

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГРИППА
ИМЕНИ А.А. СМОРОДИНЦЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОВАЛЬЧУК
Алексей Сергеевич

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН
ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ**

3.1.22. Инфекционные болезни
3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Лиознов Дмитрий Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор
Самарина Анна Валентиновна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Структура острых кишечных инфекций.....	14
1.2 Влияние инфекции на морфологию плаценты и плод	17
1.3 Влияние острых кишечных инфекций на беременность, роды и состояние новорожденных.....	20
1.4 Клиническое течение и этиотропная терапия острых кишечных инфекций у беременных.....	26
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Дизайн и объекты исследования	30
2.2 Методы исследования.....	33
2.3 Методы статистической обработки.....	36
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	39
3.1 Соматическая и акушерская патология исследуемых групп женщин.....	39
3.2 Спектр микроорганизмов, ассоциированных с острыми кишечными инфекциями, у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста.....	43
3.3 Характеристика клинического течения острой кишечной инфекции.....	45
3.4 Особенности течения и исходы родов	51
3.5 Влияние антибактериальной терапии на течение острых кишечных инфекции и родов.....	65
3.6 Результаты лабораторного обследования	68
Глава 4 АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80

ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из самых часто встречаемых инфекционных патологий в современном мире [57, 124, 161].

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около двух миллиардов случаев диарейных заболеваний, причем около 10% из них – в экономически развитых странах. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ежегодно в Российской Федерации регистрируются до 800 тысяч случаев заболеваний ОКИ. Из них на долю взрослого населения страны приходится до 40% всех случаев кишечной инфекции [44].

Этиологическая структура заболеваемости ОКИ непостоянна. Она меняется в зависимости от региона, временного периода возникновения и возрастных групп [16, 143].

Изменение характера жизни и режима питания населения, нарушение технологий производства, хранения и приготовления пищевых продуктов, процессы глобализации, миграции населения приводят к появлению полирезистентных штаммов и росту числа дисбиотических нарушений в кишечнике у людей. В конечном итоге, данные процессы приводят к смене возбудителей ОКИ в различных популяциях и регионах [34, 35, 47, 210].

Ежегодно ОКИ являются причиной смерти 5 миллионов грудных детей. У лиц молодого и среднего возраста, ОКИ приводят к временной утрате трудоспособности. В тоже время у пожилых людей, перенесенные ОКИ могут спровоцировать обострение хронических заболеваний различных органов и систем, что приводит к летальным исходам [57, 99, 109, 156, 188].

Влиянию ОКИ на беременность и течение родов посвящены немногочисленные работы.

По данным Г. Фламма (1962) сальмонеллез во время гестации может вызывать гибель плода, причем не на высоте бактериемии и токсинемии, а в период реконвалесценции беременной. У беременных с сальмонеллёзом высока вероятность возникновения выкидышей, частота которых может достигать 80%; бактериемии с трансплацентарной инфекцией с образованием распространенных очагов некроза в плаценте, с вовлечением до 2/3 её объема. Однако в этой работе автор не акцентирует внимание на сроках беременности и численности исследуемых беременных женщин [76].

A.R. Scialli и T.L. Rarick в 1992 году описали случай сальмонеллеза группы С, явившегося вероятной причиной выкидыша у женщины с 15-недельным сроком беременности, перенёсшей амниоцентез по поводу анеуплоидии [186]. L. Coughlin в 2003 году описал течение сальмонеллеза у беременной при сроке гестации 16 недель, так же явившегося причиной самопроизвольного аборта [104].

J.M. Klooster в 1997 году описал случай сальмонеллеза у 27 летней женщины, родоразрешенной на 41 неделе беременности, которая перенесла гастроэнтерит незадолго до родов. У женщины клинические проявления кишечной инфекции на момент родов уже были купированы. На второй день после родов у новорожденного поднялась температура 39,3° С, появилась желтуха, вялость. Ребенок был обследован взяты посевы кала, мочи, мокроты, крови и пуповины. У родильницы также были взяты посевы лохий, кала и мочи. В посевах фекалий плода, пуповины, а также фекалий матери, мочи и лохий выявили *S. Enteritidis* группы D. Ребенку был поставлен диагноз неонатальный сепсис, проводилось лечение. Через 10 дней и мать, и ребенок были выписаны [142].

S. Mohanty et al. в 2009 году описали 5 случаев неонатального сепсиса у детей от матерей, болеющих сальмонеллезом штаммами *Typhi* и *Paratyphi A*, госпитализированных в больницу Дели [153]. Роды у четверых пациенток были при доношенном сроке гестации, а у одной преждевременные на 28 неделе. Все роды произошли через естественные родовые пути. Ребёнок, рожденный преждевременно, и один новорожденный, рожденный при доношенном сроке

беременности, имели тяжелую асфиксию при рождении, потребовавшую проведения реанимационных мероприятий. У трех других детей данных о тяжелой асфиксии нет, но все они наблюдались в отделении реанимации в связи с сепсисом.

Шигеллёз во время беременности опасен как для беременной, так и для плода. А. Rebarber (2002) [192] описал случай шигеллеза Зонне во время беременности, приведшего к преждевременному излитию околоплодных вод и преждевременным родам при сроке гестации 25 недель и 6 дней. Роды были завершены путем операции кесарева сечения в связи с острой гипоксией плода на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода. При бактериологическом исследовании плаценты, кала матери и плода была выявлена *Shigella Sonnei*. При патоморфологическом исследовании плаценты были выявлены признаки хориоамнионита.

М. Parosot (2016) [191], были проанализированы 37 случаев шигеллеза при разных сроках беременности. Акушерских осложнений у двух пациенток, заболевших в первом триместре беременности, выявлено не было. У двух из четырех пациенток, заболевших во втором триместре беременности, была диагностирована угроза прерывания беременности при сроках 17 недель и 5 дней, и 22 недели и 5 дней беременности соответственно. Проведенная токолитическая терапия данным пациенткам имела положительный результат. У 15 (68%) из 22 пациенток, в третьем триместре беременности, при сроке гестации менее 37 недель беременности, наблюдались признаки угрожающих преждевременных родов. Несмотря на проводимую токолитическую терапию, у трех пациенток беременности завершились преждевременными родами. Первая пациентка родила при сроке гестации 33 недели и 3 дня без каких-либо акушерских осложнений. Вторая пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения при сроке беременности 35 недель и 2 дня в связи с острой гипоксией плода. У третьей пациентки, с многоплодной беременностью, при сроке гестации 32 недели и 4 дня произошла антенатальная гибель одного из плодов, рождение второго плода произошло в этот же день.

К.Д. Denton и Т. Clarke в 1992 г. описали клинический случай ОКИ, вызванной *Campylobacter jejuni*, у беременной при сроке гестации 16 недель, которая завершилась самопроизвольным абортom [107]. При гистологическом исследовании плаценты была выявлена очаговая инфильтрация ворсин с признаками острого и хронического воспаления. Имелись признаки хориоамнионита с очаговой инфильтрацией мембран и участками некроза. Воспалительных изменений в тканях плода выявлено не было.

В настоящее время отсутствуют нормативные и методические документы, посвященные ведению беременных, рожениц и родильниц, больных острыми кишечными инфекциями; определены показания к госпитализации в инфекционный стационар беременных с ОКИ, при этом, другие аспекты медицинской помощи практически не разработаны.

Проведенный анализ зарубежной и отечественной литературы показал, что в исследованиях предыдущих лет практически не встречаются данные об ОКИ, возникших во время беременности, полностью отсутствует информация о случаях заболевания, вызванных условно-патогенной флорой (УПФ), которая чаще выявляется в настоящее время в популяции, и их влиянии на беременность, родоразрешение, послеродовой период и состояние новорожденных. Принимая во внимание смену спектра возбудителей ОКИ, изменение социально-демографических характеристик беременных, отсутствие клинических рекомендаций, регламентирующих объем обследования и возможную терапию ОКИ у беременных, рожениц и родильниц, представляет интерес изучение течения ОКИ во время беременности, родов, послеродового периода и перинатального состояния детей на фоне ОКИ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время имеются лишь единичные работы, описывающие течение беременности и родов на фоне ОКИ. Преимущественно рассматривается влияние определенных патогенов, вызывающих ОКИ. В большинстве

исследований речь идет о сальмонеллезе [76, 104, 142, 153, 186, 206] и шигеллёзе [10, 37, 40, 146, 191, 192]. Нам не удалось найти научных публикаций, в которых рассматривается течение ОКИ, вызванных условно-патогенной флорой, у беременных и их влияние на течение беременности, родов и послеродового периода. Особенность течения ОКИ у беременных, представлена только в работах, описывающих течение шигеллёза [10, 191].

В Российской Федерации до настоящего времени не разработан клинический протокол (клинические рекомендации) ведения беременных с сопутствующими ОКИ. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» не представлены рекомендации по терапии ОКИ во время беременности, нет указания на конкретные группы антибактериальных препаратов, разрешенных для лечения ОКИ у беременных, отсутствуют данные о влиянии терапии ОКИ на состояние внутриутробного плода и новорожденных.

Настоящее исследование предполагает изучение спектра возбудителей кишечных инфекций у беременных на современном этапе; сравнительный анализ течения ОКИ у беременных и небеременных женщин; оценку эффективности и обоснование этиотропной терапии ОКИ у беременных; оценку течения родов, перинатального состояния плодов и морфофункциональную оценку плацентарной ткани у больных ОКИ; разработку алгоритма ведения беременных, рожениц и родильниц, болеющих ОКИ.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к ведению беременных, рожениц и родильниц с сопутствующими ОКИ на основе установления их этиологии, оценки клинικο-лабораторных характеристик и влияния на течение родов и состояние новорожденных.

Задачи исследования

1. Определить спектр возбудителей кишечных инфекций у госпитализированных беременных с ОКИ.
2. Сравнить характер течения ОКИ у беременных и небеременных женщин.
3. Оценить возможное влияние этиотропной терапии ОКИ у беременных на исходы родов и состояние новорожденных.
4. Провести сравнительный анализ течения беременности, родов и перинатального состояния плодов у беременных в зависимости от наличия ОКИ.
5. Разработать алгоритм ведения беременных, рожениц и родильниц с сопутствующими ОКИ.

Научная новизна исследования

Впервые определены возбудители ОКИ, имеющие превалирующее значение в заболеваемости кишечной инфекцией у женщин с доношенным сроком беременности. Так, в большинстве случаев выявили: *Enterobacter spp.* – 32%; *Klebsiella spp.* и *Citrobacter spp.* по 20%.

Впервые проведена сравнительная клинико-лабораторная оценка течения ОКИ у беременных с доношенным сроком гестации и небеременных женщин репродуктивного возраста. Установлено, что течение ОКИ с лихорадкой чаще регистрируется у небеременных (83,3% и 36,7% соответственно, $p<0,001$).

Впервые на современном этапе проведен анализ влияния ОКИ у беременных, родильниц и рожениц, а также этиотропной терапии на исходы беременности и состояние новорожденных, показавший отсутствие такой связи.

Подтверждена прямая связь между ОКИ и преждевременным излитием околоплодных вод: частота данного акушерского осложнения у беременных с ОКИ составила 35%, у беременных без ОКИ – 10% ($p=0,001$).

Впервые проведенный сравнительный анализ результатов морфологического исследования последов родильниц с ОКИ и без ОКИ не выявил достоверных различий в частоте воспалительных изменений последов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты расширяют представления об этиологии острых кишечных инфекции и особенностях их течения на фоне беременности на современном этапе. Так, показано, что у женщин, ОКИ часто ассоциированы с выделением из кала условно-патогенной флоры.

У беременных, с сопутствующей ОКИ, с большей частотой регистрируют преждевременное излитие околоплодных вод. Не выявлено различий морфологического состояния плацентарной ткани от женщин, перенесших ОКИ при доношенном сроке беременности и во время родов, и здоровых родильниц. Не установлено влияние этиотропной терапии на исходы родов и состояние новорожденных у беременных с ОКИ.

Практическое значение имеют данные о большей частоте преждевременного излития околоплодных вод у беременных, с сопутствующими ОКИ. Также показано, что наличие ОКИ не является показанием для преиндукции и индукции родов.

Разработан алгоритм, позволяющий оптимизировать тактику ведения беременных, рожениц и родильниц с сопутствующими ОКИ. Антибактериальную терапию у беременных рекомендовано проводить исходя из клинических показаний, индивидуальных противопоказаний и в соответствии с тяжестью течения ОКИ. С целью профилактики заражения новорожденных ОКИ, рекомендовано раздельное пребывание родильниц с ОКИ и ребенка до клинического выздоровления матери и получения у нее отрицательных результатов бактериологического и/или молекулярно-биологического методов исследования кала.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования включает следующие методы: общенаучные (анализ, синтез, моделирование и индукция) и частные научные (описание, измерение, сравнение), а также философский уровень (диалектический метод).

Объект исследования – беременные женщины, роженицы, родильницы, в том числе больные ОКИ; небеременные женщины больные ОКИ, новорожденные.

Предмет исследования: течение острых кишечных инфекций, течение родов, эффективность антибактериальной терапии.

Методы исследования: клинический (физикальный), лабораторные (скрининг-тесты, молекулярно-биологический, бактериологический, биохимический и др.) и инструментальные; использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Положения, выносимые на защиту

1. Этиологическая структура и клинические характеристики течения ОКИ у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста не различается.
2. Антибактериальная терапия ОКИ не влияет на исходы родов и состояние новорожденных у женщин с доношенным сроком беременности.
3. ОКИ у беременных женщин являются фактором риска преждевременного излития околоплодных вод.
4. Предложенный алгоритм позволяет оптимизировать ведение беременных, рожениц и родильниц с сопутствующими ОКИ.

Апробация и внедрение результатов в практику

Материалы диссертационного исследования доложены на научной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2018» (Санкт-

Петербург, 27 октября 2018 г.); 3-м Всероссийском научно-практическом Конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 20-22 октября 2021 г.); II место на конкурсе научных работ молодых учёных, научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (Санкт-Петербург, 18-19 апреля 2023 г.); III научно-практическая конференция «Кишечные инфекции: современная диагностика и терапия» с симпозиумом «Нарушение микробиоты при кишечных инфекциях: эффективные и безопасные методы коррекции» (Санкт-Петербург, 17 мая 2023 г.); научно-практический форум «Неделя женского здоровья в первом меде», секция № 7: женщина, беременность, инфекции» (Санкт-Петербург, 4-8 марта 2024 г.); научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (Санкт-Петербург, 15-16 апреля 2025 г.); Пятый Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 30-31 октября 2025 г.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр №1» и акушерского инфекционного отделения СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина».

