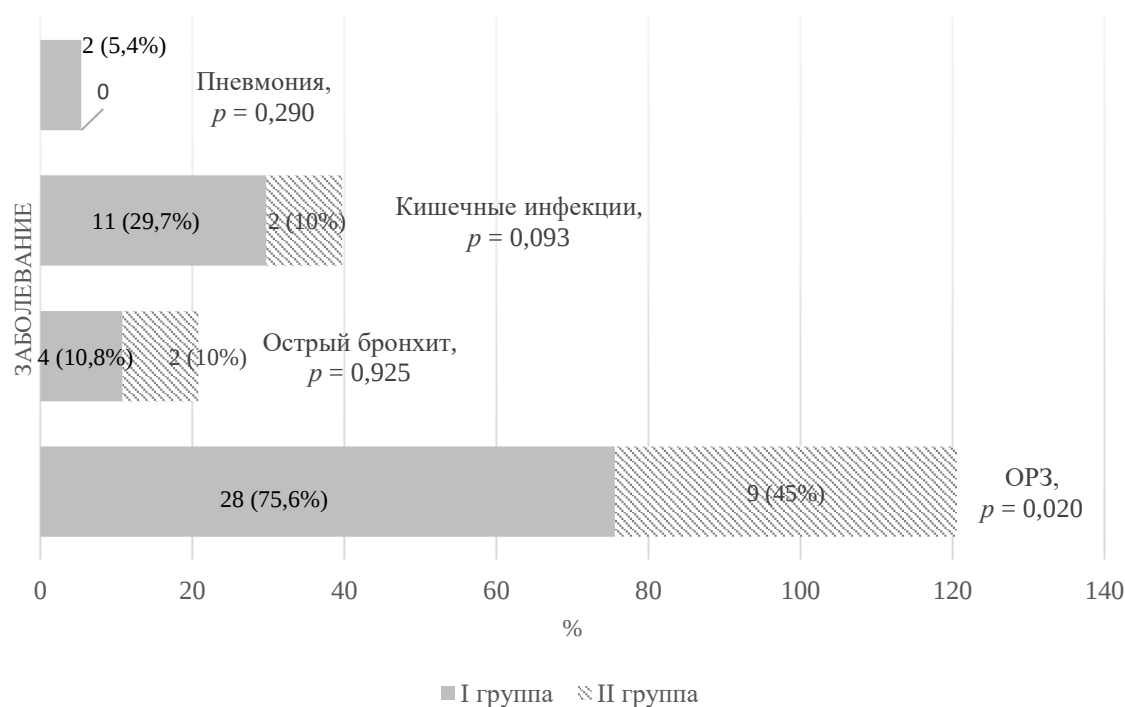


Рисунок 3.3. Заболеваемость детей на первом году жизни.

В годовалом возрасте дети I группы существенно не отличались по массо-ростовым показателям в сравнении с детьми II группы ($p \geq 0,05$) (табл. 3.10), при этом показатели роста у девочек и веса у мальчиков и девочек были несколько ниже у детей I группы ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.10 - Массо-ростовые показатели детей в возрасте 1 год

	Мальчики		Стат. различия между группами	Девочки		Стат. различия между группами
	I группа, n - 20	II группа, n - 9		I группа, n - 17	II группа, n - 11	
Вес, кг	9,4±1,1	10,1±1,0	$p - 0,109$	9,2±1,2	9,4±0,9	$p - 0,516$
Рост, см	72,9±2,8	71,3±2,4	$p - 0,160$	71,5±2,0	72,4±2,7	$p - 0,291$

Анализ катамнеза детей с ВИЗ показал преобладание нарушений со стороны ЦНС (рис. 3.4), которые выявлялись у 9 (24,3%) детей на 1-м году жизни. Среди них гипертензионно-гидроцефальный синдром был обнаружен у 6 (16,2%) детей, судорожный синдром – у 5 (13,5%), синдром высокой нервно-рефлекторной возбудимости – у 4 (10,8%), синдром двигательных нарушений – у 3 (8,1%), синдром вегето-висцеральной дисфункции – у 2 (5,4%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – у 2 (5,4%). У детей II группы на 1-м году жизни неврологические нарушения не были зарегистрированы, то есть группы достоверно отличались по частоте встречаемости поражений со стороны ЦНС ($p < 0,05$).

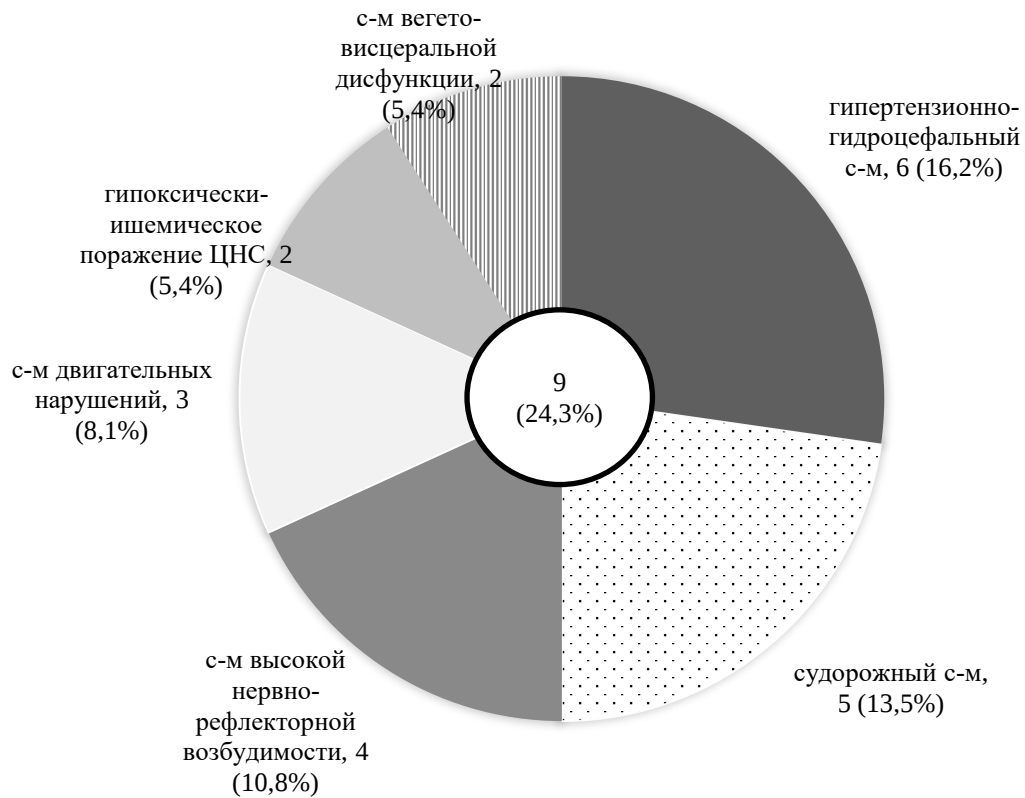


Рисунок 3.4. Нарушения со стороны ЦНС у детей с ВИЗ на 1-м году жизни.

В клинической симптоматике на 1-м году жизни у 9 (24,3%) детей с ВИЗ выявлялись неврологические нарушения, у 7 (18,9%) - функциональные расстройства ЖКТ (рвоты, срыгивания, запоры, неустойчивый стул), у 6 (16,2%) - анемия, у 5 (13,5%) - атопический дерматит, у 2 (5,4%) - нейтропения и гепатомегалия (рис. 3.5). При этом во II группе из перечисленных патологических состояний выявлялись только атопический дерматит у 3 (15%), анемия и функциональные расстройства ЖКТ у 2 (10%) детей, частота которых не имела достоверных межгрупповых отличий ($p \geq 0,05$).

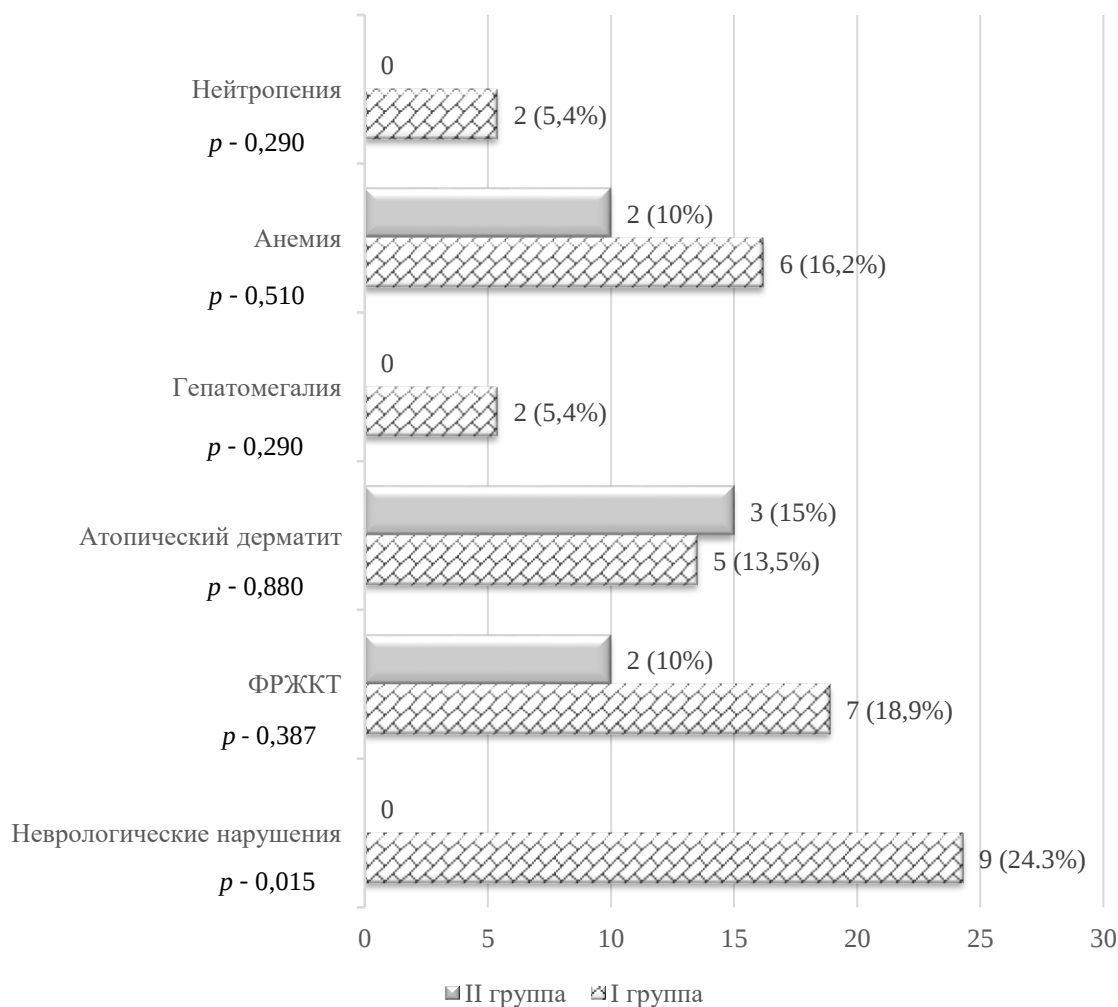


Рисунок 3.5. Клинические проявления у наблюдаемых детей на 1-м году жизни.

Кроме того, на 1-м году жизни у 8 (21,6%) обследованных детей с ВИЗ были обнаружены различные аномалии развития органов и систем (табл. 3.11): у 5 (13,5%) детей – аномалии развития сердца, у 1 (2,7%) - ЦНС, у 2 (5,4%) детей – аномалии МВС, у 1 (2,7%) костно-мышечной системы. Во II группе у 1 (5%) ребенка обнаружена аномалия развития сердца. Межгрупповое различие по частоте встречаемости пороков развития не было статистически значимым ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.11 – Аномалии развития у наблюдаемых детей

Показатель	I группа, n - 37		II группа, n - 20		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Аномалии развития, в том числе:	8	21,6	1	5	$p = 0,104$
аномалии развития сердца	5	13,5	1	5	$p = 0,326$
аномалии МВС	2	5,4	0	0	$p = 0,290$
аномалии ЦНС	1	2,7	0	0	$p = 0,467$
аномалии костно-мышечной системы	1	2,7	0	0	$p = 0,467$

3.4. Резюме

Таким образом, анализ клинико-anamнестических данных матерей показал, что роженицы обеих сравниваемых групп были статистически сопоставимы по возрасту: средний возраст матерей детей I группы составил $30,8 \pm 3,5$, во II группе - $29,6 \pm 3,8$ ($p \geq 0,05$). Существенных межгрупповых различий в акушерском анамнезе и исходах предыдущих беременностей не наблюдалось ($p \geq 0,05$). Однако, среди матерей детей I группы было вдвое больше повторнобеременных женщин, у которых настоящая беременность была 3-й и более по счету. Большинство женщин обеих клинических групп имели разнообразную соматическую патологию: 33 (82,5%) в I группе и 13 (65%) во II группе ($p \geq 0,05$). При этом статистически значимых отличий в структуре фоновых соматических состояний при беременности не выявлено ($p \geq 0,05$). Осложнения беременности регистрировались вдвое чаще у матерей детей I группы (72,5% против 35%, $p < 0,05$), в то же время достоверных различий среди отдельных неблагоприятных факторов осложненного течения беременности у матерей детей исследуемых групп не выявлено ($p \geq 0,05$), за исключением того, что матери детей с ВИЗ достоверно более часто переносили острые респираторные заболевания во время беременности ($p < 0,05$). Патология родов в 1,5 раза чаще встречалась у рожениц I группы (47,5% против 30%, $p \geq 0,05$). При этом частота оперативного родоразрешения и других интранатальных осложнений не имела статистически значимых межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

Новорожденные дети сравниваемых групп статистически не отличались по полу: в I группе было 22 (55%) мальчика и 18 (45%) девочек, во II группе 9 (45%)

мальчиков и 11 (55%) девочек ($p \geq 0,05$). При межгрупповом сопоставлении средних значений массы и длины тела при рождении также не получено достоверных различий ($p \geq 0,05$). Новорожденные I группы имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте ($7,2 \pm 1,8$) в сравнении с детьми II группы, где данный показатель составил $8,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), однако, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте статистически не отличалась в I и II группе и составила $8,2 \pm 1,4$ и $8,7 \pm 0,5$ соответственно ($p \geq 0,05$). Клинические симптомы и синдромы, установленные у детей с ВИЗ после рождения, отличались многообразием, среди них достоверно более часто в сравнении детьми контрольной группы диагностировались воспалительные поражения легких и печени, дыхательные расстройства и кардиопатии ($p < 0,05$). Были выявлены существенные отклонения в гематологических показателях у детей с ВИЗ, указывающие на наличие активного воспалительного процесса в организме, анемизацию. Кроме того, выявлялись изменения в биохимических показателях крови, свидетельствующие о наличии нарушений гликемического профиля и поражения почек и печени у детей с ВИЗ.

Катамнез детей с ВИЗ на первом году жизни имел следующие особенности: наиболее часто выявлялась клиническая симптоматика в виде поражения ЦНС (24,3%), ФРЖКТ (18,9%), анемии (16,2%), атопического дерматита (13,5%). При этом в I группе достоверно преобладала частота неврологических нарушений ($p < 0,05$), а межгрупповые различия в частоте остальных клинических проявлений не были статистически значимыми ($p \geq 0,05$). На 1-м году жизни у детей с ВИЗ отмечена достоверно более высокая заболеваемость острыми респираторными заболеваниями в сравнении с детьми II группы (75,6% и 45% соответственно, $p < 0,05$). Различные аномалии развития органов и систем выявлялись чаще у детей I группы в сравнении со II группой (21,6% и 5% соответственно), однако данное различие не было статистически значимым ($p \geq 0,05$). В годовалом возрасте дети I группы существенно не отличались по массо-ростовым показателям в сравнении с детьми II группы ($p \geq 0,05$).

ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

4.1. Макро- и микроскопическая характеристика плацент детей с врожденными инфекционными заболеваниями

Изучены макро- и микроскопические характеристики плацент детей исследуемых групп.

Анализ морфометрических показателей последов, представленный в таблице 4.1 показал, что плаценты детей I и II группы достоверно не отличались по массе ($485,0 \pm 84,0$ и $499,1 \pm 80,9$ соответственно, $p \geq 0,05$). Также отсутствовали статистически значимые межгрупповые отличия в средних показателях диаметра и плацентарно-плодового коэффициента ($p \geq 0,05$).

Таблица 4.1 - Макроскопические характеристики плацент

Показатель	I группа, n - 40	II группа, n - 20	Стат. различия между группами
Масса плаценты, г	$485,0 \pm 84,0$	$499,1 \pm 80,9$	$p - 0,538$
Диаметр плацент, см	$16,4 \pm 1,6$	$16,6 \pm 1,7$	$p - 0,659$
Плацентарно-плодный коэффициент	$0,14 \pm 0,2$	$0,13 \pm 0,1$	$p - 0,399$
Аномалии прикрепления пуповины, абс. (%)	5 (12,5%)	2 (10%)	$p - 0,792$
Длинная пуповина, абс. (%)	3 (7,5%)	1 (5%)	$p - 0,719$
Абсолютно короткая пуповина, абс. (%)	1 (2,5%)	0	$p - 0,484$
Аномалии формы плаценты, абс. (%)	3 (7,5%)	0	$p - 0,215$

При макроскопическом исследовании плацент установлено, что аномальное прикрепление пуповины несколько чаще встречалось в плацентах детей I группы (12,5% против 10%), однако при межгрупповом сопоставлении данных показателей статистически значимой разницы не получено ($p \geq 0,05$). В 3 (7,5%) последах I группы и в 1 (5%) последе II группы имела место длинная пуповина; абсолютно короткая пуповина обнаружена в 1 (2,5%) последе I группы ($p \geq 0,05$). Аномалии

формы плаценты выявлялись лишь в I группе в 3 (7,5%) случаев ($p \geq 0,05$), среди которых в 2 (5%) имели место плаценты с добавочной долькой и в 1 (2,5%) - плацента «поясной» формы.

В таблице 4.2 представлены основные гистологические характеристики последов детей сравниваемых групп.

Таблица 4.2 – Гистологические изменения в плацентах

Изменения	I группа, n - 40		II группа, n - 20		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Нарушение дифференцировки ворсин, в том числе:	11	27,5	3	15	$p - 0,288$
отставание созревания ворсин от гестационного срока	2	5	0	0	$p - 0,317$
диссоциированное созревание ворсин	9	22,5	3	15	$p - 0,501$
Циркуляторные расстройства в плацентарной ткани, в том числе:	17	42,5	4	20	$p - 0,087$
полнокровие интервиллезного пространства	6	15	4	20	$p - 0,631$
полнокровие сосудов ворсин	14	35	3	15	$p - 0,108$
парабазальная гематома	1	2,5	0	0	$p - 0,484$
межворсинчатая гематома	3	7,5	1	5	$p - 0,715$
Инволютивно-дистрофические изменения, в том числе:	19	47,5	7	35	$p - 0,365$
кальциноз	15	37,5	7	35	$p - 0,850$
повышенное содержание фибриноида в интервиллезном пространстве	11	27,5	2	10	$p - 0,125$
Компенсаторно-приспособительные изменения, в том числе:	23	57,5	3	15	$p - 0,001$
синцитиальные узелки	17	42,5	3	15	$p - 0,033$

гиперплазия синцитиокапиллярных мембран	4	10	0	0	$p - 0,148$
компенсаторный ангиоматоз промежуточных и терминальных ворсин	7	17,5	1	5	$p - 0,185$

Анализ гистологических изменений в последах показал, что в I группе строение плаценты не соответствовало сроку гестации в 11 (27,5%) случаях, что было больше, чем во II группе (3 (15%)), но не имело статистически значимой разницы ($p \geq 0,05$). В обеих группах среди вариантов нарушения созревания ворсинчатого хориона преобладало диссоциированное созревание ворсин (рис. 4.1 А), которое выявлялось в 9 (22,5%) случаях в I группе и в 3 (15%) во II группе ($p \geq 0,05$). В плацентах детей с ВИЗ в 2 (5%) случаях была выявлена патологическая незрелость ворсин (рис. 4.1 Б), во II группе данный феномен обнаружен не был ($p \geq 0,05$).

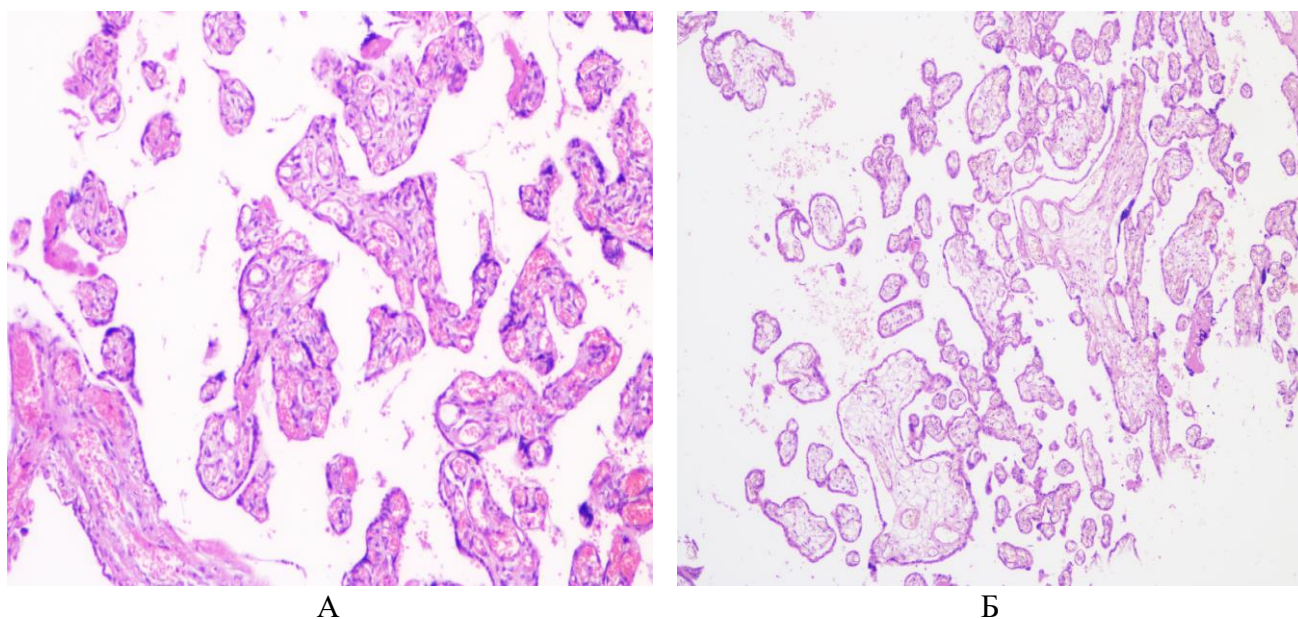


Рисунок 4.1. Нарушение созревания ворсин: А – диссоциированный тип созревания, Б – патологическая незрелость ворсин, ув. х50.