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в исследование

Автором произведено планирование, подготовка и проведение данного исследования, что включало в себя: изучение отечественной и зарубежной литературы, подбор и изучение медицинской документации, ведение пациенток, входящих в состав основной и контрольных групп, изучение гистологических

препаратов, изложение и анализ результатов проводимого исследования, статистическая обработка полученных данных, формулировка практических рекомендаций и выводов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и списка литературы, включающего в себя 87 отечественных и 124 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 6 рисунками.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Структура острых кишечных инфекций

Острые кишечные инфекции, по настоящее время, остаются одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения, занимая одно из ведущих мест в структуре инфекционных болезней, уступая в этом лишь острым респираторным заболеваниям [7, 13, 16, 20, 21, 53, 57, 92, 106, 111, 117, 138, 161, 178].

ВОЗ дает определение острым кишечным инфекциям как большой группе заболеваний, объединенных развитием диарейного синдрома. Число клинических форм ОКИ превышает 30 нозологических единиц. Возбудителями могут являться бактерии, вирусы и простейшие [13, 41, 74, 95, 97, 103, 105, 126, 129, 131, 149, 154, 159, 180, 181, 187, 189, 190, 193, 198, 199, 204].

Несмотря на достижения в этиологической диагностике, в том числе внедрение молекулярно-биологических методов исследований, несомненно, расширивших диагностические возможности, удельный вес диареи неустановленной этиологии остается высоким. По данным отечественных и зарубежных источников, в 78% случаев ОКИ, не удастся установить возбудитель, что свидетельствует о недостаточной этиологической диагностике кишечных инфекций [39, 50, 51, 54, 68, 85, 96, 102, 110, 120, 184, 201, 203, 211].

На территории Российской Федерации удельный вес острых кишечных инфекций установленной этиологии составляет 33-43% от общего числа заболевших ОКИ [72].

В последние годы, на смену «классическим» возбудителям кишечной инфекции, приходят условно-патогенные бактерии и вирусы [23, 66, 98, 128].

С наибольшей частотой ОКИ вызывают условно-патогенные микроорганизмы и их токсины (пищевые токсикоинфекции) [87]. Возникновение

пищевых токсикоинфекций связывают с термостабильными токсинами *Staphylococcus aureus*, термостабильным энтеротоксином *Bacillus cereus*, β -токсином *Clostridium perfringens* серотипа С.

По мнению Н.П. Толоконской, в причине и характере возникновения современных ОКИ отражаются свойственные на сегодняшний день большинству людей состояние дисбиоза, эндогенной интоксикации и иммунных нарушений [25].

Среди кишечных инфекций с установленной этиологией, в 33-46% регистрируют сальмонеллез, дизентерию выявляют в 36-53% случаев, ОКИ, вызванная энтеропатогенными кишечными палочками – в 13,7-14,6% случаев, иерсиниями – в 1,7-2,5% случаев от общего числа заболевших. На ОКИ, вызванную *K. pneumoniae*, по данным различных источников приходится от 11,2% до 54,2% случаев заболевания [4, 12, 15].

Частота выявления УПФ у больных ОКИ вариабельна. Так, *S. aureus* при ОКИ выявляют в 23,2% случаев [14]. *Citrobacter spp.* диагностируют в 6,0-7,0% случаев заболевания, *Proteus spp.* – в 5,0-49,0% случаев [7, 9, 28]. Грибы рода *Candida* выявляют у больных в 2,0-83,0% заболевания, из них *C. albicans* и *C. tropicalis* – в 10,0%, а *C. Pseudotropicalis* – в 20,0% случаев [58]. Имеются данные свидетельствующие об этиологической роли УПФ семейств *Providencia spp.*, *Edwardsiella spp.* [38] и *Morganella morganii* [150] при диарейных заболеваниях.

Уменьшение случаев заболевания, вызванного «классическими» бактериальными возбудителями, привело к увеличению возникновения ОКИ вирусного происхождения. Дети первых четырех лет жизни являются наиболее уязвимым контингентом для ОКИ вирусной природы, частота которых у них составляет до 75-89% случаев [125]. У взрослых вирусная этиология диареи встречается приблизительно в 30% случаев ОКИ уточненной этиологии [24, 48, 52, 118, 125, 207].

Вирусы, чья роль доказана в этиологии ОКИ, немногочисленны. Они представлены ротавирусами, норовирусами, астровирусами, энтеровирусами,

кишечными аденовирусами серотипов 40 и 41 [24, 48, 89, 116, 121, 123, 145, 147, 167, 175, 200, 208].

Частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре ОКИ в Российской Федерации колеблется от 7 до 35%, а среди детей до 3-х лет более 60% случаев. Ротавирусы являются наиболее частой причиной внутрибольничной инфекции, прежде всего среди недоношенных новорожденных и детей раннего возраста [16, 18, 79, 91, 132, 170, 176, 177, 195]. Удельный вес ротавирусной инфекции у взрослых, при верификации методом иммуноферментного анализа, колеблется от 3 до 40% [132, 197].

Норовирусы второго генотипа являются наиболее значимыми возбудителями кишечной инфекции вирусной природы у взрослых [93, 111, 114, 115, 133, 134, 144, 145, 155, 158, 172, 173, 178, 205, 209]. В Великобритании и Нидерландах доля норовирусной кишечной инфекции составляет от 5 до 17% случаев [174]. В Российской Федерации статистические данные о заболеваемости норовирусной инфекцией у взрослых отсутствуют.

Астровирусы одни из наиболее часто встречающихся возбудителей нетяжелой кишечной инфекции, вызывающих как спорадические случаи, так и вспышки ОКИ [90, 113, 127, 136, 161, 166, 168, 196, 202].

Аденовирусы группы F вызывают ОКИ преимущественно в раннем детском возрасте, но могут вызывать спорадические заболевания у взрослых [108, 130, 137, 143, 199].

Таким образом, широкая распространённость ОКИ, большая доля заболеваний неустановленной этиологии и меняющийся состав возбудителей в структуре ОКИ определяют интерес к получению новых данных о характере и особенностях течения заболевания, в том числе и у беременных.

1.2 Влияние инфекции на морфологию плаценты и плод

Со стороны плаценты, с первых недель беременности, трофобласт выполняет функцию элемента иммунной системы, обеспечивая защиту фетоплацентарного комплекса от воздействия иммунокомпетентных клеток матери [30, 81].

Тем не менее, изменения, происходящие в области фетоплацентарного барьера, могут предрасполагать беременных женщин к инфекциям [141]. При этом воздействие на внутриутробный плод может проявляться как в виде непосредственного проникновения инфекционного патогена в организм плода, так и опосредованного влияния через изменение различных параметров гомеостаза беременной и морфофункциональных нарушений в маточно-плацентарном комплексе [27].

В периоды инвазии трофобласта в эндометрий и сосуды эндометрия резко повышается его фагоцитарная способность. Это является физиологическим условием обеспечения питанием эмбриона до периода завершения формирования плаценты. Процесс инвазии сопровождается усилением фагоцитарной активности и повышением концентрации циркулирующих макрофагов в матке [81].

Если при инфицировании беременной воспалительный процесс не прекращается на уровне компонента материнского организма, то в процесс вовлекается плацента, что приводит к плацентиту, и впоследствии к нарушению маточно-плацентарного кровообращения с формированием хронической плацентарной недостаточности. На развитие инфекционного плацентита влияют: этиологический фактор; время инфицирования беременной; острое инфицирование или реинфицирование в течение беременности, характер распространенности инфекционного процесса в плаценте. Этапами инфекционного плацентита будет активация инфекции во время беременности с последующим распространением возбудителя в фето-плацентарный комплекс, с развитием моно- или ассоциированных форм бактериального, вирусного, вирусно-

бактериального плацентита. Происходящие морфологические изменения в плаценте приводят к появлению клинической симптоматики хронической плацентарной недостаточности на фоне протекающего инфекционного заболевания, а также сочетанной акушерской патологией. Проблематика инфекционных плацентитов наиболее полно освещена в научной литературе, посвященной урогенитальным инфекциям у беременных. Конкретных данных по плацентитам у беременных с сопутствующими ОКИ нет [6, 8, 75, 112].

На данный момент известны несколько путей проникновения инфекционных агентов в фетоплацентарный барьер: восходящий, гематогенный, лимфогенный, ретроградный, смешанный [17, 75, 78, 119]. Важно отметить, что передача инфекции от матери ребенку может происходить не только во время беременности, но также во время родов и в послеродовом периоде [160, 169].

Наиболее неблагоприятно воздействует на плод восходящий путь инфицирования, который может реализоваться в течение всей беременности [6, 8, 67]. Инфицирование данным путем возможно даже на ранних сроках беременности, во время первой волны инвазии трофобласта в толщу эндометрия, с активацией очагов хронической инфекции и дальнейшим её распространением к плодному яйцу с последующим нарушением формирования децидуальной оболочки и повреждением трофобласта и эмбриобласта. Возникающие нарушения приводят к аномалиям прикрепления плаценты, увеличивают риск неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей [6, 8, 33, 71, 83].

При морфологической оценке соскобов элементов плодного яйца и эндометрия, которые были получены от этих пациенток, выявляют выраженный децидуит, который сочетается с дистрофическими изменениями децидуальных клеток, ворсин хориона и нарушениями ангиогенеза [6].

Восходящий путь инфицирования продолжает оставаться значимым во втором и третьем триместрах беременности. Проникновение инфекции в полость матки в данные сроки беременности происходит из нижних отделов полового тракта через цервикальный канал [6, 36, 67]. Инфекционный процесс, в первую

очередь, поражает внеплацентарные оболочки с дальнейшим инфицированием амниотической полости [5, 31, 73]. Проявлением наличия инфекции амниотической полости будет являться нарушение количества околоплодных вод (многоводие, маловодие), вплоть до ангидрамниона [55]. При дальнейшем развитии инфекционного процесса поочередно возникают хориоамнионит, субхориальный интервиллузит, виллузит и фуникулит [5].

Н.И. Бубновой с соавт. [70], было проведено морфологическое изучение 6500 последов с сопоставлением состояния новорожденных. Риск развития внутриутробной инфекции достигает 100% при наличии трансмурального париетального мембранита, вовлекающего в воспалительный процесс все три оболочки, межворсинчатое пространство, плодовые сосуды ворсин и строму. Снижение риска внутриутробной инфекции до 61% происходит при возникновении очагового воспаления в оболочках и межворсинчатом пространстве. Если воспалительный процесс присутствует только в амнионе и субхориальном интервиллезном пространстве, то риск внутриутробной инфекции не превышает 2%.

Гематогенный путь инфицирования чаще всего возникает при ОРВИ, хронических тонзиллитах, обострениях заболеваний бронхолегочной системы, а также заболеваниях мочевыделительной системы [88]. Выявление очага бактериальной инфекции в виде децидуита и базального эндоваскулита происходит в сосудах децидуальной оболочки. При дальнейшем распространении инфекции в интервиллезное пространство возникает интервиллузит с поражением мелких ворсин хориона. Инфекционный процесс в синцитиотрофобласте хориальных ворсин ведет к возникновению дистрофических изменений или некрозу с последующим очаговым или диффузным склерозом, приводящим к склеиванию ворсин в конгломераты и дальнейшей кальцификации [5].

При дальнейшем распространении воспалительного процесса с током крови, из сосудов плаценты на сосуды плода, происходит инфицирование плода с возникновением первичных очагов внутриутробной инфекции, которые чаще

выявляются в легких и печени и могут приобретать генерализованный характер [5].

Среди патоморфологов существует мнение, что при наличии инфекционного процесса в организме беременной женщины, вне зависимости от его локализации и этиологии, плацентит развивается с вероятностью 99,1% случаев, и в 66,6% случаев он протекает с нарушением барьерной функции плаценты [19]. На секционном материале частота выявления внутриутробной инфекции достигает 30-40% случаев [78].

По данным R.L. Goldenberg инфекции являются причиной 10-25% всех случаев смерти плода в развитых странах, причем бактериальные инфекции чаще связаны с неблагоприятными исходами во время ранних сроков беременности по сравнению с поздними сроками беременности [122].

Показано, что инфекции, протекающие во время беременности, связаны с более высокой частотой самопроизвольных абортов, преждевременных родов или плацентарной дисфункции [139, 164].

Таким образом, наличие инфекционного заболевания у женщины во время беременности может приводить к серьезным осложнениям не только со стороны здоровья женщины, но к серьезным осложнениям со стороны плода, вплоть до антенатальной гибели.

1.3 Влияние острых кишечных инфекций на беременность, роды и состояние новорожденных

Практически все опубликованные работы, описывающие влияние ОКИ на беременность, роды и состояние новорожденных, посвящены влиянию сальмонеллёза и шигеллёза. Имеющиеся данные литературных источников носят разрозненный характер относительно сроков беременности при заболевании ОКИ.

Заболеваемость сальмонеллезом у беременных женщин такая же, как и в общей популяции и составляет 0,2% от общего количества беременных с ОКИ [182]. Сальмонеллез во время гестации может приводить к гибели плода, причем не на высоте бактериемии и токсинемии, а в период реконвалесценции беременной. У беременных с сальмонеллёзом высока вероятность возникновения выкидышей, частота которых может достигать 80%; септических аборт; послеродового сепсиса; хориоамнионита; бактериемии с трансплацентарной инфекцией с образованием распространенных очагов некроза в плаценте, с вовлечением до 2/3 её объема; неонатального сепсиса и менингита [76, 104, 140, 142, 206].

A.R. Scialli и T.L. Rarick в 1992 году описали случай сальмонеллеза группы С при беременности, явившегося вероятной причиной самопроизвольного выкидыша при сроке беременности 15 недель [186].

J.M. Klooster в 1997 году описал случай сальмонеллеза у 27 летней женщины, родоразрешенной на 41 неделе беременности, которая перенесла гастроэнтерит незадолго до родов. Роды были завершены наложением акушерских щипцов. Однако в статье не акцентируется внимание на показания для проведения оперативного влагалищного родоразрешения. Оценка по шкале Апгар указана только через 5 минут после рождения – 10 баллов. На второй день после родов у новорожденного поднялась температура 39,3 °С, появилась желтуха, вялость. Ребенок был обследован: взяты посевы кала, мочи, мокроты, крови и пуповины. Было так же проведено обследование родильницы: взяты посевы лохий, кала и мочи. В посевах фекалий плода, пуповины, а также фекалий матери, мочи и лохий выявили *S. Enteritidis* группы D. Ребенку был поставлен диагноз неонатальный сепсис, проводилась терапия. У женщины клинических проявлений заболевания на момент нахождения в лечебном учреждении не было и через 10 дней и мать, и ребенок были выписаны [142].