Следует отметить также отсутствие достоверной разницы в частоте встречаемости инволютивно-дистрофических изменений, которые были

обнаружены в 19 (47,5%) случаях в I группе и в 7 (35%) во II группе ($p \geq 0,05$). Выявлялись участки обызвествления (рис. 4.2 А) в 15 (37,5%) плацентах I группы и в 7 (35%) II группы, избыточное содержание фибриноида в межворсинчатом пространстве (рис. 4.2 Б) – в 11 (27,5%) и 2 (10%) соответственно ($p \geq 0,05$). Указанные изменения могут являться проявлениям старения плаценты, а также формироваться в исходе воспалительного процесса.

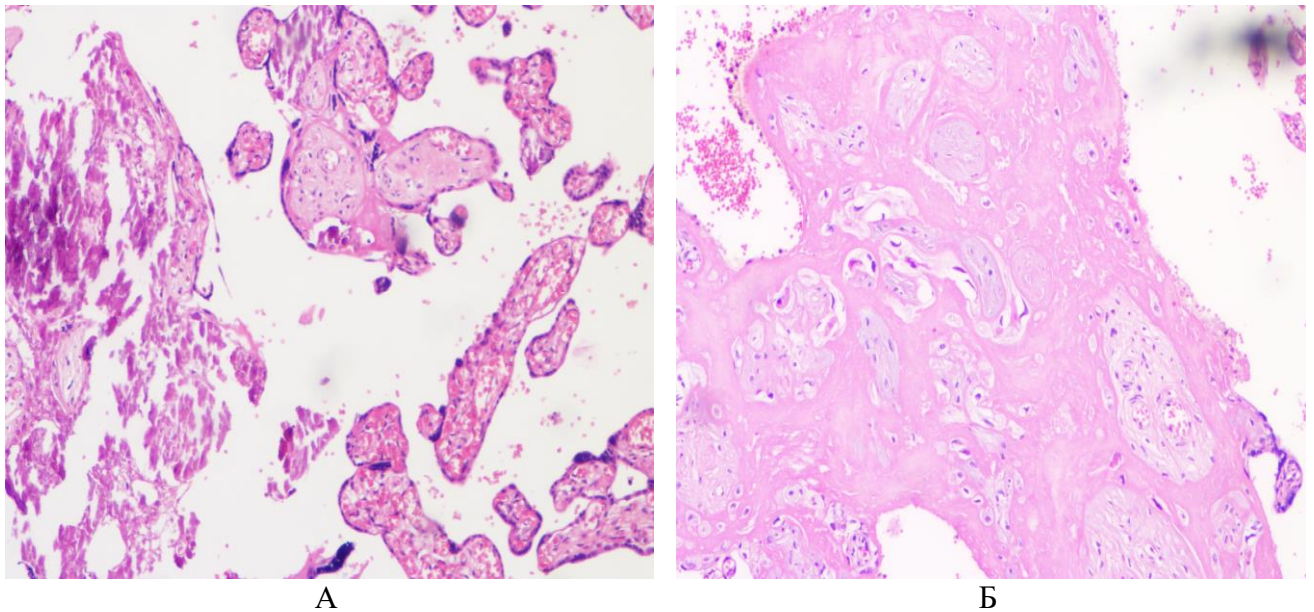


Рисунок 4.2. Инволютивно-дистрофические изменения в хориальной ткани: А – кальциноз, Б – избыточное содержание фибриноида в интервиллезном пространстве, ув. x50.

Вместе с тем компенсаторно-приспособительные изменения выявлялись достоверно более часто в плацентах детей с ВИЗ в сравнении с плацентами детей II группы (57,5% против 15%, $p < 0,05$), что может служить отражением механизма адаптации в ответ на действие инфекционного агента в антенатальном периоде. Синцитиальные узелки (рис. 4.3 А), представляющие собой скопления тесно расположенных ядер синцитиотрофобласта и формирующиеся в ответ на дефицит кровообращения в хориальной ткани, выявлялись практически в 3 раза чаще в плацентах детей I группы (42,5% против 15%, $p < 0,05$). Гиперплазия синцитиокапиллярных мембран, морфологически проявляющаяся увеличением

количества истонченных участков хориального синцития, выстилающих поверхностно расположенные капилляры ворсин хориона, отмечена в 4 (10%) плацентах I группы и не регистрировалась в плацентах II группы ($p \geq 0,05$). В 7 (17,5%) плацентах I группы и 1 (5%) плаценте II группы компенсаторно-приспособительные реакции развивались по сосудистому типу в виде ангиоматоза (рис. 4.3 Б) промежуточных и терминальных ворсин хориона и характеризовались очаговым избыточным разрастанием сосудов в строме ворсин ($p \geq 0,05$).

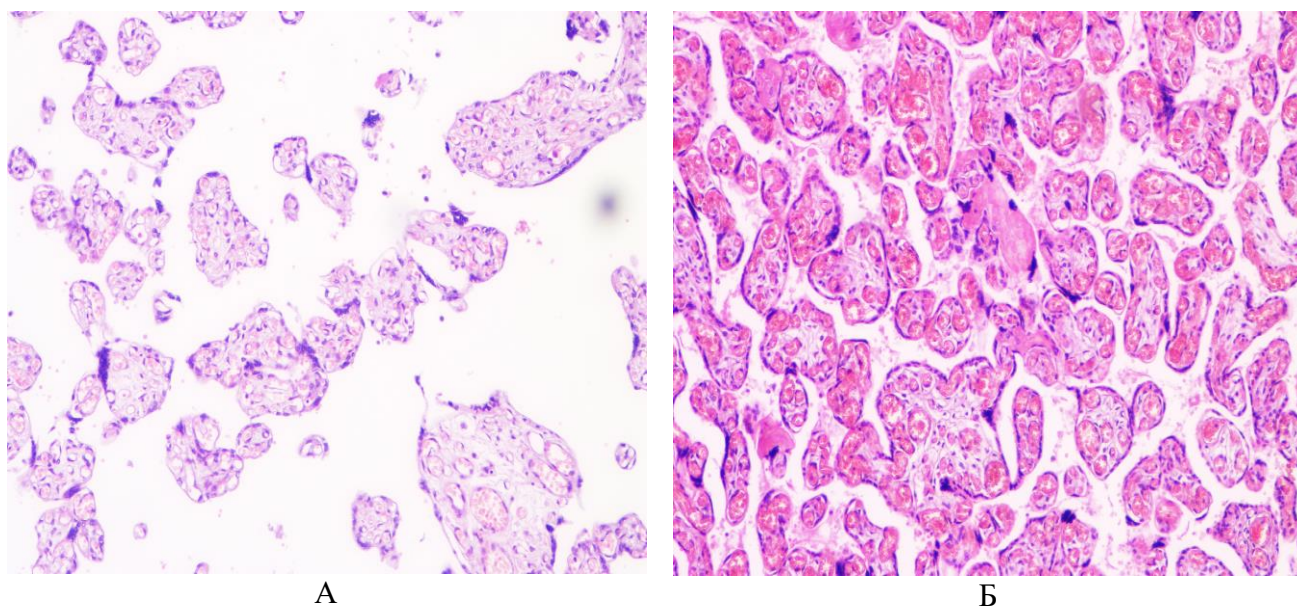


Рисунок 4.3. Компенсаторно-приспособительные изменения в плацентах: А – синцитиальные узелки, Б – ангиоматоз, ув. х50.

Циркуляторные нарушения в плацентарной ткани в виде полнокровия сосудистого русла ворсин и интервиллезного пространства, межворсинчатых и ретробазальных гематом (рис. 4.4) выявлялись в 2 раза чаще в плацентах детей I группы (42,5% против 20%), однако данное различие не было статистически значимым ($p \geq 0,05$). Преобладание расстройств кровообращения в плацентах детей I группы подтверждает наличие васкулярно-эндотелиальной дисфункции в сосудистом русле ворсинчатого хориона при ВИЗ.

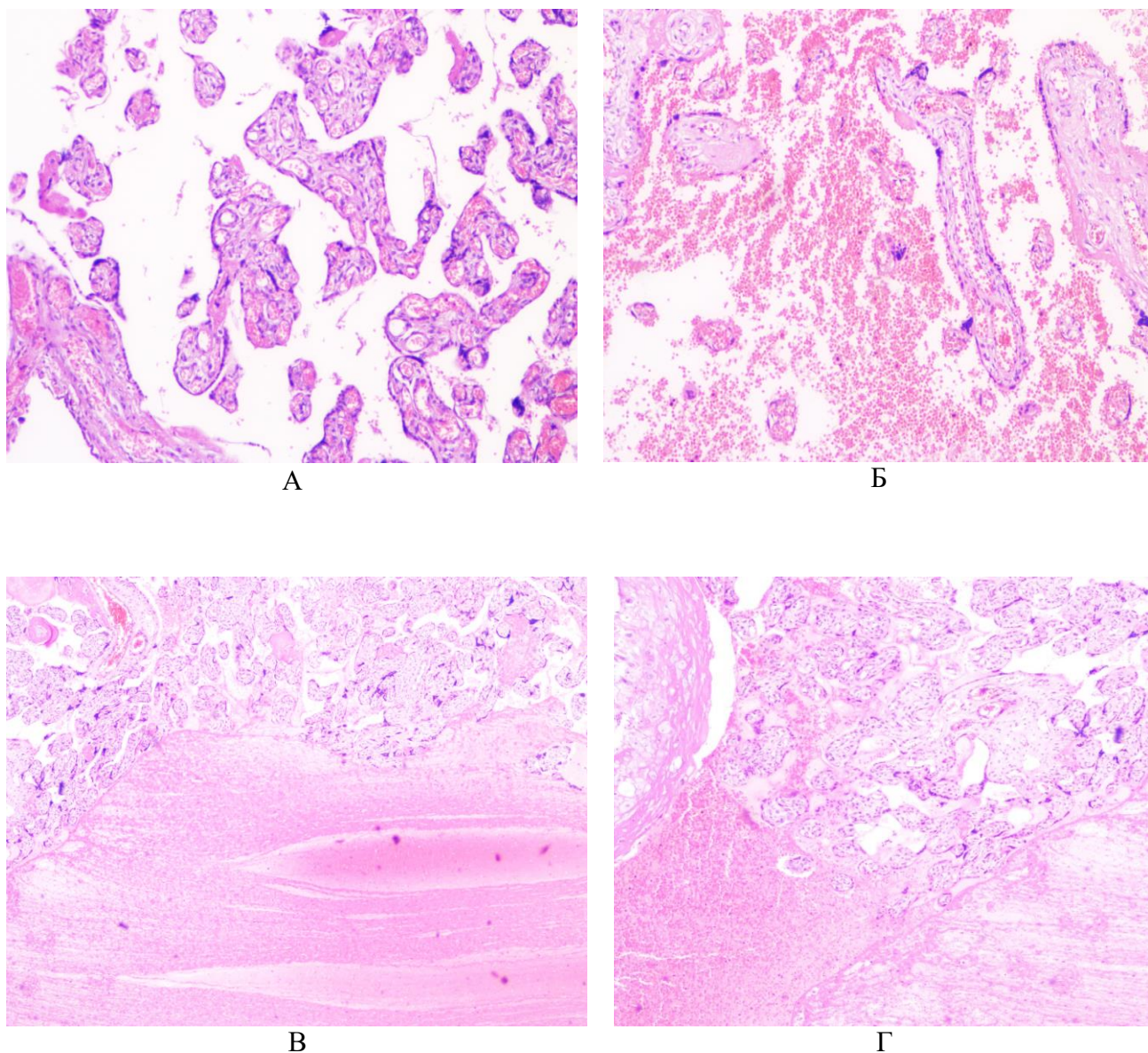


Рисунок 4.4. Расстройства кровообращения в плацентах: А – полнокровие сосудов ворсин, Б – полнокровие интервиллезного пространства, В – межворсинчатая гематома, Г – ретробазальная гематома, ув. x50.

В ходе проведения сравнительного анализа гистоморфологических изменений установлено, что воспалительные изменения в последах у детей сравниваемых групп регистрировались практически с одинаковой частотой: 17 (42,5%) плацент детей I группы и 7 (35%) II группы ($p \geq 0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 - Морфологические проявления инфицирования в плаценте

Показатель	I группа, n - 40		II группа, n - 20		Стат. различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Воспалительные изменения	17	42,5	7	35	$p - 0,583$
Восходящее инфицирование, в том числе:	11	27,5	6	30	$p - 0,842$
париетальный децидуит/хориодецидуит/ мембранит	11	27,5	5	25	$p - 0,839$
интервиллузит	3	7,5	1	5	$p - 0,715$
фуникулит	3	7,5	0	0	$p - 0,215$
Гематогенное инфицирование, в том числе:	5	12,5	1	5	$p - 0,369$
базальный децидуит	5	12,5	1	5	$p - 0,369$
интервиллузит	3	7,5	0	0	$p - 0,215$
виллузит	2	5	0	0	$p - 0,317$
Смешанное инфицирование	1	2,5	0	0	$p - 0,484$

В плацентах детей сравниваемых групп наиболее часто регистрировались воспалительные изменения, соответствующие восходящему инфицированию: 11 (27,5%) в I группе и 6 (30%) во II группе ($p \geq 0,05$). В структуре воспалительного процесса восходящего типа в обеих группах преобладало поражение амниотической оболочки (рис. 4.5 А) – 11 (27,5%) в I группе и 5 (25%) во II группе ($p \geq 0,05$), отмечены единичные случаи воспалительного поражения интервиллезного пространства – 3 (7,5%) и 1 (5%) соответственно ($p \geq 0,05$). При этом воспалительные изменения в пупочном канатике присутствовали только в плацентах детей I группы в 3 (7,5%) случаях ($p \geq 0,05$). Маркеры гематогенного инфицирования вирусного типа обнаруживались в 5 (12,5%) случаях в I группе и в 1 (5%) во II группе ($p \geq 0,05$) и во всех случаях проявлялась развитием продуктивного базального децидуита. В плацентах детей I группы также обнаруживались явления продуктивного виллузита в 2 (5%) случаях и десквамативно-фибринозного интервиллузита в 3 (7,5%) случаях ($p \geq 0,05$) (рис. 4.5 Б). В 1 (2,5%) плаценте I группы обнаружена картина сочетанного инфицирования,

морфологически проявившаяся сочетанием продуктивного базального децидита и серозного париетального хориодецидита ($p \geq 0,05$).

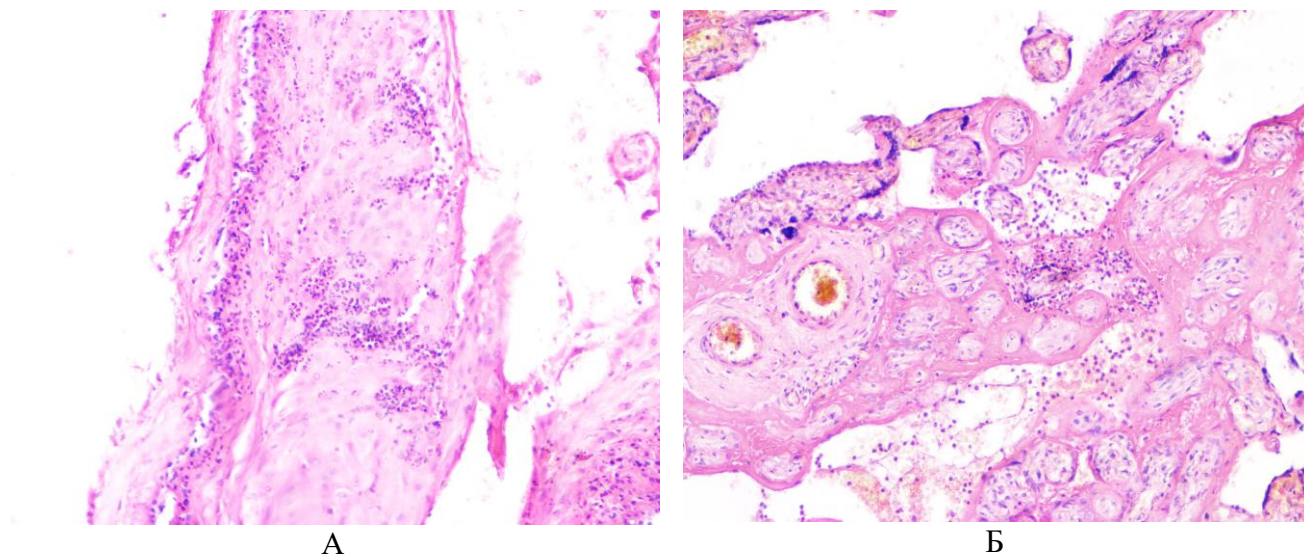


Рисунок 4.5. Воспалительные изменения в плацентах: А – экссудативный париетальный хориодецидуит, Б – десквамативно-фибринозный интервиллузит, ув. x50.

4.2. Иммуногистохимическая характеристика плацент детей с врожденными инфекционными заболеваниями

При анализе показателей иммуноэкспрессии установлено, что иммуногистохимически плаценты детей I группы характеризуются высоким уровнем эндотелиальной экспрессии CD15 (рис. 4.6). Средний показатель коэффициента экспрессии CD15 в плацентах детей I группы составил $6,9 \pm 0,9$, во II группе – $2,7 \pm 2,6$ ($p < 0,05$).

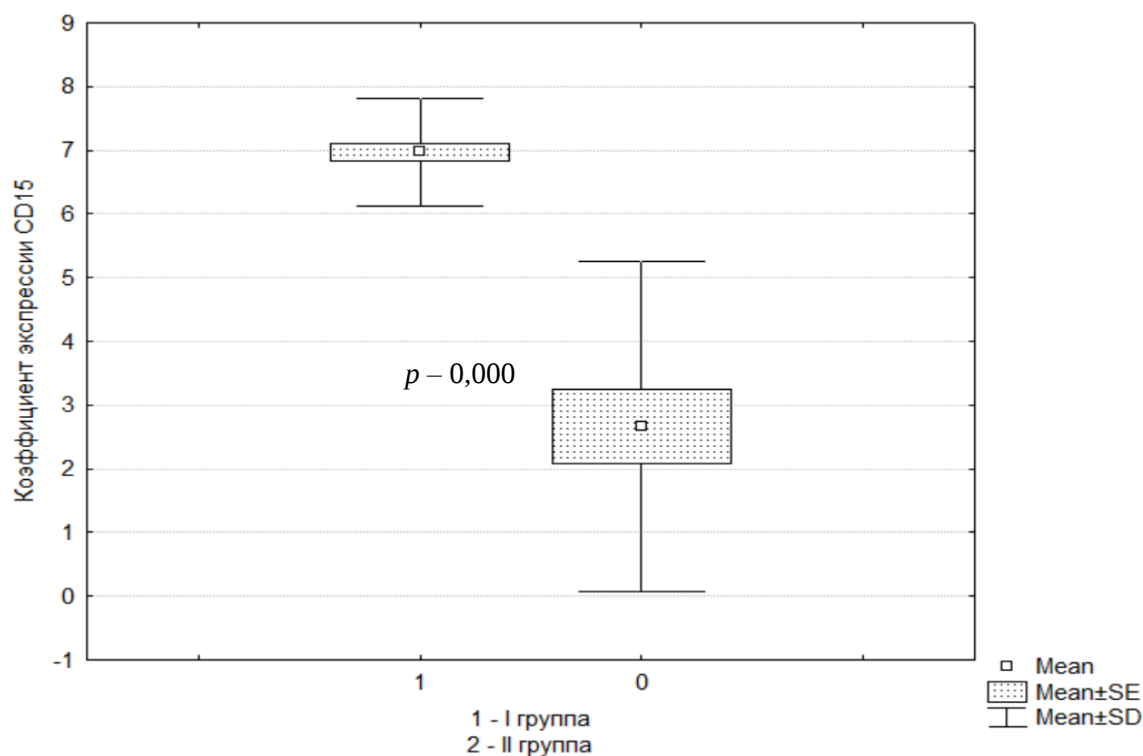


Рисунок 4.6. Показатели коэффициента экспрессии CD15 в исследуемых группах.

С целью определения порогового значения коэффициента экспрессии CD15 в плаценте произведено построение ROC-кривой (рис. 4.7). Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,918$. Значение коэффициента экспрессии CD15 в точке cut-off ($S_e \approx S_p$) соответствовало 6,0. Таким образом, при значении коэффициента экспрессии CD15 в плаценте более 6,0 можно судить о риске развития ВИЗ. Чувствительность модели (S_e) составила 77,5%, специфичность (S_p) – 80%, доля истинно положительных результатов (TPR) – 77,5%, доля ложно положительных результатов (FPR) – 20%. Точность модели – 88,5%.

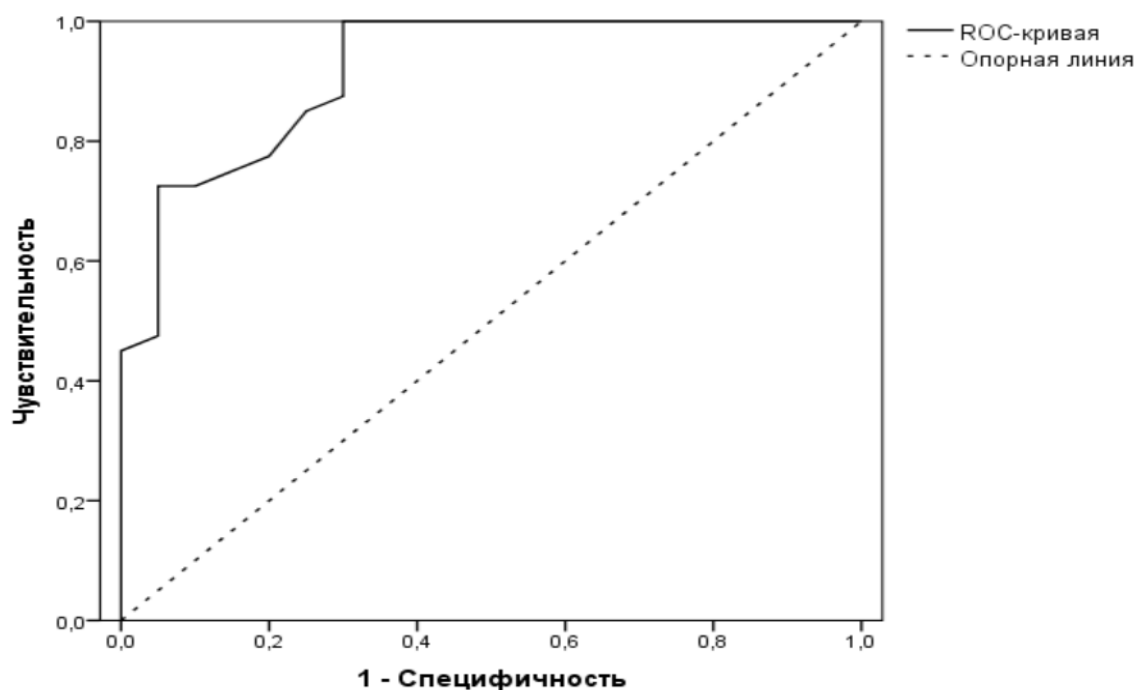


Рисунок 4.7. ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности развития ВИЗ от показателя коэффициента экспрессии CD15 в плаценте.

В ходе проведения сопоставления результатов морфологического и иммуногистохимического исследования плаценты сравнивались средние показатели коэффициента экспрессии CD15 ($M \pm SD$) в зависимости от наличия морфологических изменений в плаценте (табл. 4.4).

Таблица 4.4 – Показатели коэффициента экспрессии CD15 в зависимости от наличия морфологических изменений в плаценте

Морфологические изменения в плаценте	Есть	Нет	Стат. различия
Воспалительные изменения	$7,3 \pm 1,9$	$6,8 \pm 1,3$	$p - 0,355$
Нарушение дифференцировки ворсин	$7,5 \pm 1,7$	$6,9 \pm 1,5$	$p - 0,252$
Нарушение кровообращения	$7,5 \pm 0,9$	$6,7 \pm 1,9$	$p - 0,089$
Инволютивно-дистрофические изменения	$7,4 \pm 1,2$	$6,7 \pm 1,8$	$p - 0,163$
Компенсаторно-приспособительные изменения	$7,0 \pm 1,4$	$7,1 \pm 1,9$	$p - 0,989$

Установлено, что у детей с ВИЗ показатель коэффициента экспрессии CD15 был выше в плацентах с воспалительными изменениями, но статистически не отличался от значения коэффициента экспрессии в плацентах без воспаления ($p \geq 0,05$) (рис. 4.8).

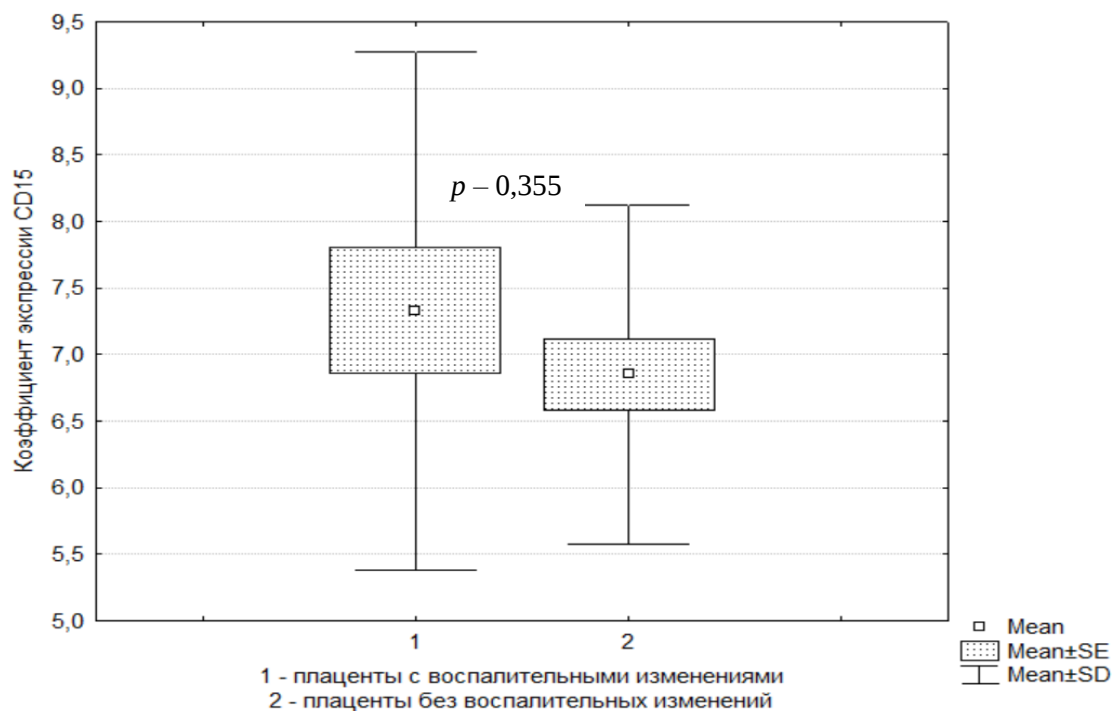


Рисунок 4.8. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия воспалительных изменений в плаценте у детей с ВИЗ.

Аналогичным образом в плацентах с нарушением дифференцировки ворсин хориона и наличием инволютивно-дистрофических изменений средний показатель коэффициента экспрессии CD15 был несколько выше, но достоверно не отличался при межгрупповом сравнении ($p \geq 0,05$) (рис. 4.9, 4.10).

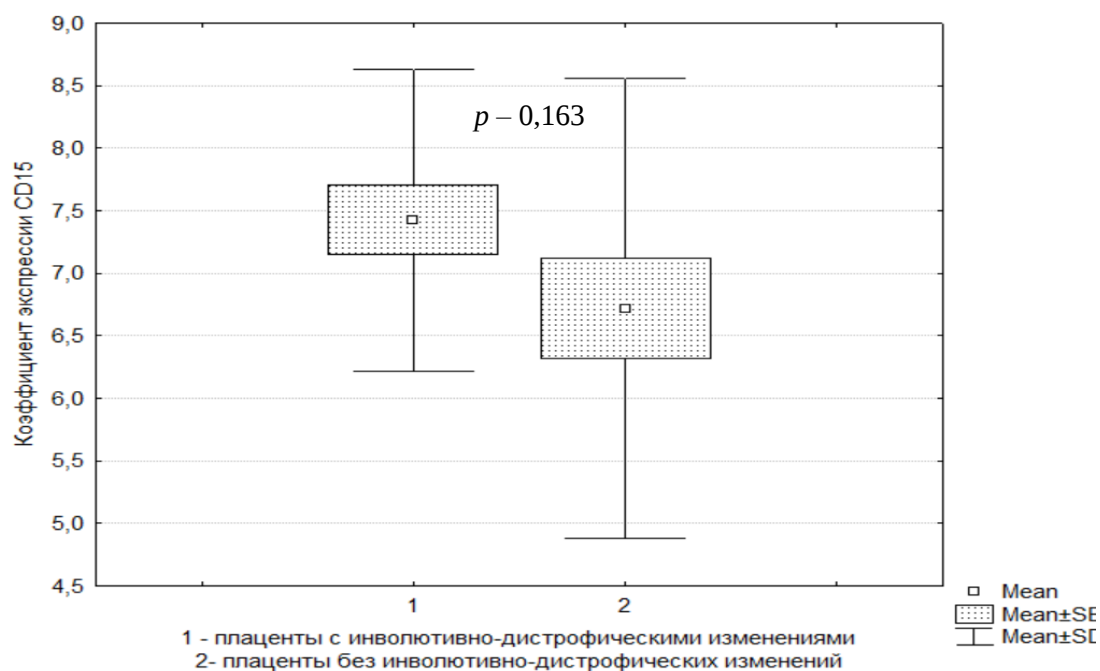


Рисунок 4.9. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия инволютивно-дистрофических изменений в плацентах детей с ВИЗ.

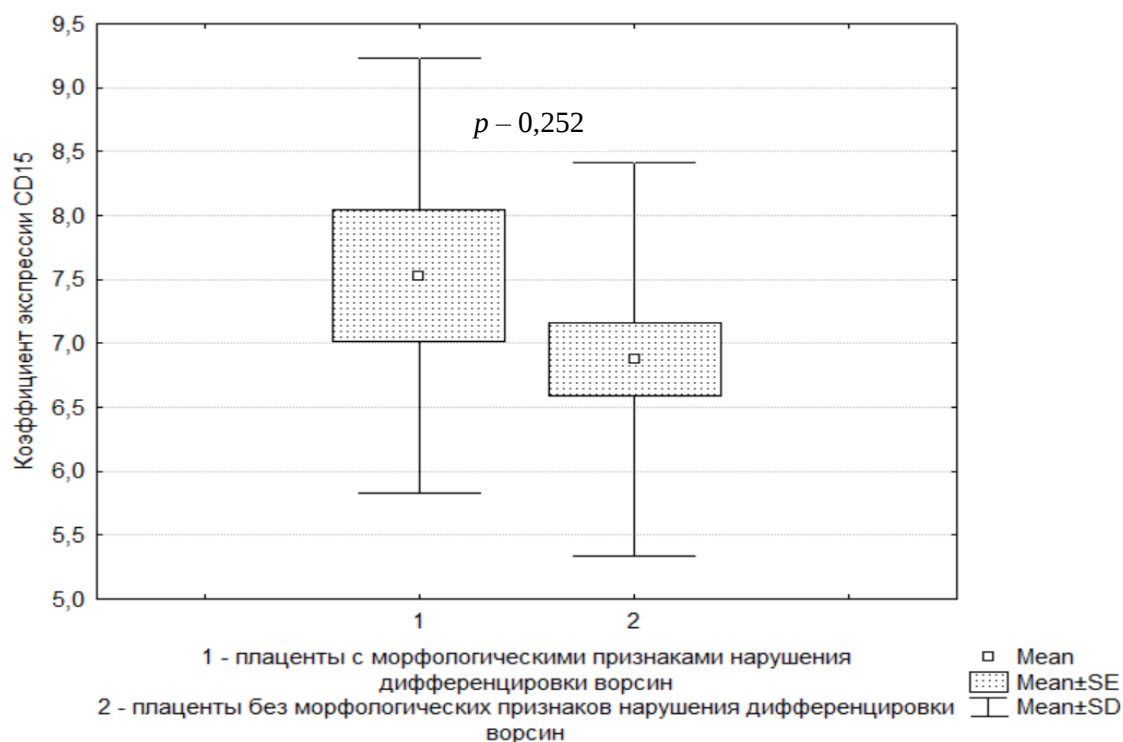


Рисунок 4.10. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия нарушений дифференцировки ворсин хориона в плацентах детей с ВИЗ.

Сравнение средних значений коэффициента экспрессии CD15 в плацентах в зависимости от наличия или отсутствия признаков расстройства кровообращения показало, что в плацентах с циркуляторными расстройствами показатель коэффициента экспрессии CD15 был существенно выше в сравнении с плацентами без нарушений кровообращения ($7,5 \pm 0,9$ и $6,7 \pm 1,9$ соответственно, $p=0,089$), однако данные различия не были статистически значимыми (рис. 4.11).

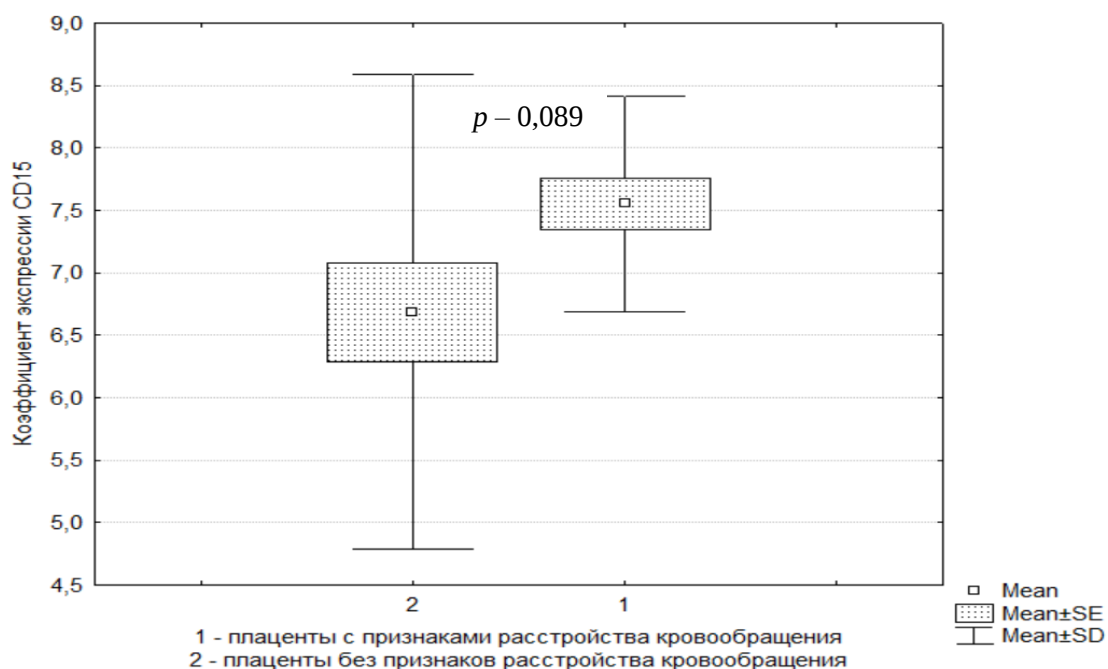


Рисунок 4.11. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия циркуляторных расстройств в плацентах детей с ВИЗ.

И, наконец, при наличии в плацентах компенсаторно-приспособительных изменений средний показатель коэффициента экспрессии CD15 практически не отличался от плацент, не имеющих компенсаторно-приспособительных изменений ($7,0 \pm 1,4$ и $7,1 \pm 1,9$, $p=0,989$) (рис. 4.12).

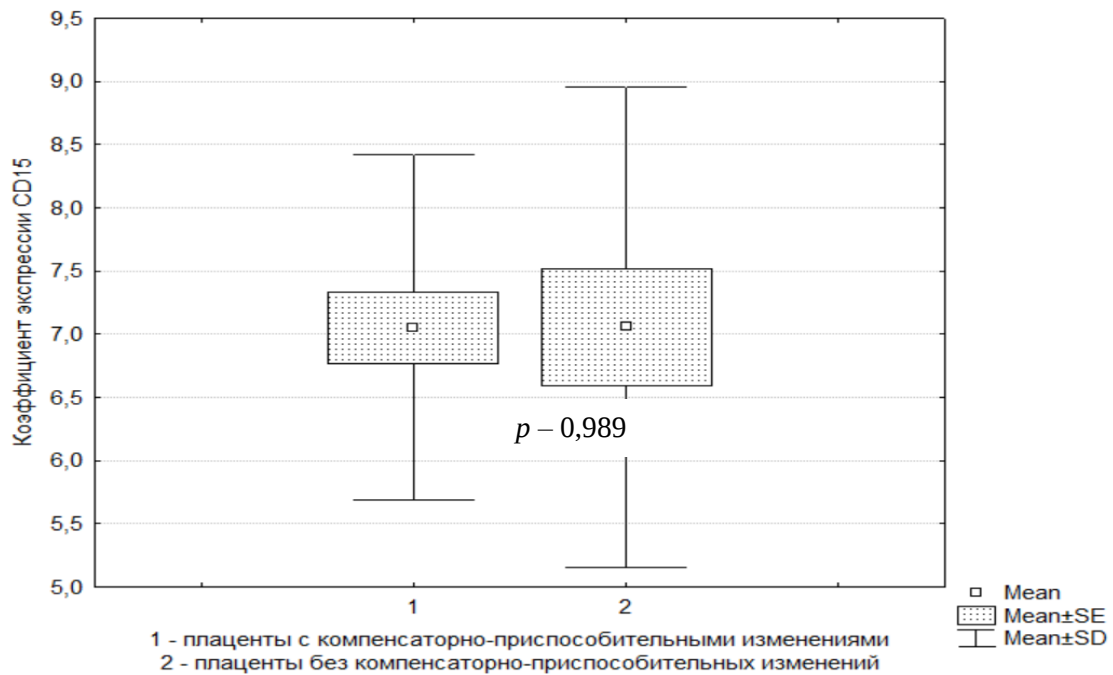


Рисунок 4.12. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия компенсаторно-приспособительных изменений в плацентах детей с ВИЗ.

4.3. Резюме

Таким образом, анализ морфометрических данных показал, что плаценты детей I и II группы достоверно не отличались по массе, диаметру и плацентарно-плодовому коэффициенту ($p \geq 0,05$).

Анализ гистологических изменений в последах показал, что в I группе нарушение структуры ворсинчатого хориона отмечалось в 11 (27,5%) случаях, что было больше, чем во II группе (3 (15%)), но не имело статистической разницы ($p \geq 0,05$). Воспалительные изменения в последах у детей сравниваемых групп регистрировались практически с одинаковой частотой: 17 (42,5%) плацент детей I группы и 7 (35%) II группы ($p \geq 0,05$). Инволютивно-дистрофические изменения, которые могут являться проявлениями старения плаценты, а также формироваться в исходе воспалительного процесса, встречались несколько чаще в I группе (47,5% против 35%), что достоверно не отличалось при межгрупповом сравнении ($p \geq 0,05$). Вместе с тем компенсаторно-приспособительные изменения, которые являются проявлением механизма адаптации в ответ на дефицит кровообращения в хориальной ткани, выявлялись достоверно более часто в плацентах детей с ВИЗ в

сравнении с плацентами детей II группы (57,5% и 15% соответственно, $p<0,05$). Нарушение кровообращения в хориальной ткани определялось в 2 раза чаще в плацентах детей I группы (42,5% против 20%, $p\geq 0,05$), что подтверждает наличие васкулярно-эндотелиальной дисфункции в сосудистом русле ворсинчатого хориона при ВИЗ.

При анализе иммуногистохимических показателей установлено, что плаценты детей I группы характеризовались достоверно более высоким уровнем эндотелиальной экспрессии CD15 ($p<0,05$), что свидетельствует о патологической незрелости эндотелия хориальных сосудов, развившейся в условиях плацентарной дисфункции инфекционного генеза. В ходе проведения ROC-анализа определен уровень порогового значения коэффициента экспрессии CD15 в плаценте, который соответствовал 6,0. При данном значении коэффициента экспрессии CD15 можно судить о высоком риске развития ВИЗ.

При сопоставлении результатов морфологического и иммуногистохимического исследования плацент у детей с ВИЗ установлено, что показатель коэффициента экспрессии CD15 был несколько выше в плацентах при наличии неспецифических морфологических изменений (воспалительных, инволютивно-дистрофических, нарушении дифференцировки ворсин хориона), но данные отличия не были статистически значимым ($p\geq 0,05$). В то же время обращает на себя внимание, что в плацентах с циркуляторными расстройствами показатель коэффициента экспрессии CD15 был существенно выше в сравнении с плацентами без нарушений кровообращения ($7,5\pm 0,9$ и $6,7\pm 1,9$ соответственно, $p=0,089$), что подтверждает преобладание явлений васкулярно-эндотелиальной дисфункции в плаценте при антенатальном воздействии инфекционного фактора.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

5.1. Клинико-морфологическое сопоставление изменений в плаценте, проявлений и течения врожденных инфекционных заболеваний у детей

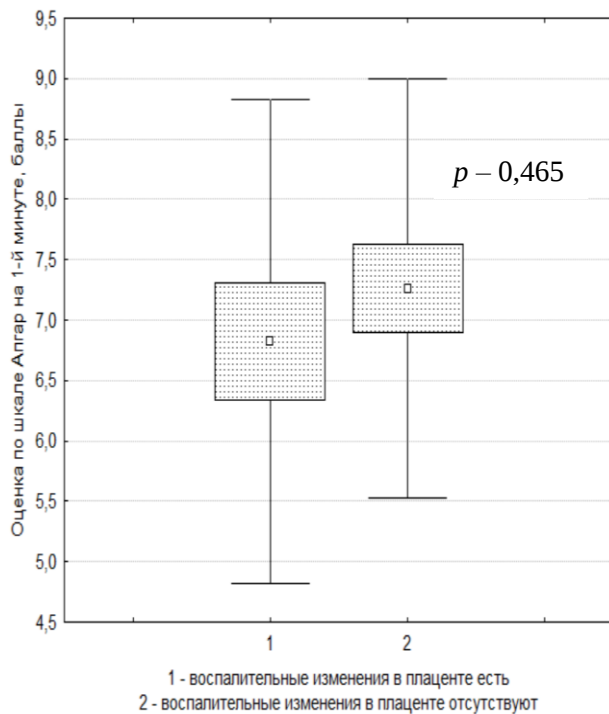
При проведении клинико-морфологического сопоставления оценивалась зависимость наличия патологических состояний в неонатальном периоде и на 1-м году жизни и морфологических изменений в плацентах детей с ВИЗ.

В таблице 5.1 представлены средние значения оценки по шкале Апгар и продолжительности госпитализации детей в зависимости от наличия морфологических изменений в плаценте.