L. Coughlin в 2003 году описал течение сальмонеллеза у беременной при сроке гестации 16 недель [104]. На фоне кишечной инфекции у пациентки появились признаки прерывания беременности с последующим

самопроизвольным абортом. В связи с неполным выкидышем было произведено выскабливание полости матки. Гистологическая оценка состояния плаценты выявила наличие очагового виллузита. При окраске плаценты по Грамму были выявлены многочисленные колонии грамотрицательных бактерий внутри фибрина между ворсинками. Не было выявлено существенного воспаления или колонизации плодных оболочек, что и следовало ожидать при гематогенном пути инфицирования.

S. Mohanty et al. в 2009 году описали 5 случаев неонатального сепсиса у детей от матерей, болеющих сальмонеллезом штаммами *Typhi* и *Paratyphi A*, госпитализированных в больницу Дели [153]. Роды у четверых пациенток были срочные, а у одной преждевременные на 28 неделе. Все роды произошли через естественные родовые пути. Ребёнок, рожденный преждевременно, имел тяжелую асфиксию при рождении, потребовавшую проведения реанимационных мероприятий. Оценка по шкале Апгар составляла 2, 6 и 8 баллов через 1, 5 и 10 минут соответственно. Также один из детей, рожденных своевременно, имел тяжелую асфиксию с оценкой по шкале Апгар через 1, 5 и 10 минут – 1, 4 и 7 баллов соответственно. У трех других детей данных о тяжелой асфиксии нет, но все они наблюдались в отделении реанимации в связи с сепсисом.

Точные механизмы возникновения осложнений беременности при сальмонеллёзе до конца не изучены. Использование экспериментальной самоограничивающейся модели энтероколита мышей, показало, что заражение *S. Enteritidis* на поздних сроках беременности приводит к возникновению сепсиса у матери. Обнаружено, что сальмонеллезная инфекция приводит к преждевременным родам в 40% случаев, к самопроизвольным абортам – в 33%, а также к ограничению роста плода. Дисфункция плаценты при энтероколите, вызванном *S. Enteritidis*, подтверждается изменениями маркеров клеточной инфильтрации и гипоксии (миелопероксидаза, циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2). Кроме того, экспрессия фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-17 и интерлейкина-10 повышалась в ответ на сальмонеллезную инфекцию не только в плаценте, но и в околоплодных водах и крови матери [179].

Исходы при брюшном тифе и нетифозных инфекциях зависят от триместра беременности: инфицирование на поздних сроках гестации сопровождается наименьшим числом осложнений [185]. Раннее начало лечения сальмонеллеза обычно приводит к хорошим результатам [186].

Однако, в своём исследовании К. Bjorn, (2014) не обнаружили четких доказательств связи неблагоприятных исходов беременности с ОКИ, вызванных *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и *Yersinia spp.* [100].

Шигеллёз во время беременности опасен как для самой беременной женщины, так и для плода. На фоне дизентерии Флекснера, более чем у половины беременных, развиваются симптомы угрозы прерывания беременности, но частота преждевременных родов, осложнений течения родового акта и перинатальных осложнений не превышает популяционного уровня. У 21% беременных со средним и тяжелым течением дизентерии Флекснера появляются или возобновляются симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия, отеки, протеинурия) [10].

В исследованиях Х.А. Ленингрэн (1958) [37] и М. Махмудова (1975) [40] было показано, что дизентерия во время гестации повышает частоту самопроизвольного прерывания беременности, аномалии сократительной деятельности матки, увеличивает среднюю продолжительность родов и объем кровопотери. Хотя в работах Н.С. Черкасовой (1955) [80] и М.Е. Спикиной (1957) [69] не было выявлено убедительных данных связи между заболеванием дизентерией и осложненным течением беременности и родов.

А. Rebarber (2002) [192] описал случай шигеллеза Зонне во время беременности, приведшего к преждевременному излитию околоплодных вод и преждевременным родам при сроке гестации 25 недель и 6 дней. Роды были завершены путем операции кесарева сечения в связи с острой гипоксией плода на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода. Родилась живая недоношенная девочка с оценкой по шкале Апгар 6/9 баллов через 1 и 5 минут после рождения. При бактериологическом исследовании, взятого интраоперационно, посева из полости матки, плаценты, кала матери и плода была

выявлена *Shigella Sonnei*. При патоморфологическом исследовании плаценты были выявлены признаки хориоамнионита.

М. Parosot (2016) [191], опубликовал исследование, проведенное в родильном отделении больницы коммуны Сен-Лоран-дю-Марони во Французской Гвиане, в котором были проанализированы 37 случаев шигеллёза у беременных на разных сроках гестации. Акушерских осложнений у двух пациенток, заболевших в первом триместре беременности, выявлено не было. У двух из четырех пациенток, заболевших во втором триместре беременности, была диагностирована угроза прерывания беременности при сроках 17 недель и 5 дней, и 22 недели и 5 дней беременности соответственно. Проведенная токолитическая терапия данным пациенткам имела положительный результат. У 15 (68%) из 22 пациенток, в третьем триместре беременности, при сроке гестации менее 37 недель беременности, наблюдались признаки угрожающих преждевременных родов. Несмотря на проводимую токолитическую терапию, у трех пациенток беременности завершились преждевременными родами. Первая пациентка родила при сроке гестации 33 недели и 3 дня без каких-либо акушерских осложнений. Вторая пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения при сроке беременности 35 недель и 2 дня в связи с острой гипоксией плода. У третьей пациентки, с многоплодной беременностью, при сроке гестации 32 недели и 4 дня произошла антенатальная гибель одного из плодов, рождение второго плода произошло в этот же день.

К.В. Markham описал единичный случай сепсиса у беременной из Ганы с шигеллёзом Зонне при сроке гестации 34 недели и 2 дня [146]. У пациентки была 3 стадия ВИЧ-инфекции. Родоразрешение пациентки произошло путем операции кесарева сечения в связи с возникшей острой гипоксией плода. При рождении у ребенка был диагностирован неонатальный менингит.

Campylobacter jejuni и *Campylobacter fetus* могут вызывать септические аборт, преждевременные роды и сепсис у матери [107, 157, 183, 194]. Нами не найдены данные о влиянии данных возбудителей на течение беременности или родов при доношенном сроке гестации.

К.Д. Denton и Т. Clarke в 1992 г. описали клинический случай ОКИ, вызванной *Campylobacter jejuni*, у беременной 27 лет при сроке гестации 16 недель, которая завершилась самопроизвольным абортом [107]. При гистологическом исследовании плаценты была выявлена очаговая инфильтрация ворсин с признаками острого и хронического воспаления. Имелись признаки хориоамнионита с очаговой инфильтрацией мембран и участками некроза. Воспалительных изменений в тканях плода выявлено не было.

Escherichia Coli является комменсальной бактерией кишечника человека, но некоторые патогенные штаммы могут вызывать желудочно-кишечные заболевания различной степени тяжести у людей. STEC (*Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli*) является новым патогеном, связанным с болезнями пищевого происхождения. Хотя риск спонтанного аборта или преждевременных родов у людей, связанных с STEC – инфекцией, еще не оценивался. Есть несколько зарегистрированных случаев гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у новорожденных, вызванных передачей STEC – инфекции от матери новорожденному во время родов [151, 152]. По данным зарубежной литературы имеются сведения о нескольких случаях опосредованного ГУС при STEC-инфекции во время беременности [135, 165].

Влиянию кишечной инфекции на беременность, течение родов и послеродового периода посвящено незначительное количество исследований. Зачастую данные в них разнятся. Но в большом количестве работ имеются данные о неблагоприятном влиянии ОКИ, вызванных «классическими» возбудителями, на процесс родов, беременность и состояние плодов. Данных о кишечной инфекции, у беременных, вызванной условно-патогенной флорой и вирусами мы при анализе баз данных научных электронных библиотек не обнаружили.

1.4 Клиническое течение и этиотропная терапия острых кишечных инфекций у беременных

В литературе представлены единичные исследования с описанием клинического течения ОКИ у беременных. В данных работах представлено клиническое течение шигеллёза. В исследовании, которое было проведено в родильном отделении больницы коммуны Сен-Лоран-дю-Марони, в котором приняли участие 37 беременных диарея встречалась в 97% случаев (n=36) заболевания, лихорадка выше 38,5 °C – в 43% случаев (n=16), боли в животе – в 17% случаев заболевания (n=6). Гемоколит выявили в 24% случаев (n=8), а слизь в 18% случаев ОКИ (n=6) [191].

Лишь в одном исследовании, проведенном Т.В. Беляевой, сравнивалось течение ОКИ, вызванных шигеллами Флекснера и Зонне, у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста. Диарея с примесью крови и слизи у небеременных встречалась практически в 2 раза чаще, чем у беременных женщин. Лихорадка выше 38 °C наблюдалась у 34,4% беременных (n=98), что в 5 раз реже, чем у небеременных женщин (23,4%, $p < 0,001$). Практически у всех беременных нормализация стула происходила в первые 7-10 дней заболевания (82,1%), только у 11 пациенток (3,9%) сроки нормализации стула составили более 22 дней с момента их госпитализации. Больных этой группы, среди беременных, было в 3,9 раза меньше, чем среди не беременных женщин ($p < 0,001$).

По данным литературы, имеются сведения об эффективном применении амоксициллина и клавулановой кислоты, цефтриаксона, офлоксацина и секнидазола при лечении шигеллёза, у 37 беременных женщин в родильном отделении больницы коммуны Сен-Лоран-дю-Марони. Антибактериальная терапия назначалась 86% беременных (n=32). Терапия была начата до получения результата теста на антибиотикоустойчивость и основывалась на комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты в 66% случаев (n=21), цефтриаксона – в 25% случаев (n=8) и амоксициллин, секнидазол или офлоксацин в 9% случаев

(n=3). Начало этиотропной терапии достоверно снижало частоту преждевременных родов и позднего выкидыша (35% и 75% соответственно) [191].

Анализ документов, регламентирующих маршрутизацию беременных с экстрагенитальной патологией в Российской Федерации, выявил определенные противоречия. Так, Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», указывает, что при возникновении экстрагенитального заболевания у беременной, требующего лечения в условиях стационара, женщина должна быть направлена в медицинское учреждение по профилю заболевания не зависимо от срока гестации при условии совместного ведения с акушером-гинекологом. При осложненном течении беременности на фоне острой экстрагенитальной патологии женщину следует направить в лечебное учреждение по профилю заболевания, которое определяет тяжесть ее состояния [63]. В соответствии с клиническими рекомендациями «Острые кишечные инфекции (ОКИ) у взрослых» (2024 г.) беременные с ОКИ должны быть госпитализированы в инфекционный стационар [49]. В тоже время, согласно клиническим рекомендациям, «Нормальная беременность» (2023 г.), острые инфекционные и воспалительные заболевания у беременной являются показаниями для госпитализации в акушерско-гинекологический стационар [42].

В настоящее время не разработаны алгоритмы ведения беременных, рожениц и родильниц, больных острыми кишечными инфекциями. В ряде документов (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», действующего на момент проведения исследования, Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» и Клинических рекомендациях по лечению шигеллеза и сальмонеллеза у взрослых) обсуждаются, прежде всего,

показания к госпитализации в инфекционный стационар беременных с ОКИ. Другие аспекты медицинской помощи практически не рассматриваются [62, 63].

Кроме того, в ряде территорий Российской Федерации разработаны региональные подзаконные акты, определяющие подходы к маршрутизации беременных с инфекционной патологией. Например, в Санкт-Петербурге действует распоряжение Комитета по здравоохранению № 644-р от 3 декабря 2019 г. «Об организации оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге по профилю «Акушерство и гинекология»», регламентирующее маршрутизацию беременных, рожениц и родильниц с инфекционной патологией. Согласно данному распоряжению беременные женщины с ОКИ должны быть госпитализированы в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» [64].

В актуальных клинических рекомендациях, касающихся ведения взрослых больных шигеллезом и сальмонеллезом, не указаны подходы к выбору антибактериальной терапии беременных. Однако в них рекомендовано применение цефалоспоринов III поколения (внутривенно или внутримышечно по 1,0-2,0 г. в сутки от 4 до 14 дней), которые разрешены к применению во время беременности и кормления грудью [65, 86]. В свою очередь, в утвержденных в 2024 году клинических рекомендациях по лечению ОКИ у взрослых, цефалоспорины III поколения и бактериофаги рекомендованы для этиотропной терапии во время беременности [49].

Терапия фторхинолонами, аминогликазидами и сульфаниламидными препаратами, разрешенными к применению у небеременных женщин для лечения ОКИ, противопоказана во время беременности. В свою очередь, в инструкции к препарату полусинтетического производного рифамицина SV указано, что его применение во время беременности возможно только в случае крайней необходимости, с соблюдением мер предосторожности и под непосредственным контролем врача.

Абсолютными показаниями для этиотропной терапии является тяжелое и среднетяжелое течение ОКИ с признаками колита, генерализации инфекции,

наличием серьезных сопутствующих заболеваний и затянувшимся бактериовыделением у декретированных лиц в период реконвалесценции [49].

Таким образом, наличие инфекционного заболевания у беременных может приводить к осложнениям не только со стороны здоровья женщины, но и к неблагоприятным последствиям для плода, вплоть до антенатальной гибели. Широкая распространенность ОКИ, большая доля заболеваний неустановленной этиологии, меняющийся состав возбудителей в структуре ОКИ определяют интерес к поиску новых данных о характере и особенностях течения кишечных инфекций и их влияния на беременность, роды и состояние плода.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн и объекты исследования

Проведено проспективное обсервационное продольное исследование на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», далее КИБ им. С.П. Боткина.

В исследование были включены 150 женщин, из них 120 беременных родоразрешенных в акушерском отделении и 30 пациенток репродуктивного возраста, получавших лечение ОКИ в КИБ им. С.П. Боткина в 2017-2019 гг.

Все женщины, принявшие участие в исследовании, дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Женщины, принявшие участие в исследовании, были разделены на 3 группы. **Основную группу** составили 60 беременных, родоразрешенных при сроке гестации более 37 недель на фоне острой кишечной инфекции средней степени тяжести.