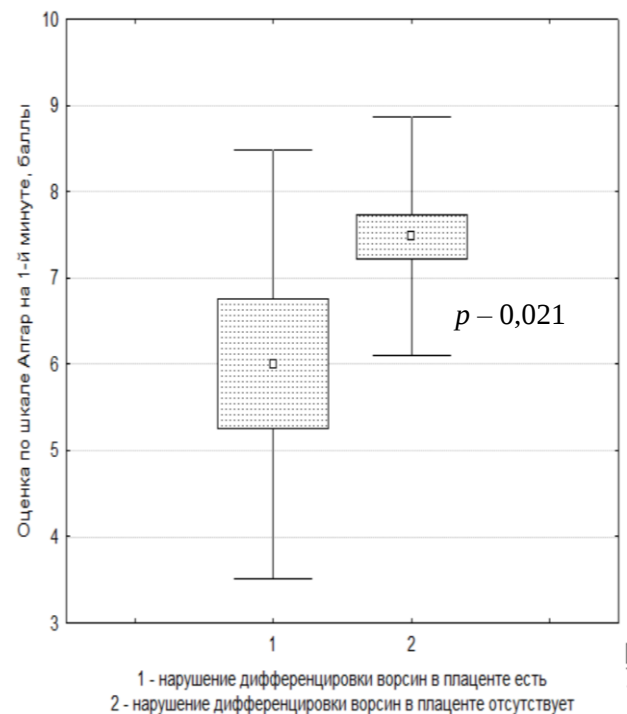
Таблица 5.1 – Показатели неонатального периода в зависимости от наличия морфологических изменений в плаценте

Морфологические изменения в плаценте		Показатели неонатального периода					
		Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	Стат. различия	Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	Стат. различия	Сроки стац. лечения, сут.	Стат. различия
Воспалительные изменения	есть	6,8±2,0	$p = 0,465$	8,2±1,3	$p = 0,849$	21,3±8,4	$p = 0,431$
	нет	7,3±1,7		8,3±1,5		24,5±14,8	
Нарушение дифференцировки и ворсин	есть	6,0±2,5	$p = 0,021$	7,4±2,1	$p = 0,026$	30,0±20,6	$p = 0,029$
	нет	7,5±1,4		8,5±0,8		20,5±6,2	
Нарушение кровообращения	есть	6,5±2,1	$p = 0,108$	7,8±1,7	$p = 0,066$	27,1±17,3	$p = 0,085$
	нет	7,5±1,5		8,6±0,9		20,2±5,9	
Инволютивно-дистрофические изменения	есть	6,7±2,1	$p = 0,275$	7,9±1,7	$p = 0,226$	25,9±16,0	$p = 0,176$
	нет	7,4±1,5		8,5±0,9		20,6±7,6	
Компенсаторно-приспособительные изменения	есть	7,0±1,8	$p = 0,769$	8,3±1,1	$p = 0,849$	21,8±8,0	$p = 0,450$
	нет	7,2±2,0		8,2±1,7		24,9±16,9	

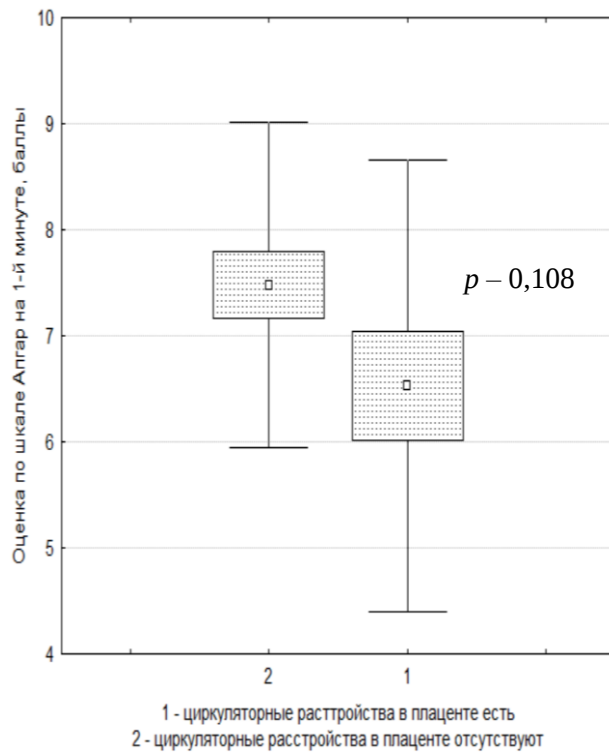
В ходе сопоставления показателей состояния здоровья детей при рождении и морфологических изменений в плаценте установлено, что оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни не имела достоверных различий в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных, циркуляторных, инволютивно-дистрофических и компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте ($p \geq 0,05$) (рис. 5.1 I, II). Однако, дети, в плацентах которых отмечались морфологические признаки нарушения дифференцировки ворсин хориона имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни в сравнении с детьми, в плацентах которых не отмечалось структурных нарушений со стороны виллезного дерева ($p < 0,05$).



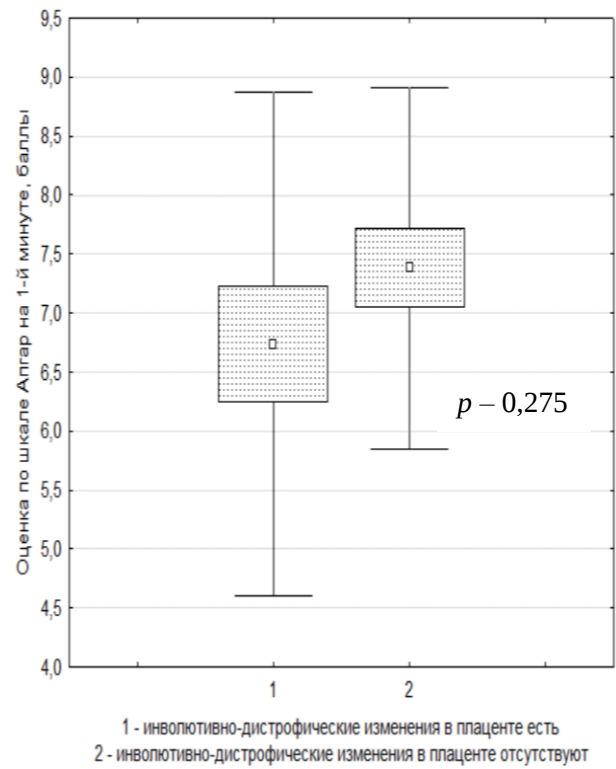
I(A)



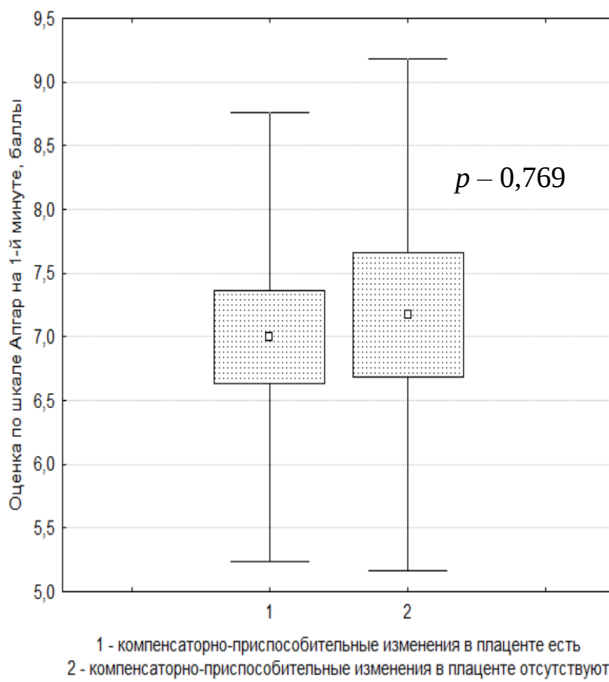
I(B)



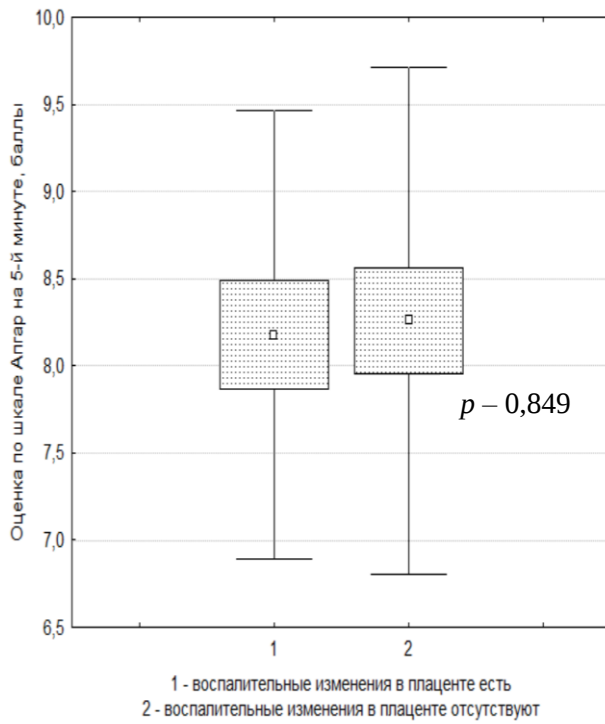
I(B)



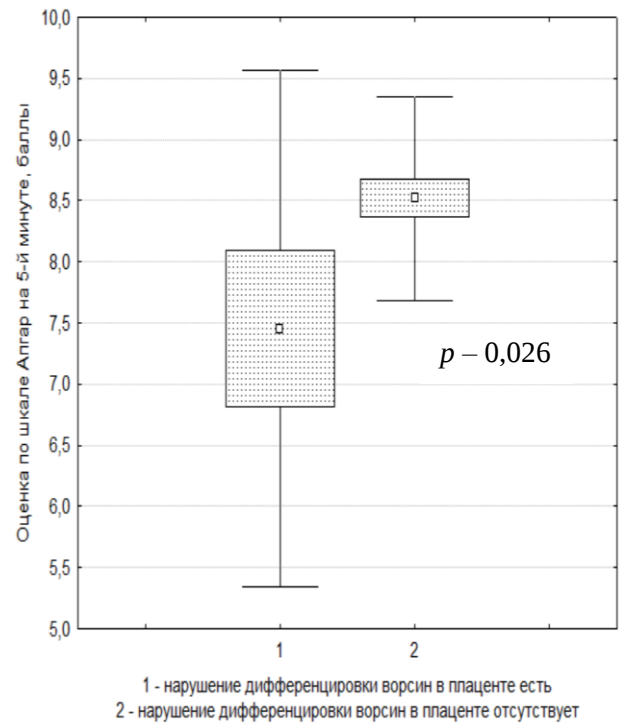
I(Г)



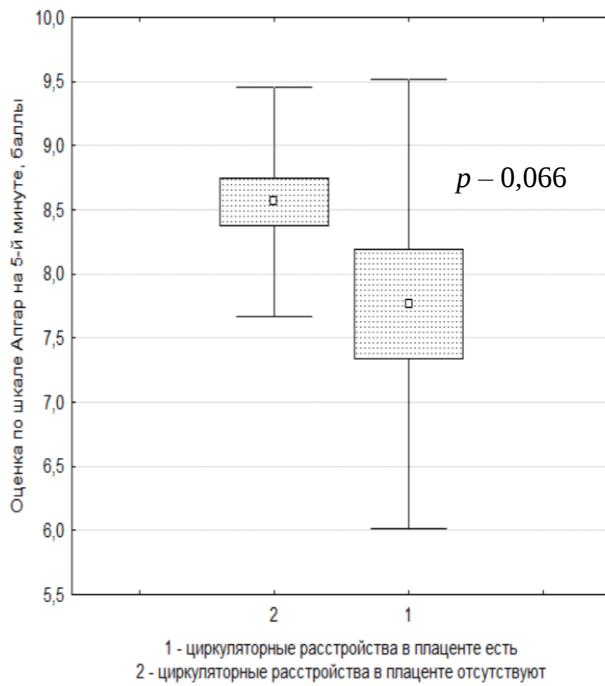
I(Д)



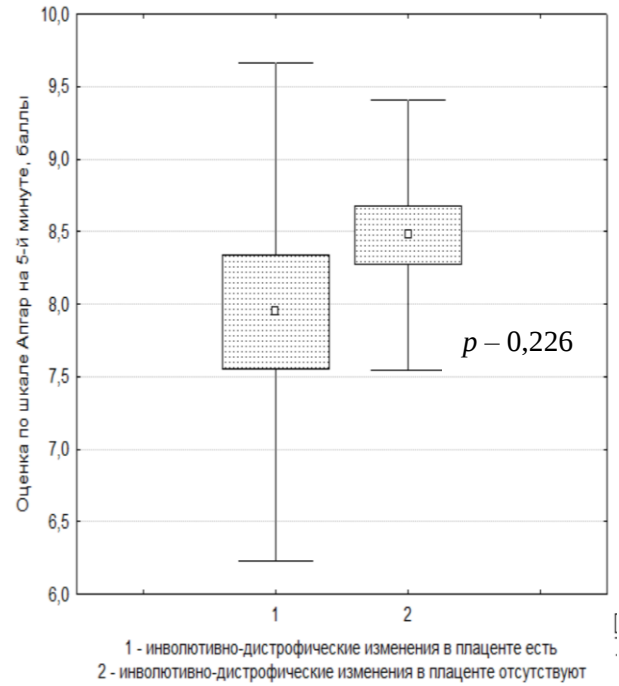
II(A)



II(Б)



II(В)



II(Г)

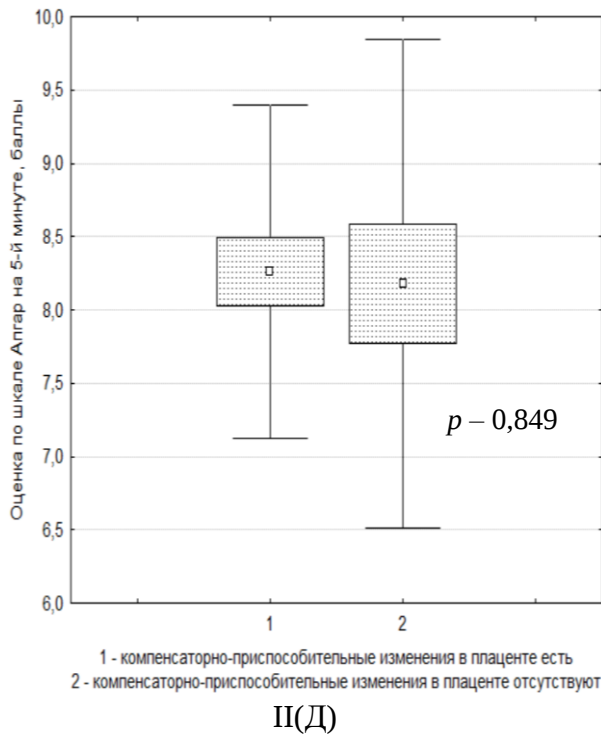
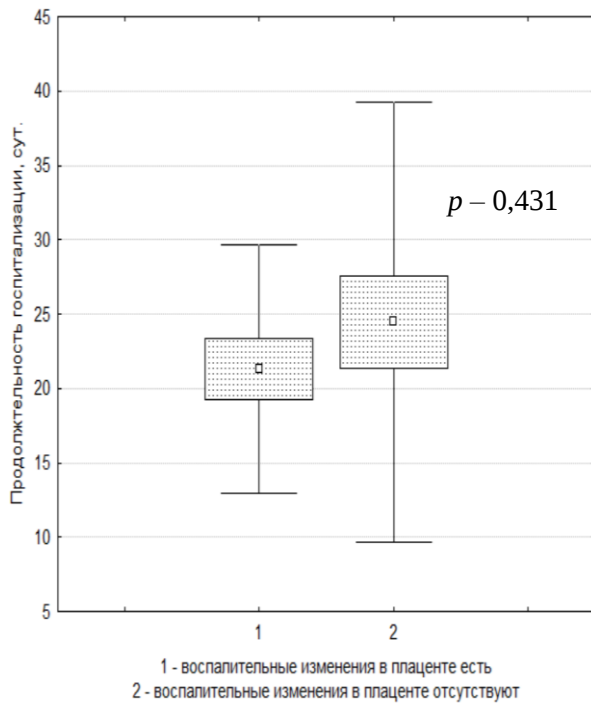
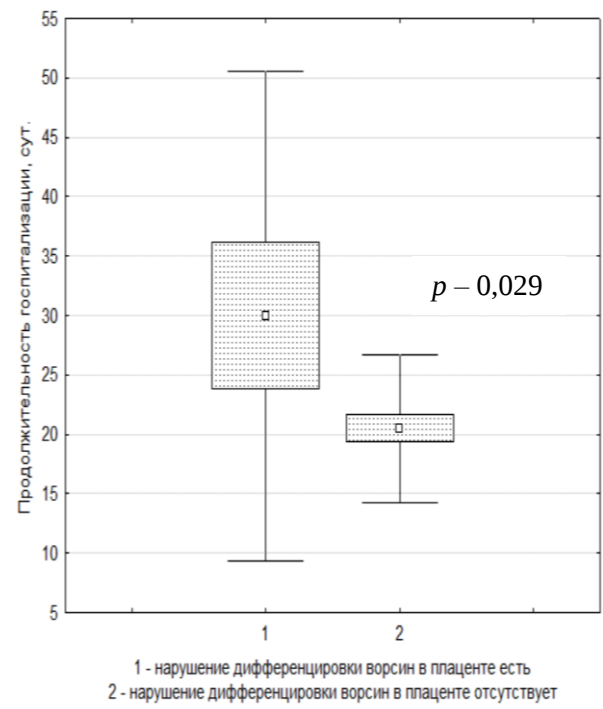


Рисунок 5.1. Оценка по шкале Апгар на 1-й (I) и 5-й минуте жизни (II) у детей с ВИЗ в зависимости от наличия морфологических изменений в плаценте: воспалительных изменений (А), нарушения созревания ворсин хориона (Б), циркуляторных расстройств (В), инволютивно-дистрофических (Г) и компенсаторно-приспособительных (Д) изменений.

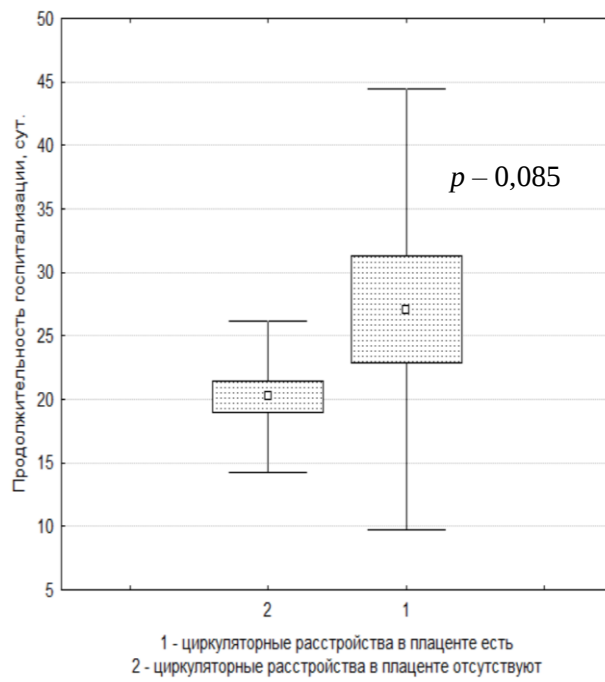
Сопоставление показателей продолжительности госпитализации детей с ВИЗ с морфологическими изменениями в плаценте показало, что дети, в плацентах которых выявлялись признаки нарушения созревания ворсин хориона, имели достоверно более продолжительные сроки нахождения на стационарном лечении в сравнении с детьми, в плацентах которых не обнаруживались структурные нарушения ворсинчатого дерева ($p < 0,05$) (рис. 5.2). При этом сроки госпитализации детей статистически не отличались в зависимости от наличия или отсутствия других морфологических изменений (воспалительных, циркуляторных, инволютивно-дистрофических, компенсаторно-приспособительных) в плаценте ($p \geq 0,05$).



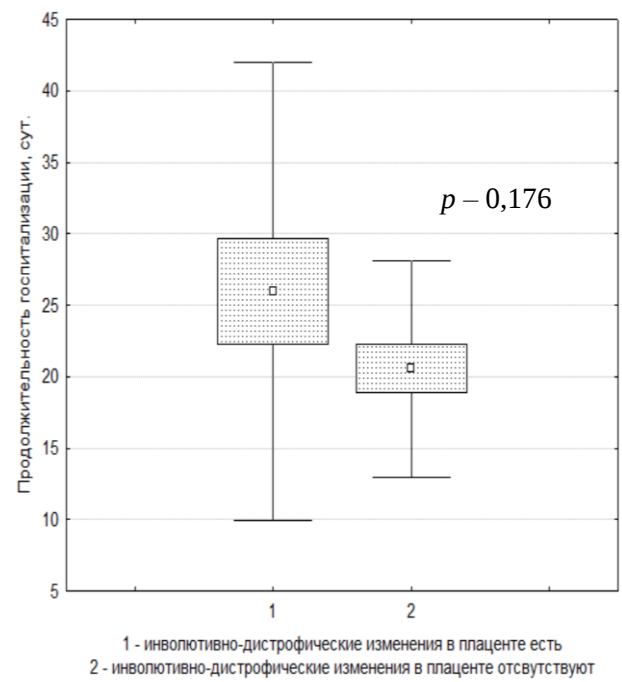
А



Б



В



Г

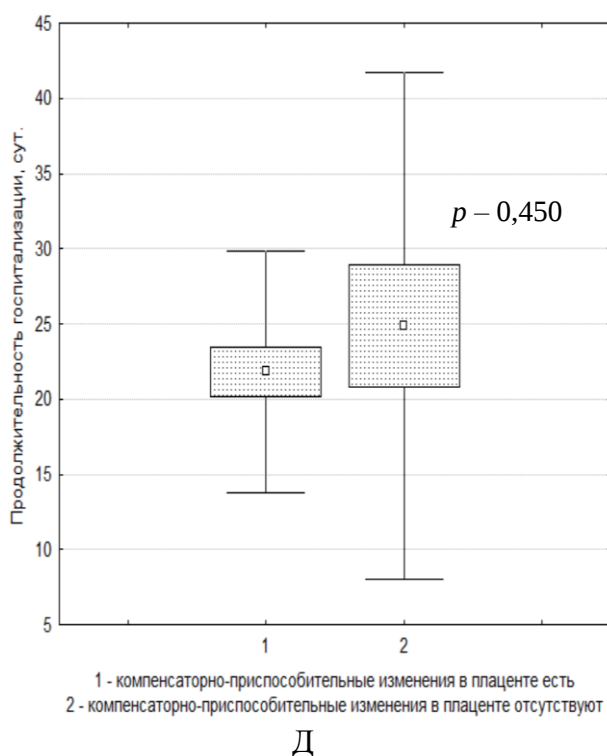
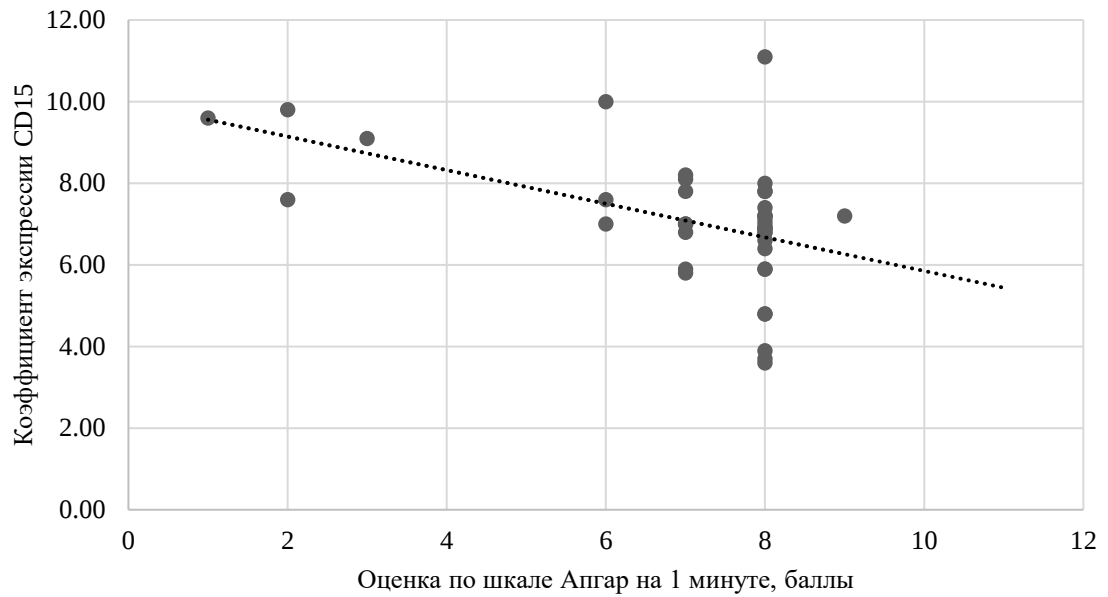


Рисунок 5.2. Продолжительность госпитализации у детей с ВИЗ в зависимости от наличия морфологических изменений в плаценте: воспалительных изменений (А), нарушения созревания ворсин хориона (Б), циркуляторных расстройств (В), инволютивно-дистрофических (Г) и компенсаторно-приспособительных (Д) изменений.

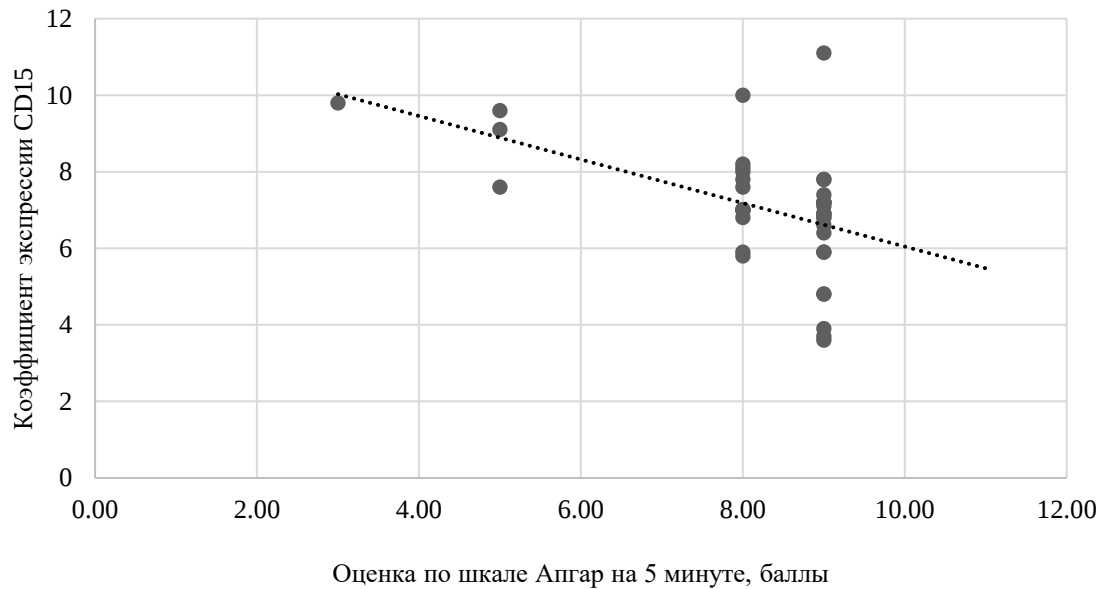
В ходе проведения корреляционного анализа (табл. 5.2) обнаружена умеренная обратная связь ($r=0,445/0,434$, $p<0,05$) между показателями коэффициента экспрессии маркера CD15 и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни (рис. 5.3 А, Б).

Таблица 5.2 - Корреляция показателей неонатального периода с коэффициентом экспрессии CD15 в плаценте

1-й коррелируемый показатель	2-й коррелируемый показатель	Коэффициент корреляции Пирсона (r)
Оценка по шкале Апгар (на 1-й/5-й минуте жизни)	Коэффициент экспрессии CD15	0,445/0,434
Продолжительность госпитализации детей	Коэффициент экспрессии CD15	0,299



А



Б

Рисунок 5.3. Зависимость коэффициента экспрессии CD15 и оценки по шкале Апгар на 1-й (А) и 5-й (Б) минутах после рождения у детей с ВИЗ.

Также отмечена слабая прямая связь ($r=0,299$, $p \geq 0,05$) между продолжительностью госпитализации детей с ВИЗ и коэффициентом экспрессии CD15 в плаценте (рис. 5.4).

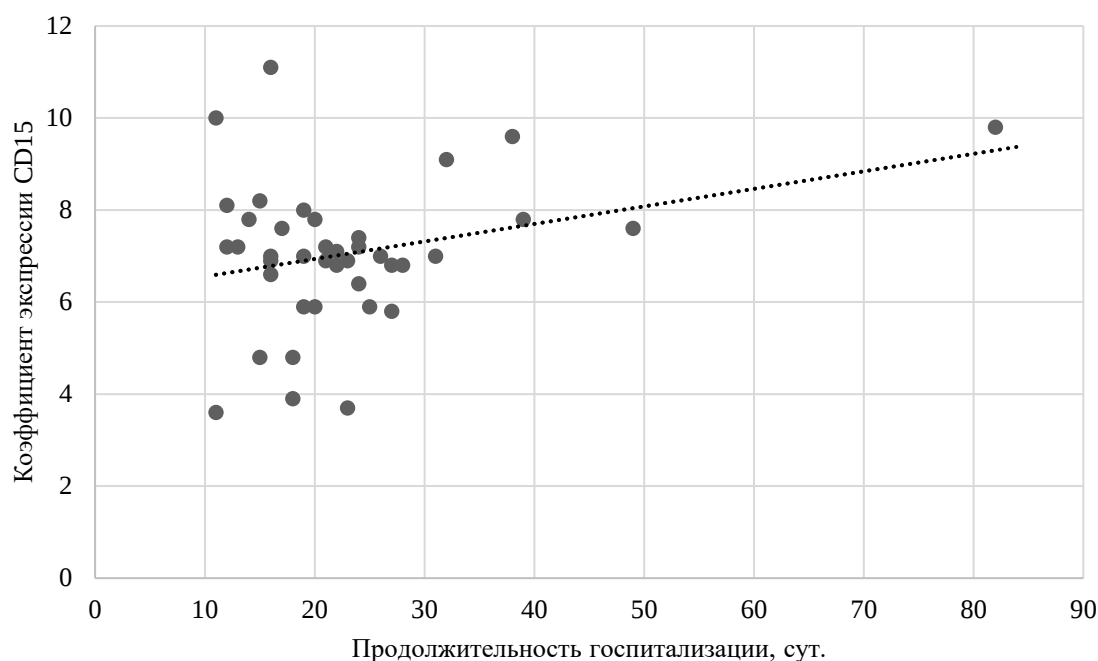


Рисунок 5.4. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от продолжительности госпитализации у детей с ВИЗ.

В ходе проведения клинико-морфологического сопоставления изменений в плаценте и течения ВИЗ у детей произведено сравнение средних показателей коэффициента экспрессии CD15 в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений на 1-м году жизни у детей (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия клинических проявлений на 1-м году жизни у детей с ВИЗ

Клинические проявления на 1-м году жизни		Коэффициент экспрессии CD15	Стат. различия
Анемия	есть	$7,1 \pm 1,8$	$p - 0,812$
	нет	$6,9 \pm 1,6$	
Аномалии развития	есть	$7,8 \pm 1,5$	$p - 0,107$
	нет	$6,7 \pm 1,6$	
Неврологические нарушения	есть	$7,5 \pm 1,9$	$p - 0,210$
	нет	$6,8 \pm 1,5$	

Уровень экспрессии CD15 в плацентах детей с ВИЗ существенно не отличался в зависимости от наличия или отсутствия анемии на 1-м году жизни ($p \geq 0,05$) (рис. 5.5).

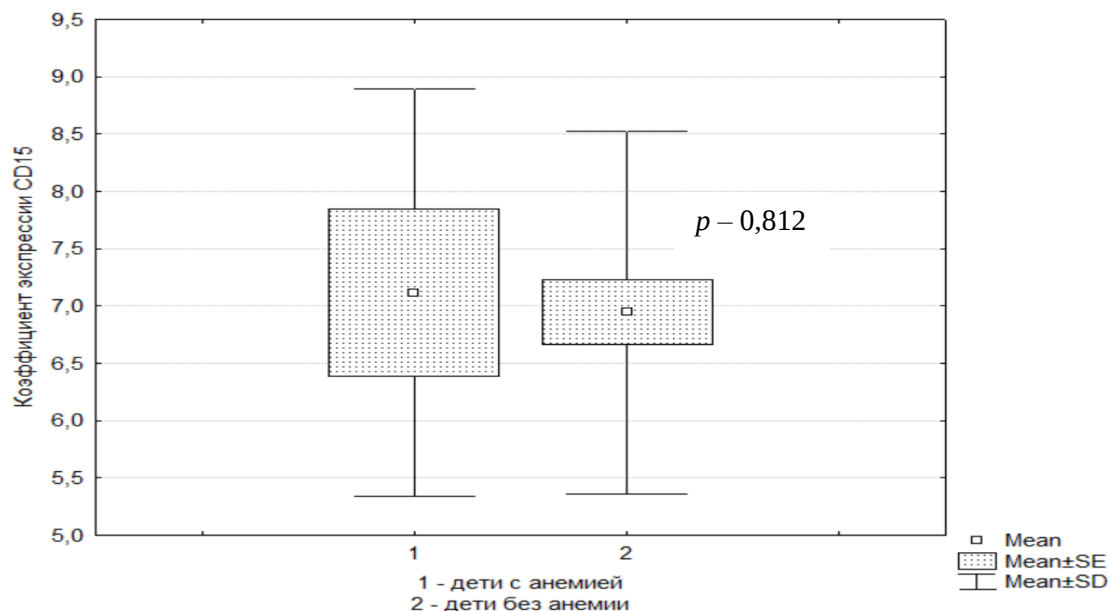


Рисунок 5.5. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия анемии у детей с ВИЗ.

Более высокими значениями коэффициента экспрессии CD15 в плацентах характеризовались детей, у которых были диагностированы врожденные пороки развития, в сравнении с детьми без аномалий ($7,8 \pm 1,5$ и $6,7 \pm 1,6$ соответственно, $p = 0,107$), однако данное межгрупповое различие не было статистически значимым (рис. 5.6).

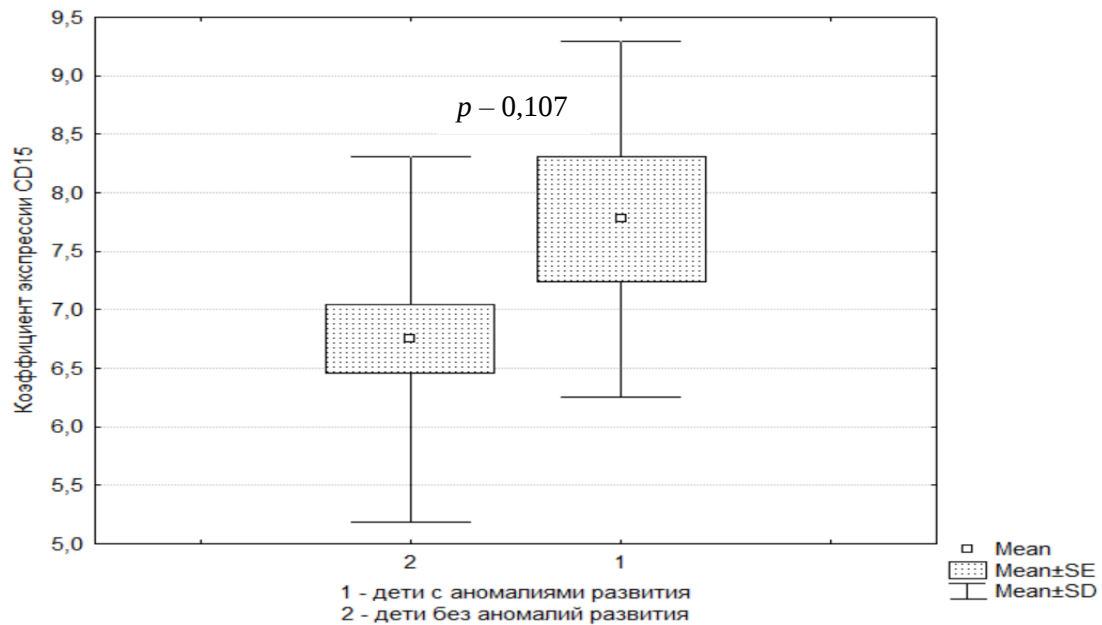


Рисунок 5.6. Коэффициент экспрессии CD15 в зависимости от наличия аномалий развития у детей с ВИЗ.

У детей с неврологическими нарушениями показатели коэффициента экспрессии были несколько выше в сравнении с детьми без неврологической патологии ($7,5 \pm 1,9$ и $6,8 \pm 1,5$ соответственно, $p=0,210$), однако достоверно не отличались при межгрупповом сопоставлении (рис. 5.7).

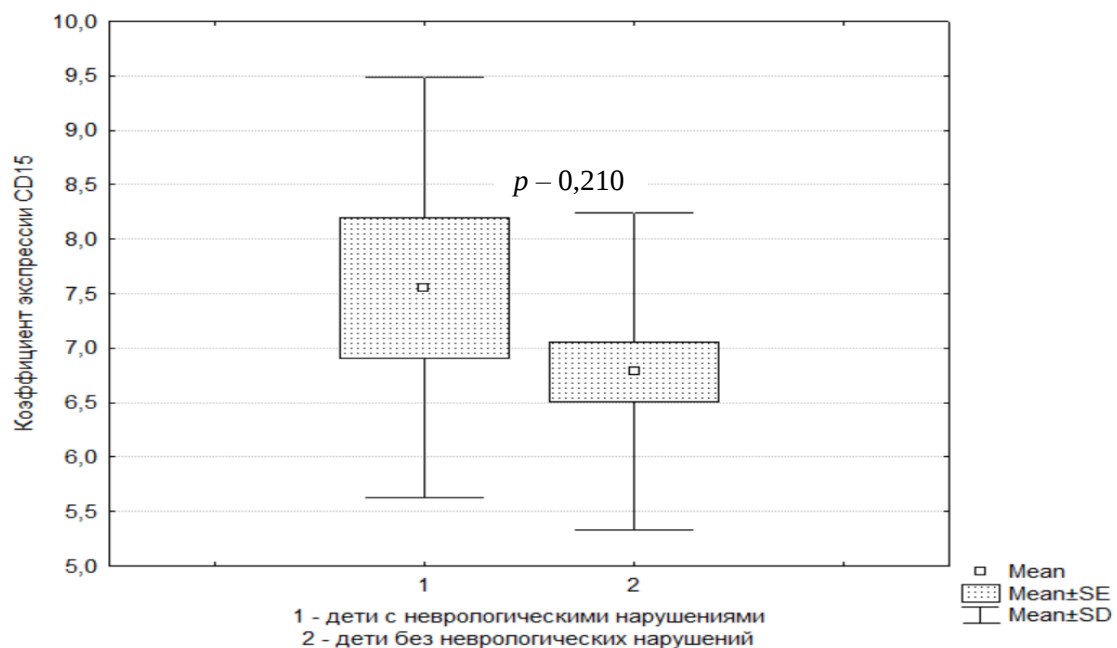


Рисунок 5.7. Коэффициент экспрессии CD15 в плацентах в зависимости от наличия неврологических нарушений у детей с ВИЗ.

5.2. Модель прогнозирования развития врожденного инфекционного заболевания

Установленные при проведении однофакторного анализа потенциально значимые предикторы реализации ВИЗ, имеющие наименьшее значение p , определяющее их статистическую значимость, были включены в множественный регрессионный анализ. Признаки, включенные в модель и их коэффициенты с уровнем значимости представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Признаки, включенные в модель прогноза развития ВИЗ

Наименование признаков		Обозначение признаков	Коэффициент (В)	Уровень значимости
Коэффициент экспрессии CD15 $\geq 6,0$	Да – 1 Нет – 0	X1	2,27	0,002
ОРЗ во время беременности	Да – 1 Нет – 0	X2	0,91	0,249
Компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте	Да – 1 Нет – 0	X3	1,19	0,149
Константа			-1,22	0,021

Получена модель прогнозирования реализации ВИЗ у новорожденного:

$$y = \exp(-1,22 + X1 \times 2,27 + X2 \times 0,91 + X3 \times 1,19) / (1 + \exp(-1,22 + X1 \times 2,27 + X2 \times 0,91 + X3 \times 1,19)).$$

Подставляя в уравнение значение признаков, выявленных в конкретном клиническом случае, рассчитывается значение «у», представляющее собой вероятность реализации ВИЗ. При рассчитанном значении «у» равном или больше 0,5, данного новорожденного следует отнести в группу высокого риска по реализации ВИЗ. Если же полученное значение «у» меньше 0,5, то новорожденного стоит отнести в группу детей, у которых реализация ВИЗ маловероятна.

Проведена оценка качества созданной модели путем построения ROC-кривой (рис. 5.8). В качестве прогноза использован результат решения диагностической задачи в виде значения «у» для каждого новорожденного, включенного в исследование. Исходные данные представлены в таблице 5.5.

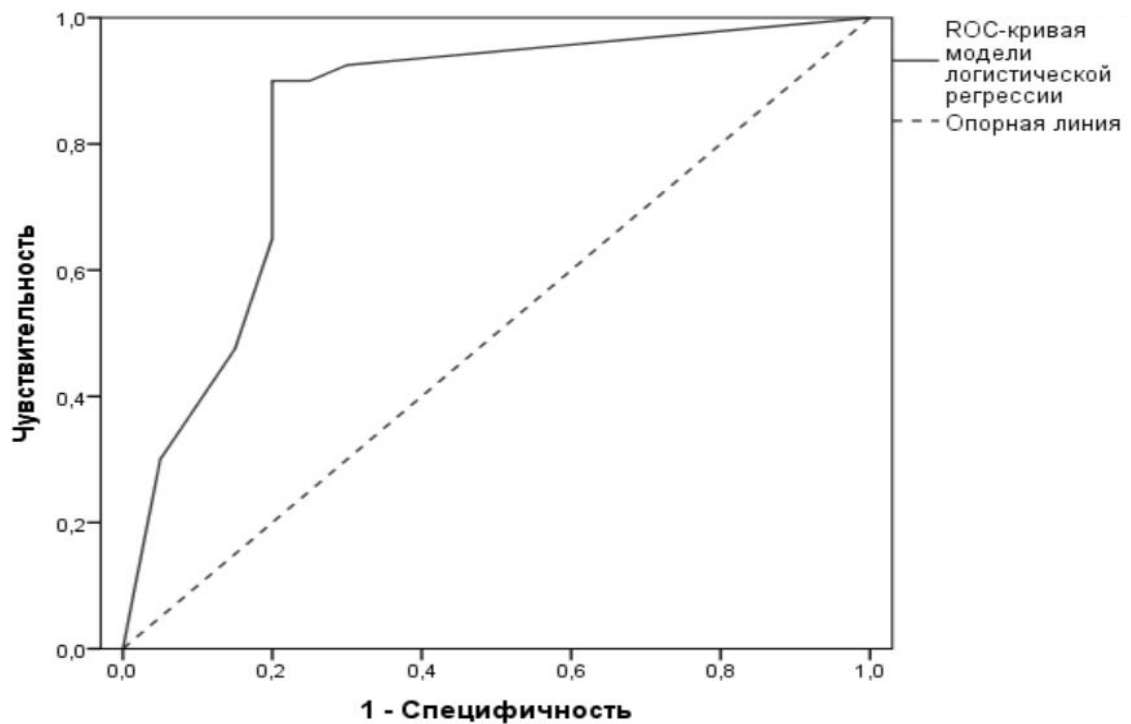


Рисунок 5.8. ROC-кривая модели логистической регрессии для прогнозирования развития ВИЗ.

Таблица 5.5 - Результаты решения прогностической задачи с помощью математической модели в зависимости от наличия ВИЗ у детей

№	ВИЗ (нет – 0, есть -1)	Прогноз
1	1	0,96
2	1	0,96
3	1	0,96
4	1	0,74
5	1	0,70
6	1	0,96
7	1	0,74
8	1	0,70
9	1	0,88
10	1	0,88
11	1	0,90
12	1	0,96
13	1	0,74
14	1	0,88
15	1	0,88
16	1	0,96
17	1	0,88
18	1	0,74
19	1	0,96

20	1	0,96
21	1	0,74
22	1	0,88
23	1	0,22
24	1	0,96
25	1	0,70
26	1	0,96
27	1	0,96
28	1	0,90
29	1	0,22
30	1	0,22
31	1	0,90
32	1	0,88
33	1	0,90
34	1	0,90
35	1	0,96
36	1	0,70
37	1	0,74
38	1	0,90
39	1	0,42
40	1	0,90
41	0	0,88
42	0	0,42
43	0	0,22
44	0	0,22
45	0	0,22
46	0	0,90
47	0	0,22
48	0	0,22
49	0	0,22
50	0	0,22
51	0	0,22
52	0	0,90
53	0	0,96
54	0	0,22
55	0	0,22
56	0	0,22
57	0	0,22
58	0	0,22
59	0	0,49
60	0	0,22

В таблице 5.6 представлены сводные данные о результатах решения прогностической задачи путем применения предложенной математической модели прогнозирования риска развития ВИЗ. Доля истинно положительных результатов (TPR) по заданной формуле созданной модели прогнозирования ВИЗ составила 90% (36 из 40), доля ложно положительных результатов (FPR) – 20% (4 из 20).

Таблица 5.6 - Результаты решения прогностической задачи с помощью математической модели в зависимости от наличия ВИЗ у детей

Результаты прогноза	Результаты наблюдения	
	С ВИЗ	Без ВИЗ
С ВИЗ	36	4
Без ВИЗ	4	16

Чувствительность модели (S_e) была рассчитана путем вычисления отношения количества верно классифицированных положительных случаев к фактическому количеству положительных случаев, выраженная в %, и составила 90%. Специфичность модели (S_p) рассчитана путем вычисления отношения количества верно классифицированных отрицательных случаев к фактическому количеству отрицательных случаев, выраженная в %, и составила 80%. Общая доля корректных предсказаний – 86,7%. Точность модели – 90%. Площадь под кривой, равная 0,839, подтверждает высокое качество модели.

Клинический пример №1.

Доношенная девочка от матери 26 лет. Настоящая беременность по счету 1-я. По поводу данной беременности женщина состояла на учете в женской консультации с 9 недель гестации. Осложнения беременности: угроза прерывания, ОРЗ на сроке 16 недель, бессимптомная бактериурия, анемия.

Роды 1-е срочные на сроке 38 4/7 недель, самопроизвольные, с наложением вакуум-экстрактора. Ребенок родился с весом 2950,0 г., ростом – 49,0 см, окружность головы – 33,0 см, окружность груди – 32,0 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. При рождении общее состояние тяжелое, обусловлено умеренными дыхательными нарушениями, неврологической симптоматикой. Через 30 мин после рождения ребенок был переведен в ОРИТН в транспортном кувете на самостоятельном дыхании.