Возраст обследованных женщин составил от 19 до 37 лет, в среднем составлял $27,4 \pm 4,2$ лет, и достоверно не отличался от возраста женщин групп сравнения ($KW(2,150) = 2,542, p = 0,280$). Диагноз ОКИ устанавливали на основании жалоб больных, объективного осмотра, результатов клинико-лабораторного обследования.

Группу сравнения I составили 60 здоровых беременных женщин, родоразрешенных в КИБ им. С.П. Боткина, сопоставимых по возрасту. Возраст обследованных женщин составил от 23 до 39 лет и в среднем составлял $28,9 \pm 4,5$ лет.

Группу сравнения II составили 30 небеременных женщин больных ОКИ средней степени тяжести сопоставимых по возрасту и сопутствующей патологии. Возраст обследованных женщин составил от 18 до 39 лет и в среднем составлял $28,5 \pm 6,2$ лет.

Критерии включения для основной группы:

- беременность сроком 37 недель и более;
- клинические проявления ОКИ средней степени тяжести.

Критерии исключения для основной группы:

- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- срок беременности менее 37 недель;
- многоплодная беременность;
- многоводие;
- наличие пороков развития у плода;
- аномалии развития матки;
- истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе;
- преэклампсии;
- преждевременные роды в анамнезе;
- преждевременное излитие околоплодных вод в предыдущие беременности;
- системные заболевания соединительной ткани;
- острые воспалительные заболевания любой локализации за исключением ОКИ;
- наличие ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов;
- употребление психоактивных веществ;
- микст-инфекция по результатам бактериологического и молекулярно-биологического методов исследования кала.

Критерии включения для группы сравнения I:

- беременность сроком 37 недель и более.

Критерии исключения для группы сравнения I:

- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- многоплодная беременность;
- многоводие;
- пороки развития у плода;
- аномалии развития матки;
- истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе;
- преэклампсия;
- преждевременные роды в анамнезе;
- преждевременное излитие околоплодных вод в предыдущие беременности;
- системные заболевания соединительной ткани;
- наличие ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов;
- употребление психоактивных веществ.

Критерии включения для группы сравнения II:

- женщины репродуктивного возраста с ОКИ средней степени тяжести
- женщины репродуктивного возраста.

Критерии исключения для группы сравнения II:

- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- острая хирургическая патология или острые воспалительные заболевания кроме заболеваний ЖКТ;
- микст-инфекция по результатам бактериологического и молекулярно-биологического методов исследования кала.

Среднюю степень тяжести ОКИ устанавливали на основании частоты диареи от 10 до 20 раз в сутки, рвоты от 5 до 10 раз в сутки, наличия фебрильной лихорадки, тахикардии до 100 ударов в минуту.

2.2 Методы исследования

Клинические методы обследования

Клинико-анамнестический метод

У пациенток всех групп был собран анамнез, включая следующие данные:

- социально-демографические: уровень образования, социальный статус, условия работы пациенток;
- акушерско-гинекологический анамнез: возраст начала менструации, характер менструаций, перенесенные пациентками гинекологические заболевания и операции, количество беременностей, особенности родоразрешения и исходы предыдущих беременностей;
- анамнез заболевания: сведения о времени появления симптомов ОКИ, характере их проявления;
- эпидемиологический анамнез: наличие в окружении лиц с проявлениями ОКИ.

При поступлении в стационар всем женщинам проводилось общее физикальное обследование, беременным дополнительно проводили акушерско-гинекологическое обследование. Физикальное обследование включало общий осмотр пациенток, аускультацию легких и сердца, пальпацию областей живота свободных от беременной матки, термометрию, измерение пульса и артериального давления. Степень тяжести ОКИ оценивали с учетом выраженности синдромов интоксикации и дегидратации и наличия осложнений.

При акушерско-гинекологическом осмотре оценивали тонус матки или характер родовой деятельности, проводили осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование, состояние плода оценивали по данным кардиотокографии, ультразвукового исследования и доплерометрии.

Ультразвуковое исследование и доплерометрию проводили на стационарной ультразвуковой системе экспертного класса Mindray DC-8 конвексным датчиком C5-2E, 1,3-6,0 МГц, 51 мм рад.; микроконвексным внутриполостным датчиком V11-3E, 2,6-12,8 МГц, 11 мм; специализированным

конвексным датчиком для объёмного сканирования в реальном времени D6-2E, 2,6-8,2 МГц, 41 мм с использованием программы измерений для акушерства. Во время ультразвукового исследования оценивали предлежание плода, частоту сердцебиения, расположение и структуру плаценты, количество околоплодных вод, фетометрию и наличие врожденных пороков развития плода. Допплерометрия включала в себя оценку стандартных показателей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков.

Кардиотокография плода (КТГ) выполняли беременным и роженицам на фетальном мониторе Corometrics 170 серии компании GE Medical Systems со скоростью 1 см в минуту. Интерпретация результата кардиотокограммы плода проводилась по стандартизации FIGO [94].

Оценка состояния новорожденных проводилась по шкале Апгар (таблица 1) [3], включающей в себя оценку окраски кожных покровов новорожденного, частоты сердцебиения, рефлекторной возбудимости, мышечного тонуса и частоты дыхания через 1 и 5 минут после рождения. Получаемая сумма баллов говорит о состоянии новорожденного: более 8 баллов – удовлетворительное состояние; 4-7 баллов через 1 минут – умеренная асфиксия; 0-3 балла через 1 минуту – тяжелая асфиксия при рождении.

Таблица 1 – Оценка новорожденного по шкале Апгар

Показатели	0 баллов	1 балл	2 балла
Окраска кожного покрова	Синюшный, бледный	Розовая окраска тела и синюшная окраска конечностей (акроцианоз)	Розовая окраска всего тела и конечностей
Частота сердцебиений	Отсутствует	<100 ударов в минуту	>100 ударов в минуту

Продолжение таблицы 1

Показатели	0 баллов	1 балл	2 балла
Рефлекторная возбудимость	Не реагирует	Реакция слабо выражена (grimаса, движение)	Реакция в виде движения, кашля, чихания, громкого крика
Мышечный тонус	Отсутствует, конечности свисают	Снижен, некоторое сгибание конечностей	Выражены активные движения
Дыхание	Отсутствует	Нерегулярное, замедленное, поверхностное, затрудненное	Регулярное дыхание, крик громкий

После рождения у детей измеряли рост, вес, окружность головки и плечиков.

Лабораторное обследование больных и беременных проводили в клинко-диагностическом отделении КИБ имени С.П. Боткина. Всем пациенткам проводили забор крови для проведения клинического анализа и кала для бактериологического исследования. Молекулярно-биологическое исследование кала провели у 45,0% беременных (n=27), болеющих ОКИ и у 26,7% небеременных женщин (n=8).

Забор крови для проведения клинического анализа выполняли при поступлении в стационар, а также на 3-4 сутки послеродового периода в основной группе и группе сравнения I и на 5-7 сутки терапии в группе сравнения II. Использовали гематологический анализатор Sysmex XN 1000.

Для проведения бактериологического исследования кал помещали в коллектор с транспортной средой Кери-Блейра, после чего производили перенос материала на питательные среды: среда SS-агар, среда Левина, среда для

сальмонелл. Если на данных средах происходил рост микроорганизмов, то далее использовали селективные среды Гектоген агар, агар Клигlera. Идентификация микроорганизмов проводили с использованием автоматической масс-спектрометрии на бактериологическом анализаторе Vitek MS.

ПЦР диагностику на наличие возбудителей ОКИ в кале проводили на станции Neon-100 (Xiril), на тест-системах компании ИнтерЛабСервис «АмплиСенс ОКИ скрин-FL» на приборе Rotor Gene Q. При помощи данной тест-системы выявляли микроорганизмы рода шигелл, энтероинвазивных *E. coli* (*EIEC*), сальмонелл, термофильных кампилобактерий, аденовирусов группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2 генотипа и астровирусов.

Копрограмму проводили по стандартным протоколам с использованием микроскопа ZEISS Axio Lab.A1.

Морфологическое исследование плацентарной ткани проводили в патологоанатомическом отделении КИБ имени С.П. Боткина. Перед проведением исследования фрагмент плаценты объемом 1-2 см³ фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (pH 7,2). Обезвоживание фрагмента проводилось с помощью автоматической станции Sakura Tissue-Tek VIP 5 Jr. Заливка в парафин проводилась согласно стандартной гистологической методике. Для микроскопического исследования материал окрашивали гематоксилином и эозином.

2.3 Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием IBM SPSS Statistics 24. Анализируемая база данных была основана на показателях, наблюдаемых у беременных, рожениц и родильниц при доношенном сроке гестации, имеющих или не имеющих ОКИ, а также небеременных женщин с ОКИ, и включала качественные (номинальные),

порядковые (ординарные) и количественные (линейные) характеристики. Статистическое разнообразие параметров определяло методы их сравнения.

Нулевая гипотеза отклонялась, если $p < 0,05$, и различия между выборками считались значимыми.

Сравнение среднего возраста пациенток производили при помощи дисперсионного анализа переменных one-way ANOVA.

При помощи частотных таблиц сопряженности, для качественных переменных, критерия Pearson или Chi-Square (χ^2), анализировали различия в проявлениях ОКИ, вызванными разными возбудителями.

При анализе влияния ОКИ на витальные функции, такие как пульс, давление и температура, использовали непараметрический Kruskal-Wallis тест для независимых выборок, так как эти количественные характеристики не имели нормального распределения.

Изменение температуры тела во время применения терапии антибактериальными препаратами, анализировали при помощи теста Макнемара – почастотного сравнения по классификационной таблице, с проверкой разницы между парными пропорциями, с приведением высоты температуры тела в первый день болезни к бинарному значению.

Изменение частоты диареи и рвоты во время применения терапии антибактериальными препаратами, анализировали путем подсчета разницы между частотой проявления клинического симптома по дням заболевания, после чего каждая разница сравнивалась между терапевтическими группами при помощи дисперсионного анализа, используя данные 1-го дня как ковариату.

Влияние ОКИ на особенности клинического анализа крови анализировали при помощи ANOVA.

При анализе влияния ОКИ на особенности течения родов и состояние детей: излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипоксию плода, способ родоразрешения, наличие акушерских пособий, материнский травматизм и на симптоматику своего проявления (наличие жидкого стула, рвоты, повышенной температуры) был использован Chi-Square (χ^2) тест, как простейший метод

исследования категориальных данных. Этот же тест применяли для изучения влияния применения антибактериальных препаратов на особенности течения родов.

Влияние ОКИ на рост и вес новорожденного исследовали при помощи ANOVA, на оценку новорожденных по шкале Апгар анализировали при помощи непараметрического Kruskal-Wallis теста для независимых выборок.

Дополнительно, определяли фактическую степень параллелизма (корреляцию) между особенностями течения родов, симптомами проявления ОКИ, безводным периодом, кровопотерей и оценкой новорожденных по шкале Апгар при помощи количественно выраженного коэффициента ранговой корреляции Спирмана, где значения коэффициента более 0,4, но менее 0,7 считались показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более – показателями высокой тесноты связи.

Для дополнительного понимания связей между переменными строились линейные гипотетические прогностические модели (бинарные, мультимодальные и ординарные регрессии).

Частота акушерской патологии в основной группе и группе сравнения I не отличалась. При поступлении в стационар, маловодие встречалось в 5% (n=3) и 3,3% (n=2) случаев, отеки беременных – в 11,6% (n=7) и 3,3% (n=2) случаев соответственно. Анемия беременных была у 23,0% (n=14) беременных, больных ОКИ, и у 28,3% (n=17) здоровых беременных женщин. Причем в основной группе у всех женщин анемия была легкой степени тяжести, тогда как в группе сравнения I у одной беременной анемия была средней степени, у всех остальных – легкой степени тяжести. Холестатический гепатоз беременных был выявлен только в основной группе беременных – 1,6% (n=1). У 5% (n=3) пациенток основной группы имелся рубец на матке после операции кесарева сечения в анамнезе. В группе беременных женщин, не болеющих ОКИ, рубец на матке не встречался ни у одной пациентки. Особенности течения беременности у пациенток обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Частота акушерской патологии (n=120)

Триместр беременности	Особенности течения беременности	Основная группа (n=60)		Группа сравнения I (n=60)	
		n	%	n	%
I триместр	Анемия беременных	5	8,3	6	10,0
	Вагинит	3	5,0	4	6,6
	Угрожающий выкидыш	2	3,3	3	5,0
	Токсикоз I половины беременности, рвота беременных	2	3,3	3	5,0
	Обострение хронического пиелонефрита	1	1,6	0	–
II триместр	Анемия беременных	6	10,0	8	13,3
	Угрожающий выкидыш	5	8,3	5	8,3

Продолжение таблицы 3

Триместр беременности	Особенности течения беременности	Основная группа (n=60)		Группа сравнения I (n=60)	
		n	%	n	%
II триместр	Угрожающие преждевременные роды	4	6,6	3	5,0
	Вагинит	6	10,0	5	8,3
	Обострение хронического пиелонефрита	1	1,6	0	—
	Отеки беременных	2	3,3	2	3,3
	Гестационный сахарный диабет	5	8,3	5	8,3
III триместр	Анемия беременных	14	23,3	17	28,3
	Угрожающие преждевременные роды	2	3,3	2	3,3
	Вагинит	31*	51,6	6*	10,0
	Маловодие	3	5,0	2	3,3
	Отеки беременных	7	11,6	2	3,3
	Холестатический гепатоз беременных	1	1,6	0	—
	Гестационный сахарный диабет	5	8,3	5	8,3
Примечание – * – $p < 0,0001$.					

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза у женщин всех групп были выявлены такие заболевания, как: миома матки; кисты яичников; полипы эндометрия; эктопия шейки матки; первичное бесплодие; воспалительные заболевания органов малого таза; синдром поликистозных яичников. У пациенток

основной группы кисты яичников в анамнезе были диагностированы чаще ($\chi^2(1, 119) = 3,885, p = 0,049$), по другим гинекологическим заболеваниям различий между группами не выявлено. Также у беременных с сопутствующими ОКИ чаще встречался вагинит при поступлении в стационар – 51,6% (n=31), чем у здоровых беременных – 10,0% (n=6) ($\chi^2(1, 120) = 24,422, p < 0,001$).

Различий по характеру и частоте сопутствующей соматической патологии у женщин трех групп не установлено.

Заболевания сердечно-сосудистой системы были представлены преимущественно артериальной гипертензией I-II ст. и пролапсом митрального клапана в одном случае, и в основной группе встречались у 10,0% беременных (n=6), в группе сравнения I у 1,6% (n=1) беременной, а в группе сравнения II у 6,6% женщин (n=2).