На 1-е сутки жизни общее состояние тяжелое за счет дыхательных нарушений и кислородозависимости, без существенной динамики. Ухудшение состояния на 2-е сутки жизни: длительное апноэ, судорожная готовность.

Выполнена интубация трахеи, проводилась ИВЛ с умеренными параметрами. Через 29 часов, учитывая наличие самостоятельной дыхательной активности на низких параметрах ИВЛ, устойчивую оксигенацию, отсутствие эпизодов десатурации, ребенок был экстубирован. Далее дыхательных нарушений не отмечалось.

В неврологическом статусе с рождения преобладал синдром умеренного снижения нервно-рефлекторной возбудимости. При рождении голова конфигурирована, родовая опухоль с экхимозом в теменно-затылочной области. Очаговой неврологической симптоматики не отмечалось. Большой родничок 2,0х2,0см, нормотоничен. Желтуха со 2-х суток жизни с нарастанием в динамике. Проводилась фототерапия. Гемодинамика с рождения стабильная.

На 3-е сутки отмечалась положительная динамика в виде купирования дыхательных нарушений. Общее состояние средней тяжести, сохранялась умеренная неврологическая симптоматика. Не лихорадил. Кормился сцеженным материнским молоком. Объем кормлений усваивал.

С 4-х суток жизни находился в палате интенсивной терапии отделения патологии новорожденных. Состояние средней степени тяжести, обусловлено неврологической симптоматикой. Эпизодов апноэ, десатурации не отмечалось. Кормление смесью через рожок. Очаговой неврологической симптоматики нет. Двигательная активность недостаточная. Крик средней силы. Рефлексы новорожденных неустойчивые. Большой родничок 2,0х2,0см, нормотоничен. Ребенок несколько пониженного питания. Кожные покровы чистые, с иктеричным оттенком. Пуповинный остаток под скобой. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 148/мин. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 50/мин. Живот мягкий, глубокой пальпации доступен. Печень и селезенка не увеличены. Перистальтика не нарушена. Мочится регулярно. Стул переходный.

На 7 сутки жизни переведен в палату совместного пребывания с матерью. Состояние средней степени тяжести. Двигательная активность снижена. Сохранялась умеренно выраженная гипотония. Рефлексы новорожденных неустойчивые. Очаговой неврологической симптоматики нет. Большой родничок

2,0х2,0см, нормотоничен. Кожные покровы чистые, с желтушным оттенком. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 140/мин. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧДД 46/мин. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика не нарушена. Мочится достаточно. Стул переходный.

Лабораторные данные (табл. 5.7, 5.8):

Таблица 5.7 - Динамика показателей клинического анализа крови

Показатель	Возраст		
	1-е сутки	7-е сутки	16-е сутки
Лейкоциты	37,4	13,2	14,0
Палочкоядерные нейтрофилы	5,0	0	0
Сегментоядерные нейтрофилы	59,0	46,0	35,0
Лимфоциты	24,0	30,0	39,0
Моноциты	6,0	13,0	14,0
Эозинофилы	3,0	11,0	12,0
Гемоглобин	167,0	155,0	130,0
Эритроциты	5,0	4,85	4,1
Тромбоциты	241,0	307,0	371,0

Таблица 5.8 - Динамика биохимических показателей

Показатель	Возраст		
	1-е сутки	7-е сутки	16-е сутки
Общий белок	62,0	60,0	67,0
СРБ	0,19	1,3	0,6
Мочевина	2,7	1,6	1,9
Креатинин	70,0	40,0	60,0
АЛТ	34,0	35,1	35,0
АСТ	83,0	106,0	42,0
Билирубин общий	53,0	255	170,0
Билирубин прямой	4,8	0,6	8,8

ИФА на ВИЗ – IgM, IgG (+) к ВПГ 1 и 2 типа.

Данные инструментальных исследований:

НСГ – умеренная гиперэхогенность перивентрикулярных зон.

Рентгенография ОГК – усиление легочного рисунка в прикорневых отделах.

Консультация офтальмолога – ретинальные кровоизлияния обоих глаз, периферический хориоретинит левого глаза.

Морфологическое исследование плаценты - нормопластический тип строения плаценты, компенсаторно-приспособительные, инволютивные изменения в плацентарной ткани. При иммуногистохимическом исследовании плаценты с маркером CD15 коэффициент экспрессии составил 6,8.

С целью определения индивидуального риска реализации ВИЗ произведен расчёт по формуле:

$$y = \exp(-1,22 + 1 \times 2,27 + 1 \times 0,91 + 1 \times 1,19) / (1 + \exp(-1,22 + 1 \times 2,27 + 1 \times 0,91 + 1 \times 1,19)).$$

$y = 0,96$, что позволяет прогнозировать ВИЗ.

На основании предложенной математической модели прогноз по реализации ВИЗ в неонатальном периоде у новорожденного подтвердился.

Во время нахождения в стационаре получал поддерживающую и корригирующую инфузионную терапию, антибактериальную (ампициллин+сульбактам, амикацин), противовирусную (ацикловир), симптоматическую терапию; проводилась консервативная терапия гипербилирубинемии – фототерапия.

На фоне проводимого лечения отмечалось улучшение состояния в виде стабилизации неврологического статуса.

Выписан в возрасте 17 суток с весом 3440,0 г.

При выписке: состояние удовлетворительное. Не лихорадит. Катаральных явлений нет. На осмотр и манипуляции реагирует повышением двигательной активности, громким эмоциональным криком. Отмечается зрительное сосредоточение. Двигательная активность достаточная. Кормится грудью, докорм сцеженным молоком. Объем кормлений усваивает. В весе прибавляет. Большой родничок 2,0x2,0см, нормотоничен. Мышечный тонус достаточный, симметричный. Рефлексы новорожденных вызываются в полном объеме, живые. Очаговой неврологической симптоматики нет. В остальном по органам и системам без особенностей.

Диагноз основной: Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, с поражением глаз (периферический хориоретинит левого глаза).

Диагноз сопутствующий: Церебральная ишемия 1ст. Синдром дыхательных расстройств у новорожденного (купирован). Умеренная асфиксия при рождении.

Клинический пример №2.

Доношенный мальчик от матери 30 лет с отягощенным соматическим анамнезом (гипотиреоз). Настоящая беременность 2-я. 1-я беременность окончилась родами нормальными. По поводу данной беременности женщина состояла на учете в женской консультации с 8 недель гестации. Беременность осложнилась кольпитом (санирован).

Роды 2-е срочные на сроке 41 неделя, самопроизвольные. Ребенок родился с весом 3650,0 г., ростом – 52,0 см, окружность головы – 35,0 см, окружность груди – 35,0 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении общее состояние удовлетворительное. Приложен к груди в родильном зале.

С рождения состояние удовлетворительное. Находился на совместном пребывании в стационаре с матерью. К кормлению просыпался регулярно. На грудном вскармливании. Питание усваивал. Большой родничок 1,5х1,5, нормотоничен. Рефлексы новорожденных живые. На осмотр и манипуляции реагировал повышением двигательной активности, громким эмоциональным криком. Мышечный тонус достаточный, симметричный. Судорог, очаговой неврологической симптоматики нет. Не лихорадил. По органам и системам без особенностей. Пупочный остаток без воспалительных изменений.

Морфологическое исследование плаценты – нормопластический тип строения плаценты, реактивные изменения в плацентарной ткани. Восходящая инфекция бактериального типа 1 стадии – серозный париетальный хориодецидуит. При иммуногистохимическом исследовании плаценты с применением маркера CD15 коэффициент экспрессии составил 1,2.

С целью определения индивидуального риска реализации ВИЗ произведен расчёт по формуле:

$$y = \exp(-1,22 + 0 \times 2,27 + 0 \times 0,91 + 0 \times 1,19) / (1 + \exp(-1,22 + 0 \times 2,27 + 0 \times 0,91 + 0 \times 1,19)).$$

$y = 0,22$, что позволяет отнести ребенка в группу детей, у которых реализация ВИЗ маловероятна.

На основании предложенной математической модели прогноз об отсутствии вероятности развития ВИЗ в неонатальном периоде у новорожденного подтвердился.

Ребенок выписан на 4 сутки жизни в удовлетворительном состоянии с весом 3372,0г. Течение неонатального периода без особенностей.

Таким образом, представленные клинические примеры демонстрируют высокую прогностическую ценность разработанной модели, что является основанием рекомендовать ее применение в клинической практике.

5.3. Резюме

В ходе проведения клинико-морфологического сопоставления изменений в плаценте, проявлений и течения ВИЗ у детей установлено, что оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни не имела достоверных различий в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных, циркуляторных, инволютивно-дистрофических и компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте ($p \geq 0,05$). Однако, дети, в плацентах которых отмечались морфологические признаки нарушения дифференцировки ворсин хориона имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни в сравнении с детьми, в плацентах которых не отмечалось структурных нарушений со стороны виллезного дерева ($p < 0,05$). Также установлено, что дети, в плацентах которых выявлялись признаки нарушения созревания ворсин хориона, имели достоверно более продолжительные сроки нахождения на стационарном лечении в сравнении с детьми, в плацентах которых не обнаруживались структурные нарушения ворсинчатого дерева ($p < 0,05$). При этом сроки госпитализации детей статистически не отличались в зависимости от наличия или отсутствия других морфологических изменений (воспалительных, циркуляторных, инволютивно-дистрофических, компенсаторно-приспособительных) в плаценте ($p \geq 0,05$).

При проведении корреляционного анализа обнаружена умеренная обратная связь ($r=-0,445/0,434$, $p<0,05$) между показателями экспрессии маркера CD15 и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни, а также слабая прямая связь ($r=0,299$, $p\geq 0,05$) между продолжительностью госпитализации детей с ВИЗ и коэффициентом экспрессии CD15 в плаценте.

Сопоставление показателей иммуноэкспрессии CD15 в плаценте с клиническими проявлениями у детей с ВИЗ на 1-м году жизни показало, что более высокими значениями коэффициента экспрессии CD15 в плацентах характеризовались дети, имеющие врожденные аномалии развития и неврологические нарушения, что, однако, не имело статистически значимого различия при сравнении между группами ($p\geq 0,05$).

Созданная на основании результатов проведенного исследования модель прогноза риска развития ВИЗ имеет высокую чувствительность (90%) и специфичность (80%), что свидетельствует о правильном выборе предикторов и возможности рекомендации ее к практическому применению.

В рамках проведенного исследования наибольшие показатели (в порядке убывания значения) в формуле расчета для прогноза риска реализации ВИЗ имеют коэффициент экспрессии CD15, наличие компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте и ОРЗ во время беременности. В то же время другие изученные факторы (лабораторные, клинические, этиология ВИЗ и т.д.) не оказывают значимого влияния на чувствительность и специфичность модели прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ВИЗ сопряжена со значительными трудностями ввиду многообразия клинических проявлений, высокой частоты латентных и субклинических форм со скрытыми и минимальными проявлениями, отсутствием среди них специфических и дифференциально значимых клинических симптомов [10, 24, 27, 71, 80]. Вместе с тем раннее выявление и своевременная терапия ВИЗ зачастую имеет решающее значение в исходе заболевания.

По мнению ряда исследователей, анализ течения беременности и родов и акушерского анамнеза матерей имеет важное значение в прогнозировании ВИЗ. В частности, к факторам риска развития ВИЗ авторы относят данные отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (наличие аборт, выкидышей, хронических заболеваний репродуктивной системы), осложнения беременности (маловодие, ОРЗ, анемия, гестоз) и др. [5, 7, 8, 24, 84].

В нашем исследовании анализ клинико-анамнестических данных матерей показал, что существенных межгрупповых различий в акушерском анамнезе и исходах предыдущих беременностей не наблюдалось ($p \geq 0,05$). Несмотря на то, что большинство женщин обеих клинических групп имели разнообразную экстрагенитальную патологию (82,5% в I группе и 65% во II группе, $p \geq 0,05$), достоверных отличий в частоте встречаемости отдельных фоновых соматических состояний при беременности не выявлено ($p \geq 0,05$). В то же время осложнения беременности регистрировались вдвое чаще у матерей детей I группы (72,5% против 35%, $p < 0,05$), однако статистически значимых отличий в структуре неблагоприятных факторов осложненного течения беременности у матерей детей исследуемых групп также не выявлено ($p \geq 0,05$), за исключением того, что матери детей с ВИЗ достоверно более часто переносили острые респираторные заболевания во время беременности (60% против 20%, $p < 0,05$).

Согласно литературным данным дети с ВИЗ при рождении зачастую характеризуются адекватными массо-ростовыми показателями и имеют удовлетворительное состояние при рождении, однако, в дальнейшем в позднем

неонатальном периоде может происходить манифестация ВИЗ [7, 80]. Имеющиеся в литературе сведения об отдаленных исходах ВИЗ свидетельствуют о высокой частоте неврологических нарушений, инвалидизации, формировании хронической патологии различных органов и систем, а также предрасположенности к инфекционно-воспалительным заболеваниям [20, 71, 73, 81, 85, 103, 156].

В ходе проведенного исследования установлено, что несмотря на реализацию или отсутствие ВИЗ дети сравниваемых групп при рождении были статистически сопоставимы по антропометрическим данным и сроку гестации. Дети с ВИЗ имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте в сравнении с детьми II группы ($7,2 \pm 1,8$ и $8,0 \pm 0,6$ соответственно, $p < 0,05$), при этом оценка на 5-й минуте жизни статистически не отличалась в I и II группе ($8,2 \pm 1,4$ и $8,7 \pm 0,5$ соответственно, $p \geq 0,05$). Клинические симптомы и синдромы, установленные у детей с ВИЗ после рождения, отличались многообразием, среди них достоверно более часто в сравнении детьми II группы диагностировались воспалительные поражения легких и печени, кардиальная патология и дыхательные нарушения ($p < 0,05$). В неонатальном периоде у детей с ВИЗ были выявлены существенные отклонения в гематологических показателях, указывающие на наличие активного воспалительного процесса в организме. Кроме того, у детей с ВИЗ выявлялись изменения в биохимических показателях крови, свидетельствующие о наличии нарушений гликемического профиля и поражения почек и печени. Катамнез детей с ВИЗ на первом году жизни имел следующие особенности: наиболее часто выявлялась клиническая симптоматика в виде поражения ЦНС (24,3%), ФРЖКТ (18,9%), анемии (16,2%), атопического дерматита (13,5%). При этом у детей с ВИЗ достоверно преобладала частота неврологических нарушений ($p < 0,05$), а межгрупповые различия в частоте встречаемости остальных клинических проявлений не были статистически значимыми ($p \geq 0,05$). На 1-м году жизни у детей с ВИЗ отмечена достоверно более высокая заболеваемость острыми респираторными заболеваниями в сравнении с детьми II группы (75,6% и 45% соответственно, $p < 0,05$). Различные аномалии развития органов и систем выявлялись чаще у детей I группы в сравнении со II группой (21,6% и 5%

соответственно), что, однако, не было статистически значимым ($p \geq 0,05$). В годовалом возрасте дети с ВИЗ существенно не отличались по массо-ростовым показателям в сравнении с детьми контрольной группы ($p \geq 0,05$), в то же время показатели роста у девочек и веса у мальчиков и девочек были несколько ниже.

По мнению ряда исследователей, ценным методом диагностики ВИЗ является гистологическое исследование плаценты [63, 65, 69, 79, 140]. В настоящее время в широкой практике для исследования плаценты применяется метод световой микроскопии, позволяющий выявить инфекционно-воспалительные, структурные, циркуляторные, дегенеративно-дистрофические процессы в хориальной ткани. Однако диапазон гистологических изменений в плаценте колеблется от клинически весьма значимых (несоответствие морфологии плаценты сроку гестации, хориоамниониты, расстройства кровообращения) до полного их отсутствия, что нередко противоречит клиническим исходам, реализующимся в неонатальном периоде [58, 114]. Кроме того, в ряде случаев при доношенной беременности к моменту родоразрешения воспалительные изменения в плаценте могут отсутствовать, а признаки плацентарной недостаточности в данном случае будут служить единственным свидетельством перенесенной на более ранних сроках гестации инфекции [58, 64]. С другой стороны, в исследовании А.В. Цинзерлинга с соавт. (2002) показано, что частота выявления инфекционных поражений последа значительно выше частоты реализации ВИЗ [92].

В рамках проведенного анализа морфологических заключений установлено, что в I группе строение плаценты не соответствовало сроку гестации в 27,5% случаев, что было больше, чем во II группе (15%), но не имело статистической разницы ($p \geq 0,05$). Воспалительные изменения в последах у детей сравниваемых групп регистрировались практически с одинаковой частотой: 42,5% плацент детей I группы и 35% II группы ($p \geq 0,05$). Инволютивно-дистрофические изменения, которые могут являться проявлениями старения плаценты, а также формироваться в исходе воспалительного процесса, встречались несколько чаще в I группе (47,5% против 35%), что достоверно не отличалось при межгрупповом сравнении ($p \geq 0,05$). Вместе с тем компенсаторно-приспособительные изменения, которые являются

проявлением механизма адаптации в ответ на дефицит кровообращения в хориальной ткани, выявлялись достоверно более часто в плацентах детей с ВИЗ в сравнении с плацентами детей II группы (57,5% и 15% соответственно, $p < 0,05$). Нарушение кровообращения в хориальной ткани определялось в 2 раза чаще в плацентах детей I группы (42,5% против 20%, $p \geq 0,05$), что подтверждает наличие васкулярно-эндотелиальной дисфункции в сосудистом русле ворсинчатого хориона при ВИЗ.

Ранее проведенными исследованиями показано, что иммунодетекция CD15 является ценным маркером для выявления незрелости эндотелия сосудистого русла ворсин хориона, а иммунофенотипирование хориальной ткани антителами против CD15 антигена позволяет выявить скрытые формы хронической плацентарной недостаточности, а также определить ее степень [158, 159]. Кроме того, установлено, что в плацентах с морфологическими признаками хронической фетоплацентарной недостаточности выявляется достоверно более высокий уровень внутрисосудистой экспрессии CD15 в сравнении с плацентами с нормопластическим строением [38].

Проведенное нами иммуногистохимическое исследование выявило избыточную экспрессию CD15 в плацентах у доношенных детей с ВИЗ (коэффициент экспрессии в I группе составил $6,9 \pm 0,9$, во II группе – $2,7 \pm 2,6$, $p < 0,05$), что отражает патологическую незрелость сосудов, развившуюся в условиях хронической плацентарной дисфункции инфекционного генеза, и свидетельствует о перенесенном в антенатальном периоде инфекционном заболевании. При сопоставлении результатов морфологического и иммуногистохимического исследования плацент у детей с ВИЗ установлено, что показатель коэффициента экспрессии CD15 был несколько выше в плацентах при наличии неспецифических морфологических изменений (воспалительных, инволютивно-дистрофических, нарушении дифференцировки ворсин хориона), но данные отличия не были статистически значимым ($p \geq 0,05$). В то же время обращает на себя внимание, что в плацентах с циркуляторными расстройствами показатель коэффициента экспрессии CD15 был существенно выше в сравнении с плацентами

без нарушений кровообращения ($7,5 \pm 0,9$ и $6,7 \pm 1,9$ соответственно, $p=0,089$), что подтверждает преобладание явлений васкулярно-эндотелиальной дисфункции в плаценте при антенатальном воздействии инфекционного фактора.

При проведении клинико-морфологического сопоставления изменений в плаценте с особенностями неонатального периода и результатами наблюдения за детьми с ВИЗ на 1-м году жизни выявлено, что дети, в плацентах которых определялись признаки нарушения созревания ворсин хориона, имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар и более продолжительные сроки нахождения на стационарном лечении в сравнении с детьми, в плацентах которых не обнаруживались структурные нарушения ворсинчатого дерева ($p<0,05$). При этом сроки госпитализации детей и оценка по шкале Апгар статистически не отличались в зависимости от наличия или отсутствия других морфологических изменений (воспалительных, циркуляторных, инволютивно-дистрофических, компенсаторно-приспособительных) в плаценте ($p \geq 0,05$).

Также в ходе проведения корреляционного анализа обнаружено, что более высокий уровень экспрессии CD15 в плацентах был ассоциирован с низкой оценкой по шкале Апгар ($r=0,445/0,434$, $p<0,05$) и более длительным нахождением детей на стационарном лечении ($r=0,299$, $p \geq 0,05$), что позволяет судить о том, что в ряде случаев тяжесть поражения эндотелия сосудов в плаценте может клинически сопровождаться более низкими показателями состояния здоровья детей при рождении, а также затяжными формами ВИЗ с пролонгацией периода госпитализации.

Кроме того, более высокие показатели иммуноэкспрессии CD15 регистрировались у детей с неврологическими нарушениями и врожденными аномалиями развития ($p \geq 0,05$), что подтверждает патогенетическую связь васкулярно-эндотелиальной патологии сосудистого русла плаценты с органной дисфункцией у детей с ВИЗ после рождения.

Созданная на основании результатов проведенного исследования модель прогноза развития ВИЗ имеет высокую чувствительность (90%) и специфичность

(80%), что свидетельствует о правильном выборе предикторов и возможности рекомендации ее к практическому применению.

Как было указано в разделе 5.2 в рамках проведенного исследования наибольшие показатели (в порядке убывания значения) в формуле расчета для прогноза риска реализации ВИЗ имеют коэффициент экспрессии CD15, наличие компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте и ОРЗ во время беременности. В то же время другие изученные факторы (лабораторные, клинические, этиология ВИЗ и т.д.) не оказывают значимого влияния на чувствительность и специфичность модели прогноза. При этом существенное влияние на модель оказывают анамнестические данные о неких «ОРЗ», перенесенных во время беременности. Данное явление может быть объяснено тем, что, возможно, под маской ОРЗ у беременных «скрывались» инфекционные заболевания TORCH-комплекса, такие, как ЦМВИ, токсоплазмоз, респираторные формы микоплазмоза и хламидиоза, ВПГ-инфекция, которые могут протекать с аналогичной клинической картиной, особенно у беременных на фоне физиологического изменения типов иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

1. У доношенных детей с ВИЗ оценка по шкале Апгар на 1-й минуте была достоверно ниже в сравнении с детьми II группы ($7,2 \pm 1,8$ и $8,0 \pm 0,6$ соответственно, $p < 0,05$), при этом оценка на 5-й минуте жизни статистически не отличалась в сравниваемых группах ($8,2 \pm 1,4$ и $8,7 \pm 0,5$ соответственно, $p \geq 0,05$). Клинические проявления у доношенных детей с ВИЗ в периоде новорожденности отличались многообразием, среди них с достоверно более высокой частотой диагностировались воспалительные поражения легких и печени, кардиопатии и дыхательные нарушения ($p < 0,05$). Катамнестические показатели на 1-м году жизни у доношенных детей с ВИЗ характеризовались достоверным преобладанием неврологических нарушений, высокой заболеваемостью ОРЗ ($p < 0,05$).

2. Частота выявления факторов осложненного течения беременности у матерей детей обеих групп статистически не отличалась, за исключением того, что матери детей с ВИЗ достоверно чаще переносили острые респираторные заболевания в период беременности в сравнении с матерями детей контрольной группы (60% против 20%, $p < 0,05$).

3. Частота воспалительных поражений в плацентах доношенных детей с ВИЗ, наряду с другими неспецифическими изменениями (инволютивно-дистрофическими, структурными, циркуляторными) не имела статистически значимых отличий в сравнении с контрольной группой ($p \geq 0,05$). При этом в плацентах доношенных детей с ВИЗ была достоверно выше частота выявления компенсаторно-приспособительных изменений (57,5% против 15%, $p < 0,05$) в виде повышенного содержания синцитиальных узелков, гиперплазии синцитиокапиллярных мембран и ангиоматоза. Иммуногистохимически в плацентах доношенных детей с ВИЗ выявлялся достоверно более высокий уровень эндотелиальной экспрессии CD15 в сравнении с плацентами детей II группы ($6,9 \pm 0,9$ и $2,7 \pm 2,6$ соответственно, $p < 0,05$).

4. Дети с ВИЗ, в плацентах которых выявлялись признаки нарушения созревания ворсин хориона, имели достоверно более низкую оценку по шкале

Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни и более продолжительные сроки нахождения на стационарном лечении в сравнении с детьми, в плацентах которых не обнаруживались структурные нарушения ворсинчатого дерева ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа у детей с ВИЗ выявлена умеренная обратная связь между показателями экспрессии маркера CD15 в плаценте и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни ($r = -0,445/0,434$, $p < 0,05$), а также слабая прямая связь между продолжительностью госпитализации и коэффициентом экспрессии CD15 в плаценте ($r = -0,299$, $p \geq 0,05$).

5. Разработанная на основе комплексной оценки изученных факторов математическая модель прогнозирования ВИЗ у доношенных новорожденных имеет высокую чувствительность (90%) и специфичность (80%), при ограниченном количестве предикторов (всего три). Наибольшие коэффициенты в формуле модели имеют коэффициент экспрессии CD15 в хориальной ткани, наличие ОРЗ во время беременности и компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте; другие изученные факторы (анамнестические, клинические, этиология ВИЗ и т.д.) не оказывают значимого влияния на чувствительность и специфичность модели прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования в плацентах доношенных детей с определением коэффициента экспрессии маркера CD15 для выявления эндотелиальной дисфункции инфекционного генеза в ворсинах хориона, даже при адекватных массо-ростовых показателях и удовлетворительном состоянии при рождении.

2. У доношенных новорожденных с целью персонифицированной оценки риска развития ВИЗ вне зависимости от состояния при рождении целесообразно использование математической модели прогнозирования развития ВИЗ.

3. Новорожденным с риском развития ВИЗ по данным предложенной математической модели показано расширенное обследование на заболевания TORCH-комплекса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЗ – врожденное инфекционное заболевание
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПГ – вирус простого герпеса
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГХ - иммуногистохимическое исследование
ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФЛ - иммунофлуоресцентный анализ
МВС - мочевыделительная система
мРСК - микрореакция связывания комплемента
НСГ - нейросонография
ОГК – органы грудной клетки
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СМЖ – спинномозговая жидкость
СРБ – С-реактивный белок
ФРЖКТ – функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2

AUC – area under curve

bFGF – basic fibroblast growth factor

CMV - cytomegalovirus

COVID-19 – coronavirus disease 2019

FPR – false positives rate

HIV - human immunodeficiency virus

HSV - herpes simplex virus

IgG – immunoglobulin G

IgM – immunoglobulin M

M – mean

SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

SD – standard deviation

S_e - чувствительность

S_p - специфичность

TMPRSS2 - transmembrane protease, serine 2

TORCH – toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes

TPR – true positives rate

VEGF - vascular endothelial growth factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аксенов, О.А. Патент № 2310851 Способ диагностики внутриутробных вирусных инфекций у детей / О.А. Аксенов, З.А. Осипова, А.А. Закина, О.В. Тихомирова // заявитель Федеральное Государственное Учреждение Научно-исследовательский институт детских инфекций. - заявл. 27.03.2006. - опубл. 20.11.2007.
2. Арсентьев, В.Г. Педиатрия: учебник под ред. Н.П. Шабалова / В.Г. Арсентьев, С.В. Девяткина, Н.В. Гончар, Н.А. Иванова, С.Б. Калядин, Т.Н. Платонова, В.А. Ревин, Ю.С. Сергеев, Ю.В. Середа, Ю.И. Староверов, В.В. Тихонов, Е.И. Хубулава, Н.П. Шабалов // СПб.: СпецЛит. – 2010. – 935с.
3. Ахмедов, М.Э. Особенности основных факторов риска развития врожденных пороков сердца / М.Э. Ахмедов // Вестник национального детского медицинского центра. – 2022. - № 2. - С. 40-43.
4. Ахмедова, М. Применение иммуноглобулина при внутриутробных инфекциях во время беременности / М. Ахмедова, Р. Юсупбаев, Г. Пулатова // Science and innovation. – 2022. - № 4. – С. 74-82.
5. Баженова, Л.Г. Динамика распространенности TORCH-инфекций у беременных. Оценка риска первичного инфицирования плода / Л.Г. Баженова, И.А. Ботвиньева, Л.В. Ренге, А.Н. Полукаров // Мать и дитя в Кузбассе. - 2012. - № 1 (Спецвыпуск). – С. 22-26.
6. Беженарь, В.Ф. Анализ причин перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006-2018 годах / – В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, М.Ю. Коршунов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2020. - № 2. – С. 93-102.
7. Богомазов, А.Д. Внутриутробные пневмонии у доношенных новорожденных: предрасполагающие факторы и особенности клинических проявлений / А.Д. Богомазов, И.Г. Хмелевская, Т.А. Емельянова, Е.В. Матвиенко, Л.Ю. Зайцева // Лечащий врач. - 2021. - № 1. – С. 6-10.
8. Боймуродов, Б.Н. Перинатальные предикторы детской инвалидности / Б.Н. Боймуродов, М.Д. Халикова, А.В. Вохидов // Вестник СурГУ. Медицина. - 2021. - № 2(48). – С. 37-41.
9. Буркитова, А.М. Иммуногистохимические и морфологические маркеры тенденции к перенашиванию и переносенной беременности / А.М. Буркитова, В.О. Полякова, В.М. Болотских // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2022. - № 1. – С. 117-129.
10. Валиева, Н. Алгоритмы серологической диагностики torch-инфекций у беременных / Н. Валиева // Экономика и социум. - 2023. - № 3-2(106). – С. 444-449.
11. Васильев, В.В. Антенатальная и ранняя постнатальная этиологическая верификация актуальных врожденных вирусных инфекций / В.В. Васильев, А.А. Гринева, Н.В. Рогозина, Р.А. Иванова, Г.М. Ушакова // Медицина экстремальных ситуаций. - 2021. - № 3. – С. 98-105.
12. Васильев, В.В. Лабораторное обследование на токсоплазмоз: показания, методы, интерпретация результатов / В.В. Васильев, Е.С. Романова // Российский семейный врач. – 2014. - № 3. – С. 4-9.

13. Васильев, В.В. Молекулярно-генетические и клинические аспекты социально значимых вирусов в реализации врожденных заболеваний / В.В. Васильев, Н.В. Рогозина, А.А. Гринёва // Инфекция и иммунитет. - 2021. - № 4. – С. 635-648.
14. Васильев, В.В. Патент № 2532382 Способ прогнозирования риска развития врожденных инфекций у детей / В.В. Васильев, Г.М. Ушакова, А.С. Кветная, Л.И. Железова, С.В. Сидоренко, Е.А. Мурина, З.А. Осипова // заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт детских инфекций. Федеральное медико-биологическое агентство. - заявл. 18.06.2013. - опубл. 10.11.2014.
15. Власюк, В.В. Значение иммуногистохимических исследований в патоморфологической диагностике инфекций / В.В. Власюк, В.В. Васильев // Труды V съезда Российского общества детских патологов, СПб. – 2012. - № 5. – С. 110-112.
16. Волков, А.Н. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. часть II: использование ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний человека / А.Н. Волков, Л.В. Начева, Ю.В. Захарова // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2021. - № 1. – С. 77-85.
17. Гараева, С.З. Частота встречаемости этиологического возбудителя при внутриутробной инфекции / С.З. Гараева, А.Э. Мамедова // Биомедицина (Баку). - 2018. - № 4. – С. 34-36.
18. Глуховец, Б.И. Внутриутробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец // СР ПГУПС, СПб. -2010. – 89с.
19. Глуховец, Н.Г. Механизмы патогенеза и патоморфологическая диагностика восходящего инфицирования фето-плацентарной системы / Н.Г. Глуховец // Автореферат дис... докт. мед. наук, Москва. – 2004. – 326с.
20. Гулиев, Н.Д. Уровень неонатальной заболеваемости детей, родившихся с внутриутробной инфекцией / Н.Д. Гулиев, А.Э. Мамедова, С.З. Гараева // Медицинские новости. - 2019. - № 7(298). – С. 62-65.
21. Дадаева, Д.Г. Воспалительные изменения в последе и их связь с микробиотой влагалища до родов / Д.Г. Дадаева, А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, О.В. Будилова, А.А. Крысанова, А.М. Савичева, И.Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. - 2021. - № 1. – С. 59-68.
22. Даминов, Т.О. Генодиагностика в выявлении возбудителей TORCH-комплекса у новорожденных и детей раннего возраста / Т.О. Даминов, Ш.А. Агзамова, А.Д. Джагарян // Детские инфекции. – 2009. - № 2. - С. 64-66.
23. Дарьина, М.Г. Нерешенные задачи статистического учета данных о внутриутробных инфекциях / М.Г. Дарьина, И.Г. Техова, К.Н. Мовчан, Н.М. Хрусталева, Ю.В. Горелик, К.И. Русакевич // Медицинский альманах. - 2015. - № 5(40). – С. 71-74.
24. Дмитриева, Т.Г. Маркеры внутриутробных инфекций у беременных женщин и новорожденных / Т.Г. Дмитриева, С.Н. Алексеева, Е.И. Белолубская, Т.Ю. Павлова, А.А. Бурцев, Т.С. Неустроева, Е.А. Никифорова, Е.П. Яковлева //

Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2020. - № 4(21). – С. 29-34.

25. Долгих, Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики / Долгих Т.И. // Инфекция и иммунитет. - 2011. - № 1. – С. 43-50.

26. Дроздова, Е.А. Клинический случай внутриутробного заражения COVID-19 у недоношенного ребенка / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина, Е.В. Бердникова // Оренбургский медицинский вестник. - 2021. - № 2(34). – С. 14-17.

27. Елизарова, Т.В. Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка / Т.В. Елизарова, Н.И. Зрякин, Г.И. Чеботарева, М.А.Кузнецова, И.П. Фролова // Астраханский медицинский журнал. - 2020. - № 3. – С. 86-94.

28. Ермоченко, В.А. Морфологическая характеристика инфекции плода и новорожденного, вызванной *Chlamydia trachomatis* / В.А. Ермоченко, Е.Д. Черствый // Медицинский журнал. – 2010. - № 3. – С. 8-10.

29. Жидкова, М.Л. Значение лабораторных методов в диагностике восходящего бактериального инфицирования / Жидкова М.Л. // Автореферат дис... канд. мед. наук, СПб. – 2006. – 23с.

30. Жуманазаров, Н.А. Морфологические особенности плацент при преждевременных родах / Н.А. Жуманазаров, С.А. Ажаев // West Kazakhstan Medical Journal. - 2012. - № 3(35). – С. 138-139.

31. Захаренкова, Т.Н. Клинико-морфологические параллели при антенатальной гибели плода / Т.Н. Захаренкова, М.А. Санталова // Проблемы здоровья и экологии. - 2017. - № 3(53). – С. 18-24.

32. Зуева, Г.П. Клинический случай врожденного токсоплазмоза у новорожденного / Г.П. Зуева, Н.В. Артымук, Н.М. Орлов // Мать и дитя в Кузбассе. - 2007. - № 1. – С. 38-40.

33. Ибатулин, А.Г. Показатели структуры и динамики заболеваемости новорожденных детей в ОГБУЗ "Детская клиническая больница" г. Смоленска / А.Г. Ибатулин, И.В. Жмачкина, Н.Н. Федотова, Н.Э. Ящин // Смоленский медицинский альманах. - 2021. - № 2. – С. 88-90.

34. Иванова, Л.А. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. – 2018. - № 1. – С. 5-10.

35. Иванова, М.В. Эпидемиологические особенности внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных в Российской Федерации / М.В. Иванова, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин, А.В. Ушанова // Инфекция и иммунитет. – 2019. - № 1. - С. 197-206.

36. Ивановская, Т.Е. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Рук-во для врачей. Том 1. / Т.Е. Ивановская // М.: Медицина. – 1989. – 384с.

37. Каганова, М.А. Особенности микробиоты плаценты при преждевременном излитии околоплодных вод и доношенной беременности / М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова, В.О. Катюшина // Практическая медицина. - 2020. - № 6. – С. 13-19.

38. Камышанский, Е.К. Диагностическая значимость CD15 - иммунофенотипирования в оценке антенатальной плацентарной недостаточности/

Е.К. Камышанский // Дис... докт. философии, Караганда. – 2018. – 145с.

39. Караваева, А.Л. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. обзор литературы. часть 2. особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных / А.Л. Караваева, Л.А. Тимофеева, Т.К. Цечоева, В.Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, В.В. Зубков // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. - 2023. - № 1(39). – С. 65-75.

40. Кирилочев, О.К. Причины, частота возникновения и возможности устранения диагностических ошибок у новорожденных и детей первого года жизни / О.К. Кирилочев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - № 3. – С. 53-60.

41. Кожарская, О.В. Внутриутробная инфекция в структуре причин перинатальной смертности / О.В. Кожарская, О.В. Островская, М.А. Власова, Е.Б. Наговицына // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2020. - № 76. - С. 54-61.

42. Колобов, А. В. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции / А.В. Колобов, Д.И. Соколов, Л.И. Королева, И.И. Евсюкова, С.А. Сельков, И.М. Кветной // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2008. - № 2. – С. 157-167.

43. Колобов, А.В. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации / А.В. Колобов, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. – 2018. - № 10(4). – С. 24-29.

44. Колобов, А.В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А.В. Колобов, А.И. Меркулова, В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2015. - № 7(1). – С. 47-52.

45. Кочкина, С.С. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - № 1. – С. 31-33.

46. Кравченко, Е.Н. Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куikliна // Сибирское медицинское обозрение. - 2020. - № 3(123). – С. 97-100.

47. Кузьмин, В.Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. - 2017. - № 3(20). - С. 32-36.

48. Куikliна, Л.В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации / Л.В. Куikliна, Е.Н. Кравченко, Г.В. Кривчик // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. - № 2(81). – С. 20-25.

49. Лобзин, Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко, В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, И.Г. Техова // Журнал инфектологии. – 2010. - № 2(2). – С. 14-24.

50. Луценко, М.Т. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2010. - №2. - С.106-108.

51. Майден, И.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у новорожденных детей (обзор литературы) / И.В. Майден, В.А. Тейф // Смоленский

медицинский альманах. - 2021. - № 4. С. 117-125.

52. Малинина, Е.И. Маркеры патологического течения перинатального периода у детей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом / Е.И. Малинина, О.А. Рычкова, Т.В. Чернышева // РМЖ. Мать и дитя. - 2020. - № 2. – С. 132-135.

53. Марочко, Т.Ю. Морфологические особенности плаценты и микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременными родами / Т.Ю. Марочко, Л.А. Леванова, М.В. Додонов, Д.А. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. - 2019. - №4. – С. 16-20.

54. Москалец, О.В. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике / О.В. Москалец, А.Е. Машков, Е.З. Друзюк, Ю.А. Бурдакова, В.И. Щербина, О.Ю. Манзенюк // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2006. - № 5. – С. 32-34.

55. Мустафина, Л.Р. Выраженность компенсаторных реакций в плацентах III триместра беременности при различных видах микоплазменного инфицирования / Л.Р. Мустафина, М.В. Шведова, С.Ю. Юрьев, С.В. Логвинов, А.В. Герасимов, А.В. Потапов, Е.Ю. Варкута // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2012. - № 1. – С. 80-84.

56. Мустафина, Л.Р. Компенсаторно-приспособительные процессы в зрелой плаценте при инфицировании половых путей *Chlamydia trachomatis* / Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов, С.Ю. Юрьев // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - №6. - С. 64-68.

57. Мухамадиева, С.М. Причины перинатальной смертности и пути их снижения в современных условиях / Мухамадиева С.М., Мирзабекова Б.Т., Пулатова А.П. // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - 2020. - № 2(34). – С. 202-210.

58. Надеев, А.П. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности. / А.П. Надеев, М.А. Травин, А.Н. Дробинская, М.А. Карпов, Н.В. Телятникова, В.А. Жукова, Е.Е. Романов // Медицина и образование в Сибири. – 2015. - № 3. – С. 83.

59. Нигай, Г.С. Внутриутробные инфекции как фактор риска формирования врожденных пороков сердца / Г.С. Нигай., К.Н. Куатбеков, Н.Б. Байжигитов, К.Е. Бильдебаев // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2019. - № 2. – С. 51-53.

60. Нигметзянова, Г.И. Микробиологический мониторинг и стратегия антибактериальной терапии у новорожденных детей / Г.И. Нигметзянова, А.С. Абдуллина, Е.Р. Галиева, В.А. Кашуба // Наука, образование и культура. - 2020. - № 1(45). – С. 52-54.

61. Низяева, Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на систему «мать–плацента–плод» / Н.В. Низяева, Н.А. Ломова, Е.Л. Долгополова, У.Л. Петрова, Т.Э. Карапетян, Р.Г. Шмаков, В.Е. Франкевич // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2021. - № 2. - С. 27-34.

62. Николаева, Е.В. Роль моно- и микст-хламидийной инфекции в развитии хронической плацентарной недостаточности / Е.В. Николаева, Т.С. Быстрицкая, С.С. Целуйко, А.С. Гаврилов, Ю.В. Григорьева // Вестник Российского

университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2012. - №5. – С. 90-95.

63. Островская, О. В. Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности / О. В. Островская, Е. Б. Наговицына, М.А. Власова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. № 81. – С. 85-91.

64. Островская, О.В. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций / О.В. Островская, О.В. Кожарская, С.В. Супрун, Д.В. Мусатов, В.Г. Обухова, Н.М. Ивахнишина, Е.Б. Наговицына, М.А. Власова, О.А. Лебедько // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2018. - № 4(74). – С. 29-33.

65. Островская, О.В. Патент № 2731800 Способ прогнозирования риска развития внутриутробных инфекций новорожденного по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты / О.В. Островская, С.В. Супрун, О.В. Кожарская, Д.В. Мусатов, Н.М. Ивахнишина // заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". - заявл. 12.03.2019. - опубл. 08.09.2020.

66. Островская, О.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции у новорожденных по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты / О.В. Островская, С.В. Супрун, О.В. Кожарская, Д.С. Мусатов, Н.М. Ивахнишина, Е.Б. Наговицына, М.А. Власова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2021. - № 79. - С. 86-94.

67. Припутневич, Т.В. Место молекулярно-генетических методов в мониторинге и диагностике оппортунистических инфекций, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов неонатального и акушерско-гинекологического профиля / Т.В. Припутневич, Л.А. Любасовская, Д.Ю. Трофимов, А.Е. Донников, А.А. Быстрицкий, А.Б. Гордеев, Д.М. Сердюкова, Н.Е. Шабанова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2020. - № 1(27). - С. 53-60.

68. Пчельникова, Е.Ф. Патоморфология плаценты при COVID-19 инфекции / Е.Ф. Пчельникова, В.Н. Бринкевич, В.С. Огризко, В.А. Игнатович, Я.А. Говорушкина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2022. - № 4., С. 35-42.

69. Пшукова, Е.М. Морфология изменений плаценты при внутриутробных инфекциях / Е.М. Пшукова, А.С. Вологиров, А.А. Пшукова, К.Р. Пшуков // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. - 2022. - № 1. – С. 3-6.

70. Разварина, И.Н. Здоровье детей Вологодской области от 0 до 3 лет / И.Н. Разварина, Л.Н. Нацун // Социальные аспекты здоровья населения. - 2019. - № 1(65). – С. 7.

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

72. Рогозина, Н.В. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н.В. Рогозина, В.В. Васильев, А.А. Гринева, А.В. Михайлов, Т.А. Каштанова, А.Н. Романовский, Р.А.

Иванова, Е.С. Романова, Г.М. Ушакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. № 6. – С. 89-93.

73. Рузметова, С.У. Диагностика и лечение соматических нарушений здоровья у детей раннего возраста, перенесших перинатальную гипоксию. Обзор литературы / С.У. Рузметова, Л.А. Мухамадиева, С.С. Умарова, С.Ф. Кулдашев // Достижения науки и образования. – 2021. - № 8(80). – С. 55-59.

74. Рымашевский, А.Н. Микрофлора влагалища, плаценты и околоплодных вод у женщин при антенатальной гибели плода / А.Н. Рымашевский, Г.А. Уелина, Ю.Л. Набока // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2012. - № 7(2). – С. 60–62.

75. Савенкова, М.С. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденного токсоплазмоза / М.С. Савенкова, Г.М. Балакирева, Ю.Л. Ишутина, М.П. Шалатонин // Детские инфекции. - 2017. - № 2. – С. 45-49.

76. Савичева, А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного / А.М. Савичева // Педиатр. - 2014. - № 3. – С. 3-8.

77. Савичева, А.М. Перинатальные инфекции в Российской Федерации. Стратегии скрининга: проблемы и перспективы / А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. - № 3. – С. 70-76.

78. Сейтали, И.А. Особенность плацент при преждевременных родах / И.А. Сейтали, Ф.А. Бандурин, Д. Карамамуд-оглы, Т.А. Сейтали // Достижения вузовской науки. - 2012. - № 1. С. 71-75.

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

80. Сирожиддинова, Х.Н. Значение маркеров воспаления при неонатальных инфекциях / Х.Н. Сирожиддинова, Н.А. Аминова, Г.З. Омонова, Н.С. Султанова // Academic research in educational sciences. - 2023. - № 1. – С. 5-12.

81. Соколовская, Т.А. Вклад перинатальных причин в формирование детской инвалидности / Т.А. Соколовская // Социальные аспекты здоровья населения. - 2008. - № 4. – С. 4.