Среди заболеваний органов дыхательной системы регистрировали хронический тонзиллит и бронхиальную астму, которые имели место у 10% (n=6) больных основной группы, у 6,6% (n=4) женщин групп сравнения I и у 3,3% (n=1) пациенток группы сравнения II.

Заболевания мочевыделительной системы: хронический цистит и хронический пиелонефрит, встречались у 25% (n=15) больных основной группы, у 18,3% (n=11) женщин группы сравнения I и у 16,6% (n=5) пациенток группы сравнения II.

Заболевания эндокринной системы были представлены аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим гипотиреозом, диффузно-узловым зобом, ожирением и имели место у 20,0% (n=12) женщин основной группы и у 18,3% (n=11) пациенток группы сравнения I и у 13,3% (n=4) пациенток группы сравнения II.

Ультразвуковое исследование и доплерометрия при поступлении в стационар были выполнены 68,4% (n=41) беременным, больным ОКИ, и 100% (n=60) здоровым беременным. В основной группе 31,6% (n=19) женщин поступали в родах, им ультразвуковое исследование и доплерометрию не проводили. У всех беременных группы сравнения I, по данным ультразвукового

исследования, диагностировали головное предлежание плода. В основной группе пациенток только у одной беременной, по данным ультразвукового исследования, было выявлено тазовое предлежание плода, во всех остальных случаях – головное предлежание плода. У пациенток обеих групп не было выявлено низкого расположения плаценты, предлежания плаценты, врожденных пороков развития плода, задержки роста плода, как и малого для гестационного возраста плода. При оценке объема околоплодных вод маловодие было диагностировано у 3 беременных основной группы и 2 беременных группы сравнения. По данным доплерометрии показатели маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков находились в пределах нормальных значений у пациенток обеих групп.

3.2 Спектр микроорганизмов, ассоциированных с острыми кишечными инфекциями, у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста

В основной группе пациентов (n=60) наиболее частым инфекционным агентом, вызывающим ОКИ при доношенном сроке беременности, являлся *Enterobacter spp.* – 32,0% (n=19). Реже ОКИ были ассоциированы с *Klebsiella spp.* 20,0% (n=12) и *Citrobacter spp.* 20,0% (n=12). ОКИ, вызванные *Hafnia spp.* были диагностированы в 8,3% (n=5), *Proteus spp.* – 6,6% (n=4), *Norovirus* – 6,6% (n=4), *Enterococcus spp.* – 3,3% (n=2), *Shigella Sonne* – 1,6% (n=1), *Rotavirus* – 1,6% (n=1).

В группе сравнения II, у небеременных женщин репродуктивного возраста (n=30), наиболее частым инфекционным агентом, вызывающим ОКИ, являлась *Klebsiella spp.* 36,6% (n=11). Реже ОКИ были ассоциированы с *Citrobacter spp.* 23,3% (n=7) и *Enterobacter spp.* 13,3% (n=4). ОКИ, вызванные *Hafnia spp.* были диагностированы в 6,6% (n=2), *Salmonella enteritidis* в 6,6% (n=2), *Proteus spp.*

3,3% (n=1), *Norovirus* 3,3% (n=1), *Yersinia enterocolitica* 3,3% (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* 3,3% (n=1).

Сравнение основной группы и группы сравнения II не выявило разницы в возбудителях ОКИ у пациенток, которые чаще всего были представлены условно-патогенной флорой (рисунок 1).

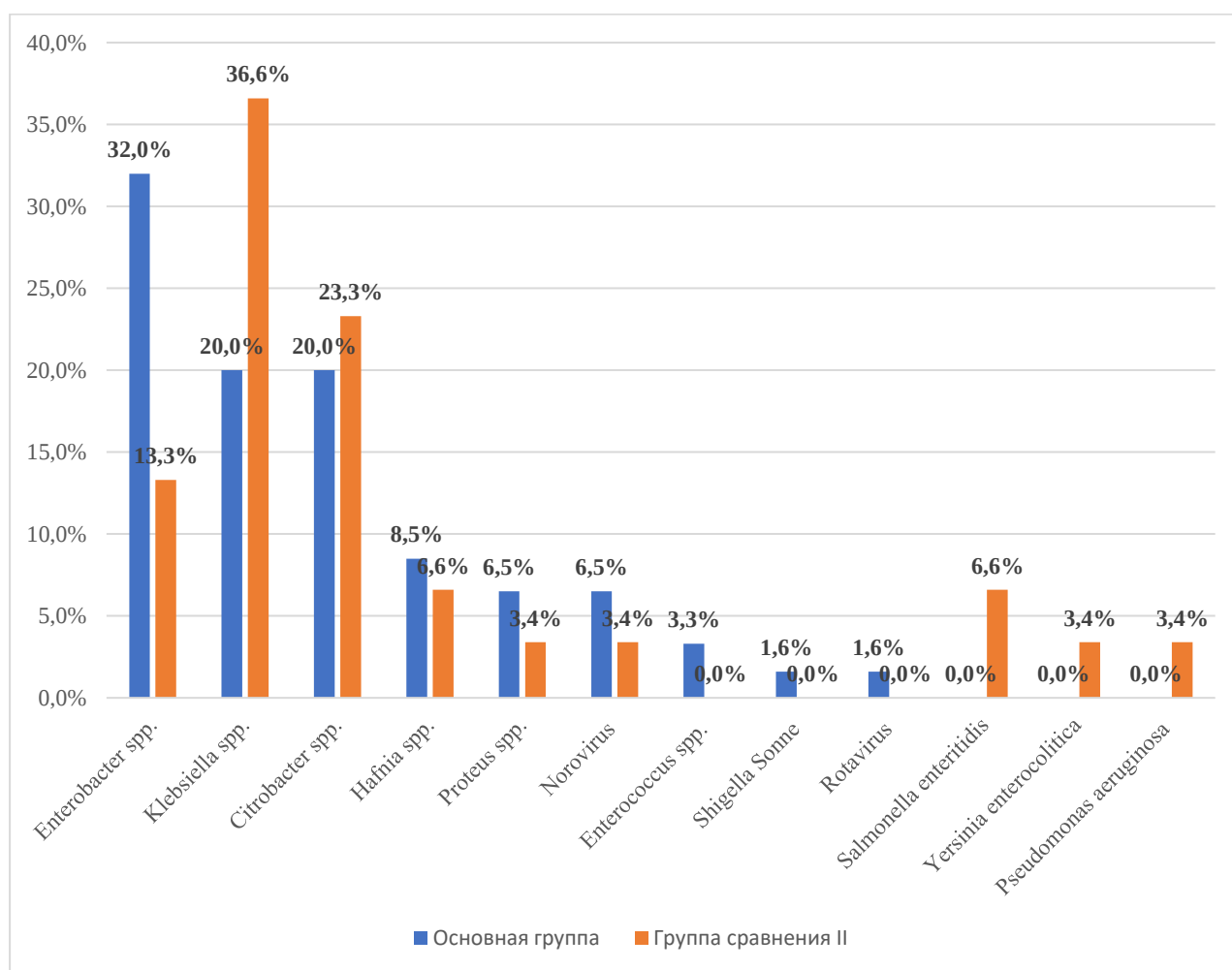


Рисунок 1 – Спектр микроорганизмов, выделенных из кала у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста с клинической картиной ОКИ

Принимая во внимание широкий спектр и неравномерное число обнаруженных микроорганизмов, большинство из которых не обладают облигатными патогенными свойствами, течение заболевания характеризовали на основании синдрома поражения желудочно-кишечного тракта.

3.3 Характеристика клинического течения острой кишечной инфекции

У пациенток основной группы ОКИ протекали в виде гастроэнтерита в 60,0% (n=36) случаев, энтероколита – 28,4% (n=17), гастроэнтероколита – 10% (n=6), а энтерита – 1,6% (n=1). Тогда как в группе сравнения II гастроэнтерит зарегистрировали в 43,3% (n=13) случаев, энтероколит – 26,7% (n=8), а гастроэнтероколит – 30% (n=9) больных. Между группами не было выявлено статистической разницы в частоте поражения различных отделов ЖКТ. В таблицах 4 и 5 представлены данные о возбудителях ОКИ и наблюдаемых синдромах поражения желудочно-кишечного тракта.

Таблица – 4 Возбудители ОКИ и синдромы поражения ЖКТ в основной группе больных

Возбудитель	Синдром поражения ЖКТ у беременных женщин (n=60)			
	гастроэнтерит	энтероколит	гастроэнтероколит	энтерит
Enterobacter spp.	11	5	2	1
Klebsiella spp.	10	2	—	—
Citrobacter spp.	6	5	1	—
Hafnia spp.	3	1	1	—
Proteus spp.	1	3	—	—
Norovirus	4	—	—	—
Rotavirus	1	—	—	—
Enterococcus spp.	—	1	1	—
Shigella Sonne	—	1	—	—

Таблица – 5 Возбудители ОКИ и синдромы поражения ЖКТ в группе сравнения II

Возбудитель	Синдром поражения ЖКТ у небеременных женщин (n=30)			
	гастроэнтерит	энтероколит	гастроэнтероколит	энтерит
Enterobacter spp.	2	1	1	—
Klebsiella spp.	7	2	2	—
Citrobacter spp.	3	3	1	—
Hafnia spp.	—	1	1	—
Proteus spp.	—	1	—	—
Norovirus	1	—	—	—
Salmonella enteritidis	—	—	2	—
Y.enterocolitica	1	—	—	—
ps. Aeruginosa	—	—	1	—

Клинические проявления ОКИ были представлены лихорадкой, диареей, рвотой и болями в животе.

Проведен сравнительный анализ частоты проявления отдельных симптомов ОКИ у беременных и небеременных женщин на момент поступления. Не выявлено разницы в частоте диареи и рвоты у пациенток обеих групп. Однако лихорадка достоверно чаще встречалась у небеременных женщин с ОКИ ($\chi^2(3, 90) = 22,741, p < 0,001$).

Боли в животе спастического характера встречались чаще у пациенток группы сравнения II ($\chi^2(2, 90) = 23,620, p < 0,001$) и были выявлены у 80% больных (n=24), тогда как у пациенток основной группы только в 28,3% случаев (n=17). При этом еще 19 женщин (31,6%) из основной группы поступали со схватками и не могли точно дифференцировать локализацию боли.

Проведен сравнительный анализ таких клинических проявлений как: диарея; диарея в сочетании с рвотой; диарея с лихорадкой; диарея с рвотой и лихорадкой у больных основной группы и группы сравнения II (рисунок 2).

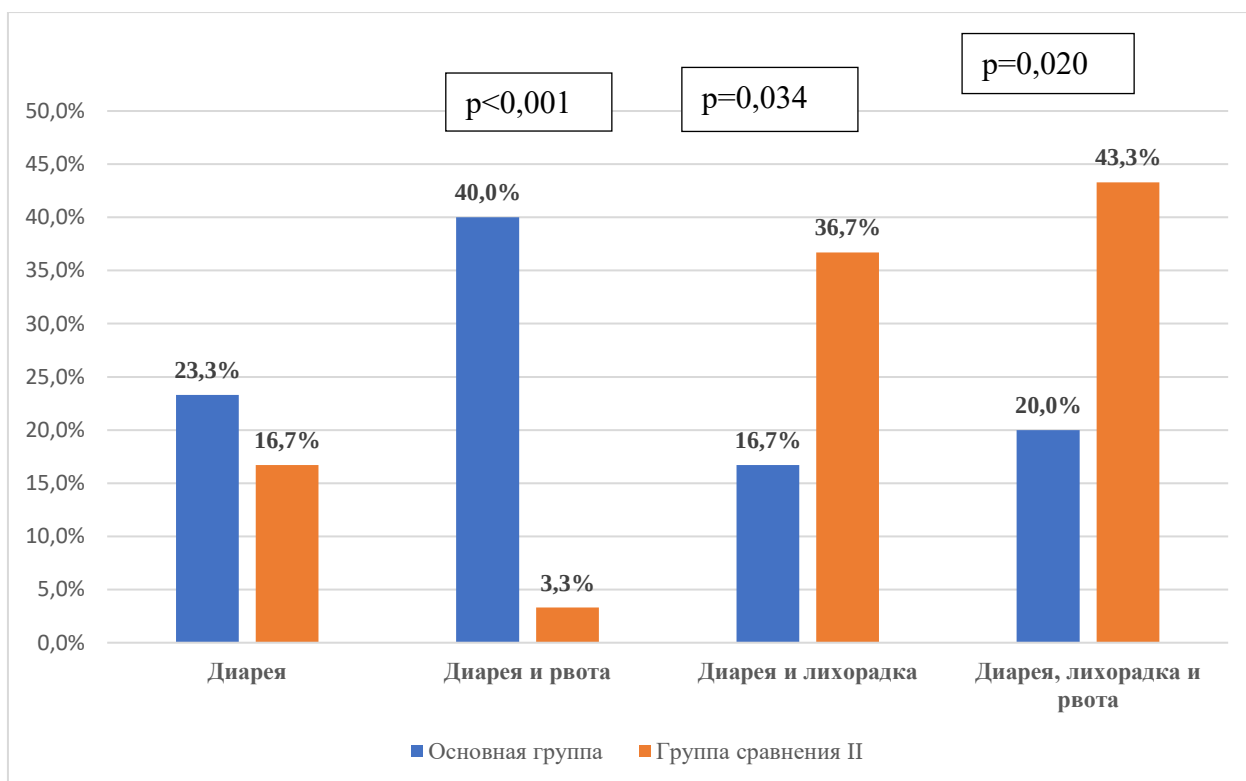


Рисунок 2 – Клинические проявления ОКИ у пациенток основной группы и группы сравнения II

Так, жидкий стул в сочетании с рвотой наблюдались чаще у женщин основной группы ($\chi^2 (1, 90) = 13,403$, $p < 0,001$), тогда как сочетание диареи с лихорадкой ($\chi^2 (1, 90) = 4,472$, $p = 0,034$), а также диареи с лихорадкой и рвотой ($\chi^2 (1, 90) = 5,428$, $p = 0,020$) наблюдались чаще у группы сравнения II.

Сочетание жидкого стула и лихорадки в основной группе пациенток наблюдалось чаще ($\chi^2 (5, 56) = 12,461$, $p = 0,0029$) у женщин с ОКИ, вызванными *Proteus spp.*

У беременных с сопутствующими ОКИ, при построении регрессий в анализ включили данные только трёх групп больных с большим числом возбудителей: *Enterobacter spp.* ($n=19$), *Citrobacter spp.* ($n=12$), *Klebsiella spp.* ($n=12$).

Мультиномиальная логистическая регрессия была построена для выявления логистической связи между симптомокомплексом ОКИ и возбудителями ОКИ у женщин основной группы.

Полученную значимую модель ($\chi^2 (15, 103) = 143,021, p < 0,001$) этой линейной зависимости определяли такие симптомы как диарея ($\chi^2 (3, 103) = 29,411, p < 0,001$) и сочетание диареи с лихорадкой ($\chi^2 (3, 103) = 20,331, p < 0,001$). Однако классификационная способность такой модели оказалась весьма низкой. На основании клинических проявлений с высокой долей вероятности можно предполагать только либо отсутствие инфекции (100%), либо наличие возбудителя *Enterobacter spp.* (94,7%), тогда как *Citrobacter spp.* и *Klebsiella spp.* определялись лишь в 25% и 0% случаев соответственно.

Построение бинарной логистической модели для выявления специфических клинических симптомов течения ОКИ, вызванных *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* и *Klebsiella spp.* оказалось безуспешным, так как полученные модели обладали очень низкой классификационной способностью.

У всех больных ОКИ наблюдали диарею. Максимальная продолжительность диареи у небеременных была 6 дней, у беременных 7 дней. При этом частота диареи была выше у пациенток группы сравнения II только на второй день болезни ($K-W (1, 90) = 7,170, p = 0,007$).

ОКИ сопровождалась лихорадкой у 36,7% ($n=22$) пациенток основной группы. Причем в первый день заболевания повышение температуры тела было у 35% ($n=21$) пациенток, во второй и третий дни у 3,3% ($n=2$). Нормализация температуры тела у всех пациенток происходила на четвертый день заболевания.

При анализе высоты лихорадки относительно дня заболевания, было выявлено, что в первый день болезни субфебрильная температура тела была у 62,0% беременных с сопутствующими ОКИ имеющих лихорадку ($n=13$), фебрильная у 33,3% ($n=7$), пиретическая 4,7% ($n=1$). Во второй день болезни у пациенток, имевших повышение температуры тела, она не превышала субфебрильных значений – 3,3% ($n=2$). На третий день заболевания у одной пациентки сохранялся субфебрилитет, у другой была пиретическая температура тела. За время исследования гиперпиретической температуры не отмечалось ни у одной из пациенток.

У пациенток группы сравнения II лихорадка при ОКИ была выявлена в 83,3% случаев (n=25). В первый день заболевания повышение температуры тела было у 83,3% (n=25) пациенток, во второй день болезни лихорадка была у 46,6% пациенток (n=14), на третий день у 20% пациенток (n=6). На 4 день болезни ОКИ повышение температуры тела было у 6,6% пациенток (n=2), а на 5 день у 3,3% больных ОКИ (n=1).

При анализе высоты лихорадки относительно дня заболевания, было выявлено, что в первый день болезни субфебрильная температура была у 56,0% пациенток, имеющих лихорадку (n=14), фебрильная у 20,0% (n=5), пиретическая 24,0% (n=6). Во второй день болезни у пациенток, имевших повышение температуры тела, субфебрилитет, равно как и фебрильная температура, выявлены в 28,0% случаев каждый (n=7). На третий день болезни у 24% пациенток (n=7) была выявлена только субфебрильная лихорадка. Повышение температуры тела до субфебрильных значений на 4 день болезни был у двух пациенток, а на 5 день заболевания у одной. За время исследования гиперпиретической температуры не отмечалось ни у одной из пациенток.

Сравнение основной группы и группы сравнения II показало, что лихорадка наблюдалась чаще у небеременных женщин, больных ОКИ ($\chi^2 (1, 90) = 17,457$, $p < 0,001$).

Рвота встречалась у 60,0% (n=36) пациенток основной группы. В первый день заболевания рвота была у 58,3% (n=35) пациенток, во второй день рвоты у пациенток основной группы не было. В третий день заболевания рвота была у 1,6% (n=1). На четвертый день заболевания рвоты не было ни у одной пациентки основной группы.

У больных группы сравнения II рвота встречалась в 46,6% случаев (n=14). В первый день заболевания рвота была у 46,6% (n=14) пациенток, во второй день рвота встречалась у 6,6% пациенток (n=2). В третий день заболевания рвота была у 3,3% пациенток (n=1). На четвертый день заболевания рвоты не было ни у одной пациентки группы сравнения 2.

Наличие или отсутствие рвоты не различалось между больными основной группы и группы сравнения II. Количество рвотных эпизодов отличалось лишь на второй день заболевания ($K-W(1, 90) = 4,045, p = 0,044$): рвота была чаще у пациенток группы сравнения II.

Приводим клинический пример ОКИ у беременной пациентки.

Больная Р., 29 лет, при сроке гестации 37/38 недель доставлена бригадой скорой медицинской помощи в первые сутки болезни с жалобами на рвоту 4 раза, диарею 11 раз, спастические боли в животе и слабость. Лихорадку не отмечала.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,8 °С. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, одышки нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 94 уд. в мин., удовлетворительного наполнения, не напряжен. АД 100/60 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, суховат. Живот мягкий, безболезненный в отделах, доступных для пальпации. Матка в нормальном тонусе, слегка возбудима при пальпации, безболезненная. Симптом поколачивания по пояснице отрицателен с обеих сторон. Диурез сохранен.

В приемном отделении установлен диагноз: Острый гастроэнтерит, средней степени тяжести. Беременность 37/38 недель. Анемия беременных легкой степени. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Миопия слабой степени.

По данным лабораторного исследования в клиническом анализе крови: гемоглобин – 103 г/л; лейкоциты – $8,2 \cdot 10^9$ /л; эритроциты – $3,6 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты – $251 \cdot 10^9$ /л; гематокрит – 33,4%; нейтрофилы – 85%. В биохимическом анализе крови: СРБ – 11,0 мг/л. При проведении бактериологического исследования кала выявили *Klebsiella spp* (на 5 сутки от момента поступления).

Беременной назначено патогенетическое и симптоматическое лечение, включая инфузионную терапию, спазмолитики, препараты железа и энтеросорбенты. Учитывая, что во время проведения исследования нормативными документами не регламентировалось назначение этиотропной терапии беременным, антибиотики в данном случае назначены не были.

За время наблюдения лихорадку не регистрировали. На фоне проводимой комплексной терапии к 3 суткам заболевания купированы клинические проявления ОКИ (диарея и рвота).

На 3 сутки от момента заболевания беременная самостоятельно вступила в роды. Роды протекали в умеренном темпе, с своевременным излитием околоплодных вод, и через 4 часа 5 минут от начала родовой деятельности женщина родила живого доношенного мальчика массой 3170 г, длиной 57 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

На фоне купирования клинических симптомов ОКИ, со 2-х суток послеродового периода родильница и ребенок находились совместно. Новорожденный был переведен на грудное вскармливание. На 4 сутки послеродового периода родильница и новорожденный были выписаны из лечебного учреждения. Продолжительность госпитализации составила 7 койко-дней.

3.4 Особенности течения и исходы родов

Родоразрешение пациенток обеих групп происходило при доношенном сроке беременности. У пациенток основной группы срок гестации на момент родоразрешения составлял $39,3 \pm 1,1$ недель ($n=60$), а у пациенток группы сравнения – $39,2 \pm 1,0$ недель ($n=60$).

Роды через естественные родовые пути были запланированы у 91,6% ($n=55$) беременных основной группы и 100% ($n=60$) беременных без ОКИ. Всем роженицам во время родов проводилась запись КТГ. Вначале родовой деятельности, в латентную фазу родов, у всех женщин регистрировался нормальный тип КТГ. В процессе родов в основной группе пациенток через естественные родовые пути было завершено 83,3% ($n=50$) родов, из которых в 4,5% ($n=2$) применялась вакуум-экстракция плода в связи с острой гипоксией

плода. Остальные 16,7% пациенток ($n=10$) были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из которых 50,0% ($n=5$) были произведены в экстренном порядке, а вторые 50,0% ($n=5$) в плановом порядке. Показания для оперативного абдоминального родоразрешения пациенток представлены на рисунке 3.

Первородящие составили 55% ($n=33$) от общего числа пациенток основной группы, повторнородящие – 45% ($n=27$), соответственно. Из числа повторнородящих у 85,0% ($n=23$) это были вторые роды, у 11,0% ($n=3$) – третьи роды и у одной пациентки (4%) – пятые. У пациенток основной группы 98,3% родов ($n=59$) были срочными. Роды у одной первородящей пациентки были признаны запоздалыми. Также одни роды у повторнородящей из основной группы были быстрые, остальные роды у пациенток данной группы 98,3% ($n=59$) произошли в оптимальные для родоразрешения сроки.

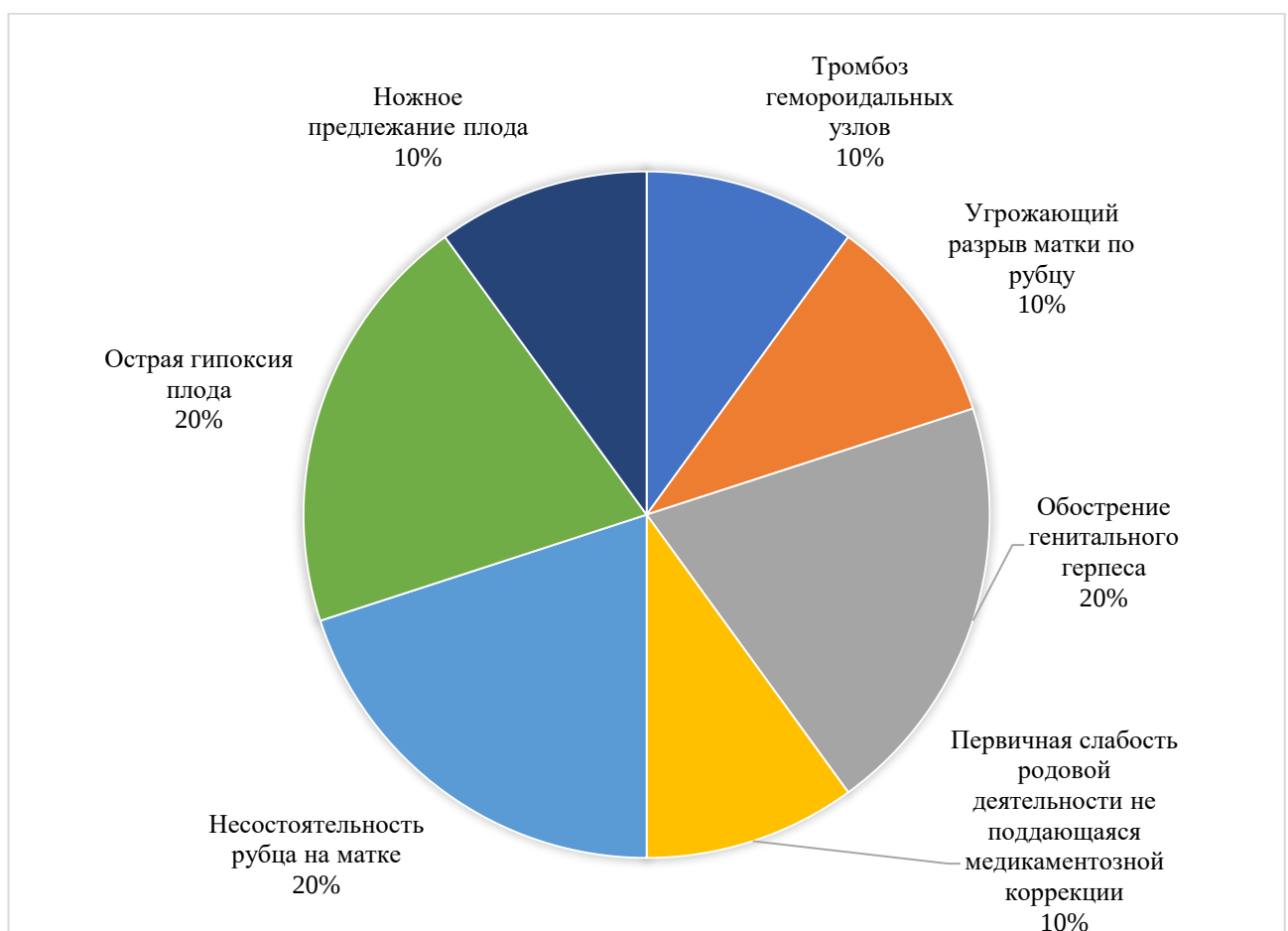


Рисунок 3 – Показания для родоразрешения путем операции кесарева сечения пациенток основной группы

В группе сравнения первородящие пациентки составили 31,7% (n=19) от общего числа родоразрешенных, а повторнородящие – 68,3% (n=41). Из числа повторнородящих у 75% пациенток (n=27) данные роды являлись вторыми, у 25% пациенток (n=9) – третьими.

Средняя продолжительность родов у пациенток основной группы, закончившихся родами через естественные родовые пути, составила $7,1 \pm 2,2$ часа (n=55), у пациенток группы сравнения $6,8 \pm 2,4$ часа (n=60). Продолжительность периодов родов и безводного промежутка у пациенток обеих групп представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Продолжительность периодов родов и безводного промежутка у пациенток основной группы и группы сравнения I

Группа пациенток	Первый период родов (часы)	Второй период родов (часы)	Третий период родов (часы)	Безводный промежуток (часы)
Основная группа пациенток	$9,0 \pm 3,1$	$0,4 \pm 0,3$	$0,19 \pm 0,07$	$6,6 \pm 4,8$
Группа сравнения I	$6,5 \pm 2,4$	$0,2 \pm 0,1$	$0,15 \pm 0,05$	$3,3 \pm 3,4$

Кровопотеря в родах через естественные родовые пути у пациенток основной группы составила в среднем $272,7 \pm 65$ мл, в группе сравнения I – $272,5 \pm 85$ мл, при оперативном абдоминальном родоразрешении (основная группа) – $656,2 \pm 89,2$ мл.

В задачи исследования не входило сравнение продолжительности родов и объема кровопотери в родах у женщин с сопутствующими ОКИ и без них, поэтому при формировании групп обследованных пациенток была допустима разница в паритете родов. Проведена описательная часть продолжительности

родов и объема кровопотери. Сравнение данных показателей между собой не проводилось.