82. Сосунова, О.А. Иммунофлюоресцентная диагностика в расшифровке этиологии инфекций при самопроизвольных выкидышах / О.А. Сосунова, М.Л. Жидкова, Т.А. Ющенко, А.Г. Гармонова // Труды V съезда Российского общества детских патологов, СПб. – 2012. - № 5. – С. 173-175.

83. Старцева, Т.В. Беременность и вирус Зика / Т.В. Старцева, Н.Н. Каншина, М.В. Третьякова, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Л.С. Радецкая, Н.С. Стулева, В.И. Цибизова, А.С. Шкода, Д.В. Блинов, А.Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - № 2. – С. 229-238.

84. Тореева, Т. Е. Анализ факторов риска и особенностей течения врожденной пневмонии у новорожденных / Т.Е. Тореева, С.Б. Сарсенбай, Е.У. Шабетов, С.Т. Кизатова // Медицина и экология. - 2021. - № 1(98). – С. 30-34.

85. Турдиева, Ш.Т. Влияние torch-носительства матерей на развитие врождённой сердечно сосудистой патологии детей / Ш.Т. Турдиева, Б.Б. Абдурашидов // Вестник национального детского медицинского центра. - 2022. - №

3. – С. 49-51.

86. Турсунов, И.А. Цитомегаловирусная инфекция с перинатальным поражением центральной нервной системы / И.А. Турсунов, О. Режаббоев, Н.З. Рахманов, У.Т. Абдукодилов, Ш.М. Кобилов // Экономика и социум. 2019. - № 12(67). – С. 1013-1017.

87. Утепова, Г.Б. Клинические особенности синдрома краснушной инфекции у детей / Г.Б. Утепова, Л.М. Нигматова, К.Л. Шагулямова // Евразийский Союз Ученых. - 2021. - № 1-2(82). - С. 36-40.

88. Хамадьянов, У.Р. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У.Р. Хамадьянов, Л.А. Русакова, А.У. Хамадьянова, Т.Ф. Тихонова, С.У. Хамадьянова, А.И. Галимов, В.И. Иваха // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - № 13(5). – С. 16-20.

89. Холова Т.Н. Структура ранней неонатальной смертности в стационаре 3 уровня / Т.Н. Холова, А.П. Пулатова, М.Я. Камилова, Г.К. Давлятзода, Н.Н. Шарипова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - 2017. - № 3(23). – С. 105-108.

90. Худойдодова, С.Г. Внутриутробные инфекции и их клиничко-неврологические проявления у детей раннего возраста / С.Г. Худойдодова, М.А. Фарманова // Достижения науки и образования. 2020. - № 5(59). – С. 60-62.

91. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. / А.В. Цинзерлинг // СОТИС, СПб. – 2002. – 346с.

92. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клиничко-морфологических сопоставлений / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова // Практическое руководство. Элби, СПб. – 2002. – 352с.

93. Шалина, Р.И. Преждевременные роды. Роль инфекции / Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, Е.Р. Плеханова, Л.Е. Бреусенко, Я.С. Борисов // Врач. – 2021. - № 1. – С. 62-70.

94. Шахгильдян, В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы / В.И. Шахгильдян // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. - 2020. - № 4(30). – С. 61-72.

95. Шиканова, С.Ю. Морфофункциональные изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции. / С.Ю. Шиканова // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2015. - № 2(46). – С. 158-160.

96. Шипкова, Л.Н. Врожденный токсоплазмоз и вызванные им пороки развития у новорожденных детей в Краснодарском крае / Л.Н. Шипкова, Е.А. Мальгина, А.Н. Мороз // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. - 2017. - № 18. – С. 560-561.

97. Эфендиева, С.К. Структура и динамика заболеваемости новорожденных детей в Кизлярском районе / С.К. Эфендиева, Е.А. Татарчук, Г.А. Яманова, А.А. Антонова // Международный научно-исследовательский журнал. - 2021. - № 10-2(112). – С. 70-73.

98. Alves, J.B. Neonatal sepsis: mortality in a municipality in Southern Brazil, 2000 to 2013 / J.B. Alves, F.L. Gabani, R.A.P. Ferrari, M. T.G.M. Tacla, A.L. Junior // Rev Paul Pediatr. – 2018. - № 36(2). – P. 132-140.

99. Auriti, C. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus / C. Auriti, D.U. De Rose, A. Santisi, L. Martini, F. Piersigilli, I. Bersani, M.P. Ronchetti, L. Caforio // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2021. - № 1867(10). -166198.
100. Backes, I.M. Monoclonal antibody therapy of herpes simplex virus: An opportunity to decrease congenital and perinatal infections / I.M. Backes, D.A. Leib, M.E. Ackerman // *Front Immunol.* – 2022. - № 13. - 959603.
101. Bae, G.E. Differential immunophenotype of macrophages in acute and chronic chorioamnionitis / G.E. Bae, J.S. Hong, J.S. Kim, H.Y. Park, J.Y. Jang, Y.S. Kim, S.J. Choi, S.Y. Oh, C.R. Roh // *J Perinat Med.* – 2017. - № 45(4). – P. 483-491.
102. Bagga, R. Genital Micro-Organisms in Pregnancy / R. Bagga, P. Arora // *Front Public Health.* – 2020. - № 8. – P. 225.
103. Baggiani, M. Human Neural Stem Cell Systems to Explore Pathogen-Related Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. / M. Baggiani, M.T. Dell'Anno, M. Pistello, L. Conti, M. Onorati // *Cells.* – 2020. - № 9(8). - 1893.
104. Baud, D. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes / D. Baud, L. Regan, G. Greub // *Curr Opin Infect Dis.* - 2008. - № 21. – P. 70–76.
105. Bazzano, A.N. Neonatal deaths in Cambodia: findings from a community-based mortality review / A.N. Bazzano, C. Var, D. Wilkosz, R. Duggal, R. A. Oberhelman // *BMC Res Notes.* – 2019. № 12(1). – P. 236.
106. Bollani, L. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art / L. Bollani, C. Auriti, C. Achille, F. Garofoli, D. U. De Rose, V. Meroni, G. Salvatori, C. Tzialla // *Front Pediatr.* – 2022 - № 10. - 894573.
107. Bouthry, E. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes / E. Bouthry, O. Picone, G. Hamdi, L. Grangeot-Keros, J.M. Ayoubi, C. Vauloup-Fellous // *Prenat Diagn.* – 2014. - № 34(13). – P. 1246-1253.
108. Brokaw, A. Bacterial and Host Determinants of Group B Streptococcal Vaginal Colonization and Ascending Infection in Pregnancy / A. Brokaw, A. Furuta, M. Dacanay, L. Rajagopal, K.M. Adams Waldorf // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. - №11. - 720789.
109. Buca, D. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis / D. Buca, D. Di Mascio, G. Rizzo, A. Giancotti, A. D'Amico, M. Leombroni, A. Makatsarya, A. Familiari, M. Liberati, L. Nappi, M.E. Flacco, L. Manzoli, L.J. Salomon, G. Scambia, F. D'Antonio // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. - № 57(4). – P. 551-559.
110. Caceres, A. Toxoplasma gondii infections in pediatric neurosurgery / A. Caceres, A. Caceres-Alan, T. Caceres-Alan // *Childs Nerv Syst.* – 2023. - № 10. - 1007/s00381-023-05915-2.
111. Chiopris, G. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. / G. Chiopris, P. Veronese, F. Cusenza, M. Procaccianti, S. Perrone, V. Dacco, C. Colombo, S. Esposito // *Microorganisms.* – 2020. - № 8(10). – P. 1516.
112. Colson, A. Clinical and in Vitro Evidence against Placenta Infection at Term by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 / A. Colson, C.L. Depoix, G.

Dessilly, P. Baldin, O. Danhaive, C. Hubinont, P. Sonveaux, F. Debieve // *Am J Pathol.* – 2021. - № 191(9). – P. 1610-1623.

113. Cornejo, M. Gestational diabetes and foetoplacental vascular dysfunction / M. Cornejo, G. Fuentes, P. Valero, S. Vega, A. Grismaldo, F. Toledo, F. Pardo, R. Moore-Carrasco, M. Subiabre, P. Casanello, M.M. Faas, H.V.Goor, L. Sobrevia // *Acta Physiol (Oxf).* – 2021. - № 232(4). – e13671.

114. Costa, M.L. Infections in the Placenta / M.L. Costa, G. de Moraes Nobrega, A. Antolini-Tavares Key // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2020. - № 47(1). - P. 133-146.

115. Dashraath, P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath, J.L.J. Wong, M.X.K. Lim, L.M. Lim, S. Li, A. Biswas, M. Choolani, C. Mattar, L.L. Su // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. - № 222(6). – P. 521-531.

116. De Campos, V.S. Implications of TORCH Diseases in Retinal Development-Special Focus on Congenital Toxoplasmosis / V.S. de Campos, K.C. Calaza, D. Adesse // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10. - 585727.

117. Derricott, H. Characterizing villitis of unknown etiology and Inflammation in stillbirth / H. Derricott, R.L. Jones, S.L. Greenwood, G.Batra, M.J.Evans, A.E.P. Heazell // *Am J Pathol.* – 2016. - № 186(4). – P. 952-961.

118. Dhir, S.K. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review / S.K. Dhir, J. Kumar, J. Meena, P. Kumar // *J Trop Pediatr.* – 2021. - № 67(3). - fmaa059.

119. Falcinelli, E. The role of platelets, neutrophils and endothelium in COVID-19 infection. / E. Falcinelli, E. Petito, P. Gresele // *Expert Rev Hematol.* – 2022. - № 15(8). – P. 727-745.

120. Faral-Tello, P. Modeling the human placental barrier to understand *Toxoplasma gondii*'s vertical transmission / P. Faral-Tello, R. Pagotto, M. Bollati-Fogolin, M.E. Francia // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. - № 13. - 1130901.

121. Feng, X. New views on endothelial dysfunction in gestational hypertension and potential therapy targets / X. Feng, Y. Liu, Y. Zhang, Y. Zhang, H. Li, Q. Zheng, N. Li, J. Tang, Z. Xu // *Drug Discov Today.* – 2021. - № 26(6). – P. 1420-1436.

122. Fowler, K.B. Congenital cytomegalovirus infection / K.B. Fowler, S.B. Boppana // *Semin Perinatol.* – 2018. - № 42(3). – P. 149-154.

123. Fox, C. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. / C. Fox, K. Eichelberger // *Fertil Steril.* – 2015. - № 104(6). – P. 1358-1363.

124. Garcia-Bermejo, I. Diagnostico serologico de las infecciones congynitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnostica [Serological diagnosis of congenital infections and algorithms to improve diagnostic efficacy] / I. Garcia-Bermejo, F. de Ory-Manchon // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2015. – № 33(2). – P. 20-26.

125. Giakoumelou, S. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri, G. Entrican, S.E.M. Howie, A.W. Horne // *Hum Reprod Update.* - 2016. -№ 22(1). – P. 116–133.

126. Goncalves F.G. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. / F.G. Goncalves, L. Caschera, S.R. Teixeira, A.N. Viaene, L. Pinelli, K. Mankad, C.A.P.F. Alves, X.R. Ortiz-Gonzalez, S. Andronikou, A. Vossough // *Pediatr Radiol.* – 2020. - № 50(10). – P. 1424-1447.

127. Greco, M.A. Phenotype of villous stromal cells in placentas with cytomegalovirus, syphilis, and nonspecific villitis / M.A. Greco, R. Wieczorek, R. Sachdev, C. Kaplan, G.J. Nuovo, R.I. Demopoulos // *Am J Pathol.* – 1992. - № 141(4). – P. 835-842.
128. Harris, J.B. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update / J.B. Harris, A.P. Holmes // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2017. - № 22(2). – P. 88-93.
129. Hussein, K. Necrotizing funisitis: Histopathological indicator of occult congenital syphilis / K. Hussein, C. Peter, L. Sedlacek, C. von Kaisenberg, H. H. Kreipe // *Pathologe.* – 2017. - № 38(4). – P. 312-316.
130. Jamieson, D.J. An update on COVID-19 and pregnancy / D.J. Jamieson, S.A. Rasmussen // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. - № 226(2). – P. 177-186.
131. Jash, S. Pathogenic Infections during Pregnancy and the Consequences for Fetal Brain Development / S. Jash, S. Sharma // *Pathogens.* – 2022. - № 11(2) – P. 193.
132. Joffre, J. Endothelial Responses in Sepsis / J. Joffre, J. Hellman, C. Ince, H. Ait-Oufella // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. - № 202(3). – P. 361-370.
133. Kang, S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms / S. Kang, T. Kishimoto // *Exp Mol Med.* – 2021. - № 53(7). – P. 1116-1123.
134. Khan, K. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations / K. Khan, W. Khan // *Parasitol Int.* – 2018. - № 67(6). – P. 715-721.
135. Kim, C.J. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaitong, J.S. Kim // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. - № 213(4). – P. 53-69.
136. Lee, R. Diagnosis and treatment of herpes simplex 1 virus infection in pregnancy / R. Lee, M. Nair // *Obstet Med.* – 2017. - № 10(2). – P. 58-60.
137. Leeper, C. Infections During Pregnancy / C. Leeper, A. Lutzkanin 3rd. // *Prim Care.* – 2018. - № 45(3). – P. 567-586.
138. Leung, A.K.C. Rubella (German measles) revisited / A.K.C. Leung, K.L. Hon, K.F. Leong // *Hong Kong Med J.* – 2019. - № 25(2). – P. 134-141.
139. Lowe, D.E. Animal and Human Tissue Models of Vertical *Listeria monocytogenes* Transmission and Implications for Other Pregnancy-Associated Infections / D.E. Lowe, J.R. Robbins, A.I. Bakardjiev // *Infect Immun.* – 2018. - № 86(6). - e00801-17.
140. Madhi, S.A. Causes of stillbirths among women from South Africa: a prospective, observational study / S.A. Madhi, C. Briner, S. Maswime, S. Mose, P. Mlandu, R. Chawana, J. Wadula, Y. Adam, A. Izu, C.L. Cutland // *The Lancet Global Health.* – 2019. - № 7. – P. 503-512.
141. Manti, S. Effects of Vertical Transmission of Respiratory Viruses to the Offspring / S. Manti, S. Leonardi, F. Rezaee, T.J. Harford, M.K. Perez, G. Piedimonte // *Front Immunol.* – 2022. - № 13. - 853009.
142. Njue, A. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms / A. Njue, C. Coyne, A.V. Margulis, D. Wang, M.A. Marks, K. Russell, R. Das, A. Sinha // *Viruses.* – 2020. - № 13(1). – P.

20.

143. Odabasi, I.O. Neonatal Sepsis / I.O. Odabasi, A. Bulbul // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* – 2020. - № 54(2). – P. 142-158.

144. Opichka, M.A. Vascular Dysfunction in Preeclampsia / M.A. Opichka, M.W. Rappelt, D.D. Gutterman, J.L. Grobe, J.J. McIntosh // *Cells.* – 2021. - № 10(11). – P. 3055.

145. Penner, J. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH' screen in an era of re-emerging syphilis / J. Penner, H. Hernstadt, J.E. Burns, P. Randell, H. Lyall // *Arch Dis Child.* – 2021. - № 106(2). – P. 117-124.

146. Pereira, L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface / L. Pereira // *Annu Rev Virol.* – 2018. - №5(1). – P. 273-299.

147. Piao, L.X. Cellular immunopathogenesis in primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. / L.X. Piao, J.H. Cheng, F. Aosai, X.D. Zhao, K. Norose, X.J. Jin // *Parasite Immunol.* – 2018. - № 40(9). - e12570.

148. Pietrasanta, C. Impact of different stages of intrauterine inflammation on outcome of preterm neonates: Gestational age-dependent and -independent effect / C. Pietrasanta, L. Pugni, D. Merlo, B. Acaia, D. Consonni, A. Ronchi, M.W. Ossola, B. Ghirardi, I. Bottino, F. M. Cribiu, S. Bosari, F. Mosca // *Plos One.* – 2019. - № 14(2). - e0211484.

149. Pomares, C. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis / C. Pomares, J.G. Montoya // *J Clin Microbiol.* – 2016. - № 54(10). – P. 2448-2454.

150. Prince, A.L. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers / A.L. Prince, K.M. Antony, D.M. Chu, K.M. Aagaard // *J Reprod Immunol.* – 2014. - № 104-105. – P. 12-19.

151. Qu, H. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia / H. Qu, R.A. Khalil // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2020. - № 319(3). – P. 661-681.

152. Racicot, K. Risks associated with viral infections during pregnancy / K. Racicot, G. Mor // *J Clin Invest.* – 2017. - № 127(5). – P. 1591-1599.

153. Ravikumar, G. CD15 as a marker of fetoplacental endothelial immaturity in IUGR placentas / G. Ravikumar, J. Crasta, J.S. Prabhu, T. Thomas, P. Dwarkanath, A. Thomas, A.V. Kurpad, T.S. Sridhar // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. - № 32(10). – P. 1646-1653.

154. Redline, R.W. Classification of placental lesions / R.W. Redline // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. - № 213(4). – P. 21-28.

155. Reed, G. Atypical Bilateral Multifocal Congenital Toxoplasmosis Retinochoroiditis: Case Report With Literature Review / G. Reed, S. Agarwal-Sinha // *J Investig Med High Impact Case Rep.* – 2020. - № 8. - 2324709620961615.

156. Ribeiro, B.G. Central Nervous System Effects of Intrauterine Zika Virus Infection: A Pictorial Review / B.G. Ribeiro, H. Werner, F.P.P.L. Lopes, L.C.H. da Cruz Jr, T.M. Fazecas, P.A.N. Daltro, R.A. Nogueira // *Radiographics.* – 2017. - № 37(6). – P. 1840-1850.

157. Santana, E.F.M. Intrauterine Zika virus infection: review of the current findings with emphasis in the prenatal and postnatal brain imaging diagnostic methods / E.F.M. Santana, M.F.M. Casati, M.S.P. Geraldo, H. Werner, Araujo E. Junior // *J Matern*

Fetal Neonatal Med. – 2022. - № 35(25). – P. 6062-6068.

158. Seidmann, L. CD15 - a new marker of pathological villous immaturity of the term placenta / L. Seidmann, T. Suhan, Y. Kamyshanskiy, A. Nevmerzhitskaya, V. Gerein, C.J. Kirkpatrick // *Placenta*. – 2014. - № 35(11). – P. 925-931.

159. Seidmann, L. The embryo-placental CD15-positive «vasculogenic zones» as a source of propranolol-sensitive pediatric vascular tumors / L. Seidmann, L. Anspach, W. Roth // *Placenta*. – 2016. - № 38. – P. 93-99.

160. Seitz, J. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falciparum Infection / J. Seitz, D.M. Morales-Prieto, R.R. Favaro, H. Schneider, U.R. Markert // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. - № 10. – P. 98.

161. Simons, E.A. Systematic Review of the Manifestations of Congenital Rubella Syndrome in Infants and Characterization of Disability-Adjusted Life Years (DALYs) / E.A. Simons, S.E. Reef, L.Z. Cooper, L. Zimmerman, K.M. Thompson // *Risk Anal.* – 2016. - № 36(7). – P. 1332-1356.

162. Simoes, E. Is SARS-CoV-2 Vertically Transmitted? / E. Simoes, A.C. Silva, C.R.V. Leal // *Front Pediatr.* – 2020. - № 8. – P. 276.

163. Spinillo, A. The role of the placenta in feto-neonatal infections / A. Spinillo, A.D. Iacobone, I.G. Calvino, I. Alberi, B. Gardella // *Early Hum Dev.* – 2014. - № 90(1). – P. 7-9.

164. Srinivas, S.K. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss / S.K. Srinivas, Y. MA, M.D. Sammel, D. Chou, C. McGrath, S. Parry, M.A. Elovitz // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. - № 195. – P. 797–802.

165. Stegmann, B.J. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections / B.J. Stegmann, J.C. Carey // *Curr Womens Health Rep.* – 2002. - № 2(4). – P. 253-258.

166. Teimouri, A. Role of Toxoplasma gondii IgG Avidity Testing in Discriminating between Acute and Chronic Toxoplasmosis in Pregnancy / A. Teimouri, S. Mohtasebi, E. Kazemirad, H. Keshavarz // *J Clin Microbiol.* – 2020. - № 58(9). – e00505-20.

167. Thiebaut, R. Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis Study Group [SYROCOT], Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data / R. Thiebaut, S. Leproust, G. Chene, R. Gilbert // *Lancet.* – 2007. - № 369. – P.115–122.

168. Thomas, H.I. Slow maturation of IgG1 avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella: implications for diagnosis and immunopathology / H.I. Thomas, P. Morgan-Capner, J.E. Cradock-Watson, G. Enders, J.M. Best, S. O'Shea // *J Med Virol.* – 1993. - № 41. – P. 196–200.

169. Thompson, K.M. Characterization of the Risks of Adverse Outcomes Following Rubella Infection in Pregnancy / K.M. Thompson, E.A. Simons, K. Badizadegan, S.E. Reef, L.Z. Cooper // *Risk Anal.* – 2016. - № 36(7). – P. 1315-1331.

170. Vinnars, M.T.N. The number of CD68(+) (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational age / M.T.N. Vinnars, E. Rindsjo, S. Ghazi, A. Sundberg, N. Papadogiannakis // *Pediatr Dev Pathol.* – 2010. - № 13(4). – P. 300-304.

171. Vogel, M. Atlas der morphologischen Plazenta diagnostik / M. Vogel // Berlin: Springer. - 1996. – 314p.
172. Voordouw, B. Performance of Zika Assays in the Context of Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Rubella Virus, and Cytomegalovirus (TORCH) Diagnostic Assays / B. Voordouw, B. Rockx, T. Jaenisch, P. Fraaij, P. Mayaud, A. Vossen, M. Koopmans // Clin Microbiol Rev. – 2019. - № 33(1). - e00130-18.
173. Whitley, R.J. Congenital Cytomegalovirus and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: To Treat or Not to Treat? / R.J. Whitley // Pediatr Infect Dis J. – 2019. - № 38. – P. 60-63.
174. Wichmann, O. Effectiveness, population-level effects, and health economics of measles and rubella vaccination / O. Wichmann, B. Ultsch // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2013. - № 56(9). – P. 1260-1269.
175. Yazigi, A. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature / A. Yazigi, A.E. De Pecoulas, C. Vauloup-Fellous, L. Grangeot-Keros, J.M. Ayoubi, O. Picone // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. - № 30(3). – P. 274-278.
176. Zhang, L. The epidemiology and disease burden of congenital TORCH infections among hospitalized children in China: A national cross-sectional study / L. Zhang, X. Wang, M. Liu, G. Feng, Y. Zeng, R. Wang, Z. Xie // PLoS Negl Trop Dis. – 2022. - № 16(10). - e0010861.