Проведен сравнительный анализ оценки влияния кишечной инфекции на состояние внутриутробного плода и течение родов у женщин основной группы в зависимости от времени, прошедшего с момента начала заболевания. Для этого пациентки были разделены на 3 подгруппы:

I – клиника ОКИ развилась за 24 часа до родов (n=39).

II – клиника ОКИ развилась от 24 до 48 часов до родов (n=10).

III – клиника ОКИ развилась более 48 часов до родов (n=11).

Значимой разницы в продолжительности периодов родов, общей продолжительности родов, продолжительности безводного периода, в оценке детей по шкале Апгар через 1 и 5 минут между группами пациенток выявлено не было (таблица 7, 8).

Таблица 7 – Характеристика родов у женщин с ОКИ

Оцениваемый показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	Достоверность различий, p
Продолжительность I периода родов (часы)	6,6±2,2	6,1±2,3	7,2±2,9	0,624
Продолжительность II периода родов (часы)	0,3±0,3	0,2±0,1	0,2±0,1	0,583
Продолжительность III периода родов (часы)	0,1±0,04	0,1±0,04	0,2±0,08	0,124
Общая продолжительность родов (часы)	7,2±2,2	6,3±1,9	7,6±2,9	0,450
Продолжительность безводного промежутка (часы)	5,0±5,2	3,6±3,8	4,9±3,6	0,387
Объем кровопотери в родах	366±182	360±189	418±205	0,698

Таблица 8 – Показатели детей, рожденных от женщин с ОКИ

Оцениваемый показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	Достоверность различий, p
Рост новорожденных (см)	51,2±2,3	51,8±2,0	51,8±1,9	0,660
Вес новорожденных (граммы)	3371±419	3448±418	3593±461	0,316
Баллы по шкале Апгар через 1 минуту после рождения	7,6±0,4	7,8±0,4	7,6±0,5	0,778
Баллы по шкале Апгар через 5 минут после рождения	8,7±0,4	8,6±0,5	8,8±0,4	0,467

Пациентки основной группы и группы сравнения I отличались по времени излития околоплодных вод (χ^2 (2, 114) =14,594, $p=0,002$). У больных основной группы преждевременное излитие околоплодных (ПИОВ) вод встречалось достоверно чаще, чем у беременных группы сравнения I (χ^2 (2, 114) =14,594, $p=0,001$). Своевременное излитие околоплодных вод чаще было диагностировано у рожениц группы сравнения I, чем у пациенток основной группы (χ^2 (2, 114) =14,594, $p=0,002$). Частота раннего излития околоплодных вод была одинакова в обеих группах (рисунок 4).

При рассмотрении влияния конкретного возбудителя ОКИ на излитие околоплодных вод выявлено, что при ОКИ, вызванной *Enterobacter spp.* ($n=17$) преждевременное излитие околоплодных вод происходило чаще (χ^2 (3, 77) =9,853, $p=0,02$) по сравнению с пациентками группы сравнения I. Однако ПИОВ у женщин с ОКИ, вызванными *Klebsiella spp.* ($n=12$), происходило реже (χ^2 (3, 72) =8,018, $p=0,046$), чем у пациенток группы сравнения I.

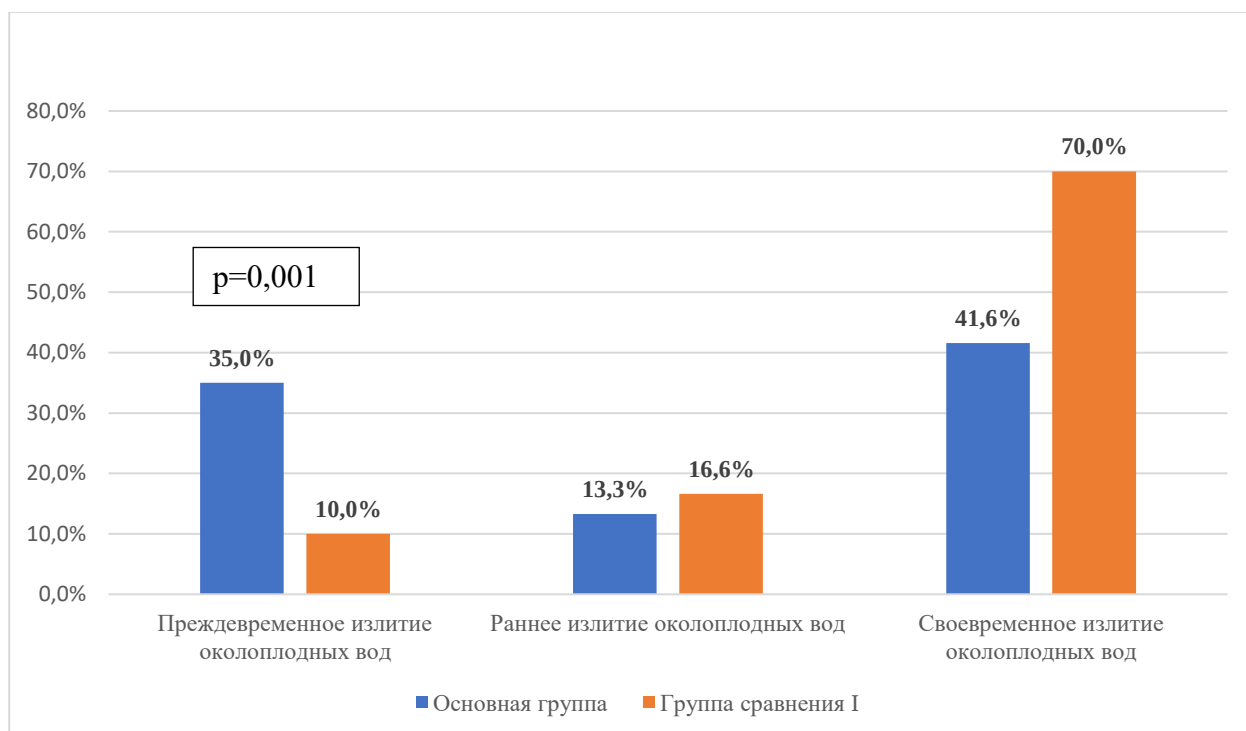


Рисунок 4 – Частота преждевременного и раннего излития околоплодных вод у пациенток основной группы и группы сравнения I

Был проведен статистический анализ влияния анемии на ПИОВ. Анемия была выявлена у 14 беременных основной группы и 17 беременных группы сравнения I, включенных в анализ. При отсутствии анемии ПИОВ достоверно чаще происходило у беременных с сопутствующими ОКИ – 43,6% (n=17), чем у здоровых беременных женщин – 14% (n=6) (χ^2 (3, 113) =9,552, p=0,023). При наличии анемии частота ПИОВ не различалась между пациентками обеих групп. В основной группе пациенток ПИОВ при наличии анемии было у трех беременных, тогда, как у здоровых женщин не было выявлено случаев ПИОВ при сопутствующей анемии.

Не выявлено влияния обострения генитального герпеса на ПИОВ у пациенток основной группы. При отсутствии обострения генитального герпеса ПИОВ происходило достоверно чаще и встречалось у 34,5% беременных (n=20), тогда как при обострении генитального герпеса у одной беременной (χ^2 (4, 60)

=19,046, $p=0,001$). Обострение генитального герпеса не встречалось у беременных в группе сравнения I.

Нами было оценено наличие вагинита у пациенток основной группы и группы сравнения I как дополнительного фактора, который мог бы повлиять на излитие околоплодных вод. При отсутствии вагинита ПИОВ встречалось чаще у пациенток основной группы ($n=25$) ($\chi^2(3, 79)=13,507$, $p=0,004$). В тоже время, наличии вагинита не влияло на частоту ПИОВ вод у пациенток обеих групп. Также не выявлена связь между проводимой антибактериальной терапии и частотой ПИОВ.

Согласно Univariate ANOVA анализу для повторных измерений ни возраст, ни влияние ОКИ, ни наличие вагинита не влияли на продолжительность безводного периода ($F(6, 107)=1,046$, $p=0,401$).

Пациентки обеих групп не отличались по частоте возникновения аномалий родовой деятельности ($\chi^2(2, 113)=2,318$, $p=0,314$). Аномалии родовой деятельности у пациенток основной группы ($n=55$) и группы сравнения I ($n=60$) были представлены первичной и вторичной слабостью родовой деятельности. У рожениц основной группы была выявлена первичная слабость родовой деятельности в 1,9% случаев родов ($n=1$), а вторичная слабость родовой деятельности 3,8% случаев родов ($n=2$). У рожениц группы сравнения I в 1,6% родов осложнились первичной слабостью родовой деятельности ($n=1$). Вторичной слабости родовой деятельности у пациенток группы сравнения I выявлено не было. Пациенткам обеих групп проводилась родостимуляция окситоцином с положительным эффектом при вторичной слабости родовой деятельности, тогда как, при первичной слабости родовой деятельности эффект был получен только у женщины группы сравнения I. Роженица из основной группы была родоразрешена путем операции кесарева сечения.

Пациентки обеих групп не отличались по частоте возникновения острой гипоксии плода в родах. Диагноз острой гипоксии плода устанавливался при регистрации патологического типа КТГ согласно классификации КТГ FIGO 2015 года. У рожениц, больных ОКИ, регистрировали: повторные поздние децелерации

(n=2); пролонгированные одиночные децелерации продолжительностью более 5 минут (n=3). Роженицы, с сопутствующими ОКИ, в 2 случаях выявления патологического типа КТГ были родоразрешены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке, в 2 случаях была выполнена операция вакуум-экстракции плода, в одном случае проведена эпизиотомия.

У одной роженицы группы сравнения I в родах была зарегистрирована пролонгированная одиночная децелерация продолжительностью более 5 минут, в связи с чем выполнена эпизиотомия.

Из 5 пациенток основной группы, у которых была диагностирована острая гипоксия плода, в родах была нормотермия, что исключает влияние лихорадки у роженицы на характер сердцебиения плода. Ни у одной из рожениц основной группы не было выявлено чрезмерно выраженной родовой деятельности, выпадения петель пуповины, отслойки плаценты, что также могло повлиять на характер сердцебиения плода.

Эпизиотомия у рожениц основной группы была произведена в 54,3% родов (n=25), тогда как у пациенток группы сравнения в 28,3% родов (n=17). Показаниями для выполнения эпизиотомии явились: начавшийся разрыв промежности в 84% случаев (n=21) у пациенток основной группы и 70,5% (n=12) у пациенток группы сравнения I и начавшийся разрыв промежности по старому рубцу в 12,0% (n=3) и 27,8% (n=5) у пациенток обеих групп соответственно. Также, в 4,0% (n=1) у рожениц основной группы и 5,8% (n=1) рожениц группы сравнения I эпизиотомия проводилась в связи с острой гипоксией плода.

Эпизиотомия проводилась чаще у женщин основной группы ($\chi^2(2, 106) = 9,233, p < 0,01$), чем у рожениц группы сравнения I.

Материнский травматизм был представлен разрывами шейки матки, слизистой стенок влагалища и разрывами промежности. Частота возникновения материнского травматизма у пациенток основной группы и группы сравнения I представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Частота возникновения материнского травматизма у пациенток основной группы и группы сравнения I

Материнский травматизм	Основная группа, n	% от числа родов	Группа сравнения, n	% от числа родов
Разрыв шейки матки I степени	7	15,9%	6	10%
Разрыв шейки матки II степени	1	2,2%	1	1,6%
Разрыв слизистой стенок влагалища	2	4,4%	0	0%
Разрыв промежности I степени	1	2,2%	4	6,6%
Разрыв промежности II степени	1	2,2%	3	5%
Разрыв промежности III степени	1	2,2%	0	0%

Пациентки с ОКИ (n=50) и без ОКИ (n=60) статистически не различались по частоте возникновения материнского травматизма.

Разницы в оценке новорожденных по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения у женщин, с сопутствующими ОКИ, и без ОКИ не выявили ($7,8 \pm 0,4$, $7,9 \pm 0,1$ и $8,7 \pm 0,4$, $8,9 \pm 0,2$, соответственно).

Разницы в весе и росте новорожденных от родильниц с ОКИ и без не выявлено. Вес детей при рождении у родильниц с ОКИ составлял 3425 ± 428 грамм, а рост $51,4 \pm 2,2$ см. У родильниц группы сравнения I вес детей при рождении составил 3418 ± 391 грамм, а рост $51,7 \pm 1,7$ см.

Обобщенные данные по исходам беременностей и состоянию новорожденных у беременных с сопутствующими ОКИ и без ОКИ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Исходы беременности и состояние новорожденных у пациенток основной группы и группы сравнения I

Сравниваемые показатели	Основная группа		Группа сравнения I	
	количество пациенток, n	частота, %	количество пациенток, n	частота, %
Роды через естественные родовые пути	50	83,3%	60	100%
Вакуум-экстракция плода	2	3,3%	0	—
Роды путем операции кесарева сечения	10	16,6%	0	—
Острая гипоксия плода в родах	5	8,3%	1	1,6%
Оценка по шкале Апгар, через 1 минуту после родов	7,8±0,4	—	7,9±0,1	—
Оценка по шкале Апгар, через 5 минут после родов	8,7±0,4	—	8,9±0,2	—

Всем новорожденным (n=120) в 1 сутки жизни провели исследование клинического анализа крови. Средний уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови у обследованных новорожденных был в пределах нормальных значений – $27,2 \pm 7,1$ у детей, рожденных от женщин с ОКИ и $24,9 \pm 6,4$ у новорожденных от родильниц без ОКИ, однако был достоверно выше у детей от пациенток с ОКИ ($MU(120) = 2300,50$, $p=0,009$).

Концентрация С-реактивного белка у новорождённых, получивших антибактериальную терапию максимальным был в 1-2 сутки жизни – $13,8 \pm 8,8$ мг/л у детей от матерей с ОКИ и $11,9 \pm 4,0$ мг/л у детей от женщин без ОКИ. Антибактериальная терапия была назначена 13,2% (n=8) новорожденным от матерей основной группы и 6,6% (n=4) от здоровых матерей и проводилась ампициллином в течение 5 дней. Антибактериальная терапия у детей от матерей больных ОКИ с профилактической целью была проведена в 62,5% случаев (n=5),

а в связи с повышением уровня С-реактивного белка – 37,5% (n=3). Статистической разницы в частоте назначения антибактериальной терапии детям обеих групп не выявлено.

За период наблюдения у детей, рожденных от женщин с ОКИ, клинических проявлений ОКИ или течения другого инфекционного заболевания выявлено не было. Одному ребенку, рожденному от женщины с ОКИ, вызванными *S. Sonne*, был выполнен посев кала. В посеве кала был выявлен только *Enterobacter spp.*

Частота выявления неонатальной желтухи, а также необходимость проведения фототерапии не различалась между детьми пациенток обеих групп. У одного ребенка, рожденного путем вакуум-экстракции плода от женщины с ОКИ, была диагностирована кефалогематома размерами 2×3 см, не потребовавшая дальнейшего лечения (пункции).

Осложнения в послеродовом периоде были представлены гипотоническим кровотечением в раннем послеродовом периоде, задержкой в матке доли плаценты, а также субинволюцией матки. Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде встречалось у пациенток основной группы в 1,6% (n=1) родов, в связи с чем было выполнено ручное обследование полости матки. У пациенток группы сравнения I данная патология не встречалась. Задержка в матке доли плаценты встречалась только у пациенток группы сравнения I, и составила 1,6% (n=1) от родов. Данной пациентке было выполнено ручное обследование полости матки и удаление задержавшейся доли плаценты. Субинволюция матки была диагностирована у пациенток обеих групп. Частота встречаемости данной патологии у родильниц основной группы была 3,3% (n=2) от количества родов, у родильниц группы сравнения I – 5% (n=3). Причинами субинволюции матки могли явиться крупные размеры плода у одной пациентки основной группы и одной пациентки группы сравнения I, и паритет родов у второй родильницы, болеющей ОКИ, и двух родильниц группы сравнения I. Пациенткам обеих групп проводилась утеротоническая терапия – без эффекта и была выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки в связи с субинволюцией матки.

Различий в частоте возникновения осложнений в послеродовом периоде между пациентками обеих групп выявлено не было.

Продолжительность нахождения новорожденных и родильниц основной группы в послеродовом отделении была дольше ($F=25,634$, $p<0,001$) $5,1\pm1,2$ дней, чем родильниц группы сравнения I – $4,0\pm1,0$ дней, что было связано с длительностью получения результата посева кала у родильниц. Лактация у родильниц обеих групп наступила на 3-5 сутки. Все дети пациенток группы сравнения I находились с матерями на грудном вскармливании. У новорожденных от родильниц основной группы было раздельное пребывание с матерями, до получения результатов бактериологического и молекулярно-биологического методов исследования кала. При раздельном пребывании родильниц и новорожденных женщины проводили сцеживание. Лактация у родильниц с ОКИ не подавлялась. У пациенток обеих групп лактация была умеренная. Во время раздельного пребывания детей кормили искусственными смесями. На совместное пребывание и грудное вскармливание новорожденные переводились после купирования клинических проявлений ОКИ и получения результатов бактериологического и/или молекулярно-биологического методов исследования кала. Новорожденные от матерей обеих групп не потребовали перевода в детские стационары города и были выписаны в удовлетворительном состоянии, как и матери, домой.

Приводим клинический пример течения родов у женщины с ОКИ.

Первобеременная, первородящая пациентка М., 24 лет, была доставлена бригадой скорой медицинской помощи с клиническими проявлениями ОКИ средней степени тяжести (первые сутки заболевания), при сроке гестации 40 недель и преждевременным излитием околоплодных вод 3 часа назад.

Проявления ОКИ были представлены рвотой 8 раз, диареей 5 раз.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Температура тела $38,0^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, одышки нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 110 уд. в мин., удовлетворительного наполнения,

не напряжен. АД 105/60 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, суховат. Живот мягкий, безболезненный в отделах, доступных для пальпации. Матка в нормальном тонусе, слегка возбудима при пальпации, безболезненная. Симптом поколачивания по пояснице отрицателен с обеих сторон. Диурез сохранен.

В приемном отделении сформулирован диагноз: Беременность 40 недель. Преждевременное излитие околоплодных вод. Острый гастроэнтерит, средней степени тяжести.

Беременной назначено этиотропное (цефалоспорины III поколения), патогенетическое и симптоматическое лечение, включая инфузионную терапию, спазмолитики и энтеросорбенты.

По данным лабораторного дообследования в клиническом анализе крови: гемоглобин – 120 г/л; лейкоциты – $9,7 \cdot 10^9/\text{л}$; эритроциты – $3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты – $187 \cdot 10^9/\text{л}$; гематокрит – 36,1%; нейтрофилы – 87,0%. В биохимическом анализе крови: СРБ – 8,1 мг/л. При проведении бактериологического исследования кала выявили *Enterobacter spp* (на 4 сутки от момента госпитализации).

Через 5 часов от преждевременного излития околоплодных вод женщина самостоятельно вступила в роды. В родах проводился контроль витальных функций роженицы и контроль состояния плода – кардиотокография (КТГ). По данным КТГ регистрировался нормальный тип кривой. Роды протекали в умеренном темпе. Через 8 часов 20 минут от начала родовой деятельности, родился живой доношенный мальчик весом 3300 г., длиной 50 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Третий период родов протекал без особенностей. Общая кровопотеря составила 250 мл.

На фоне проводимой комплексной терапии к 3 суткам заболевания купированы клинические проявления ОКИ (диарея, рвота, лихорадка).

В приведенном клиническом случае учитывая ОКИ среднетяжелого течения, у беременной с преждевременным излитием околоплодных вод, решено было начать антибактериальную терапию.

С 4 суток послеродового периода, после получения результата бактериологического исследования кала и купирования клинических проявлений ОКИ, родильница и ребенок находились совместно. Новорожденного перевели на грудное вскармливание. На 5 сутки послеродового периода, родильница и новорожденный были выписаны из лечебного учреждения. Продолжительность госпитализации составила 5 койко-дней.

Был проведен анализ морфологического исследования плацентарной ткани. На рисунке 5 представлена характеристика воспалительных изменений в плаценте у пациенток основной группы и группы сравнения I. Из рисунка видно, что при оценке воспалительных изменений в плаценте у пациенток основной группы и группы сравнения I, разницы в частоте возникновения данной патологии не выявлено. В 13 исследованных последах пациенток основной группы (21,6%) и 12 последах женщин группы сравнения I (20%) морфологических изменений, говорящих о воспалении, выявлено не было.

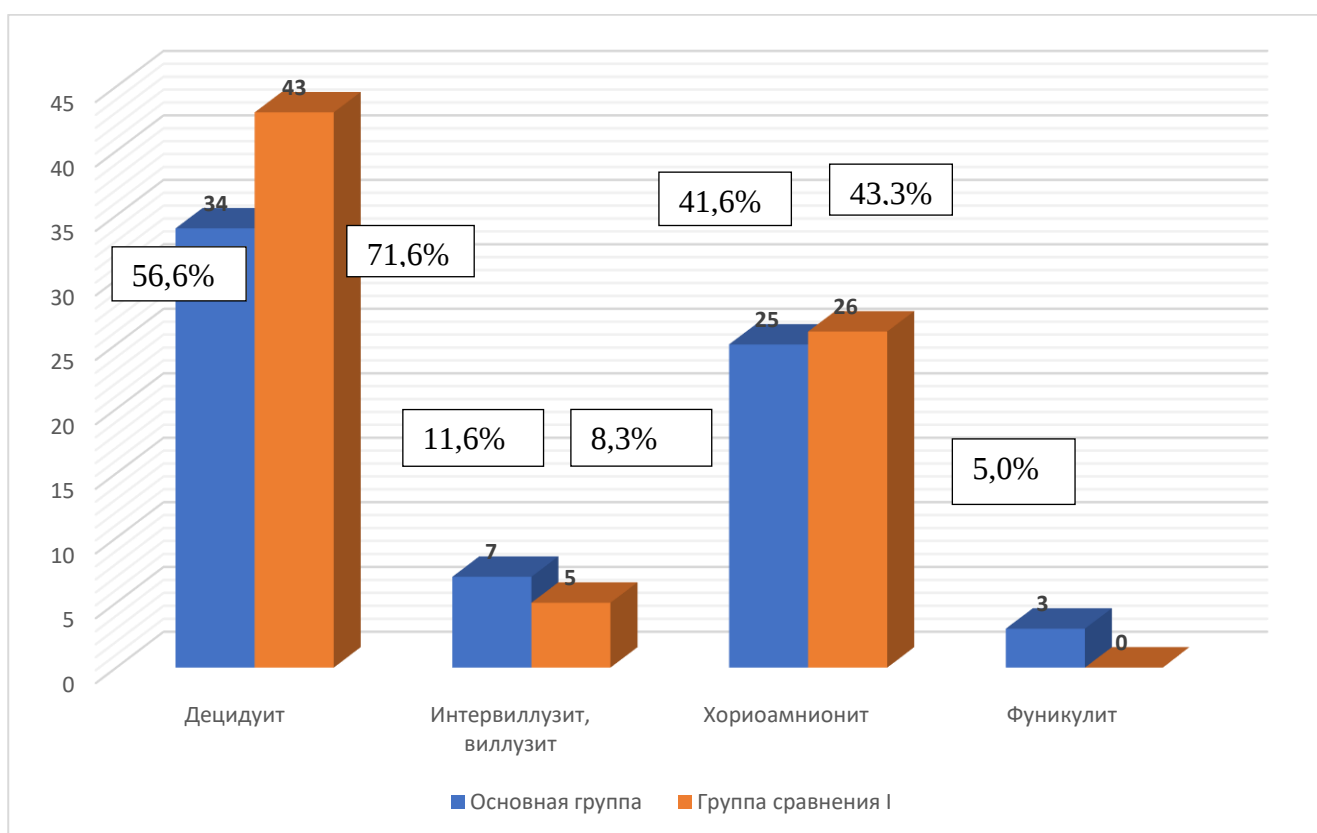


Рисунок 5 – Характер воспалительных изменений в плацентарной ткани у пациенток основной группы и группы сравнения I

3.5 Влияние антибактериальной терапии на течение острой кишечной инфекции и родов

В действующих клинических рекомендациях терапия ОКИ у беременных практически не регламентирована. В недавно одобренных Клинических рекомендациях «Острые кишечные инфекции (ОКИ) у взрослых» (2024 г.), указано на возможное применение цефалоспоринов для лечения ОКИ у беременных [49]. В нашем исследовании антибактериальная терапия была назначена 50% пациенток ($n=30$) основной группы с момента поступления в клинику, остальные больные не получали антибиотики. Антибиотики назначались врачом-инфекционистом эмпирически, учитывая клинические проявления заболевания и эпидемиологический анамнез пациенток. Антибактериальная терапия цефалоспоринами III поколения (по 2,0 г. внутривенно струйно 1 раз в сутки) была назначена в 63,3% случаев ($n=19$), производными нитрофурана (по 200 мг 4 раза в сутки перорально) – в 36,7% ($n=11$). Антибактериальная терапия у пациенток группы сравнения II назначалась чаще ($\chi^2(1, 90) = 10,817$, $p=0,001$) и составила 93,3% пациенток с ОКИ ($n=28$). Антибактериальная терапия цефалоспоринами III поколения (по 2,0 г. внутривенно струйно 1 раз в день) была назначена в 57,1% случаев ($n=16$) у пациенток группы сравнения II, производными нитрофурана (по 200 мг 4 раза в сутки перорально) – в 17,9% случаев ($n=5$), а фторхинолонами (по 500 мг 2 раза в сутки) – в 25% ($n=7$).

В период проведения исследования в 2017-2019 гг. согласно инструкции к препарату нифуроксазид беременность не являлась состоянием, при котором применение данного лекарственного средства противопоказано. В настоящее время в связи с изменениями, внесенными в инструкцию к препарату, его применение при беременности противопоказано. Однако в описании к препарату говорится, что в исследовании на животных тератогенного действия выявлено не было, и возможно его применение во время грудного вскармливания. Кроме того, в аннотации к препарату Нифурател (производные нитрофурана) указана

возможность его применения при беременности, если ожидаемый эффект терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует отметить, что нифуроксазид практически не всасывается из пищеварительного тракта, и свое действие оказывает исключительно местно в просвете кишечника [60].

Учитывая, что антибактериальная терапия проводилась 30 беременным женщинам и 28 небеременным женщинам, болеющим ОКИ, анализ влияния антибактериальной терапии на течение ОКИ проводился с учетом изменения трехдневных показателей температуры тела, числа случаев рвоты и дефекации между этими группами пациенток.

Сравнение частоты наличия лихорадки выявило, что у беременных, получавших антибактериальную терапию, лихорадка встречалась реже, чем у небеременных женщин ($\chi^2 (1,58) = 11,262, p=0,001$). ОКИ сопровождались лихорадкой у 36,7% беременных ($n=13$) и 83,3% небеременных женщин ($n=24$).

Снижение температуры тела по дням у пациенток основной группы и группы сравнения II, получавших антибактериальную терапию представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Снижение температуры тела по дням у пациенток основной группы и группы сравнения II, получавших антибактериальную терапию

День	Лихорадка	Основная группа		Группа сравнения II		Достоверность различий, p
		количество пациенток, n	частота, %	количество пациенток, n	частота, %	
I день	Отсутствует	18	60,0%	4	14,3%	p=0,001
	Субфебрильная	9	30,0%	13	46,4%	N/S
	Фебрильная	3	10,0%	5	17,9%	N/S
	Пиретическая	0	—	6	21,4%	p=0,007

Продолжение таблицы 11

День	Лихорадка	Основная группа		Группа сравнения II		Достоверность различий, p
		количество пациенток, n	частота, %	количество пациенток, n	частота, %	
II день	Отсутствует	28	93,3%	14	50,0%	p=0,001
	Субфебрильная	2	6,7%	7	25,0%	N/S
	Фебрильная	0	—	7	25,0%	p=0,003
	Пиретическая	0	—	0	—	N/S
III день	Отсутствует	28	93,3%	21	77,8%	N/S
	Субфебрильная	1	3,3%	6	22,2%	p=0,03
	Фебрильная	0	—	0	—	—
	Пиретическая	1	3,3%	0	—	N/S
Примечание – N/S – не значительно.						

Лихорадка достоверно чаще встречалась у небеременных женщин в течение трех дней проведения антибактериальной терапии.

Диарея встречалась у всех пациенток, болеющих ОКИ. Во второй день заболевания жидкий стул был у 36,6% беременных (n=11), в третий – 26,6% (n=8). У небеременных женщин во второй день заболевания диарея была у 53,5% женщин (n=15), в третий – 32,1% (n=9). У 10% беременных женщин (n=3) диарея продолжалась более трех дней. У одной беременной жидкий стул был на протяжении пяти дней, у двух беременных – семи дней. У 17,8% небеременных (n=5) диарея продолжалась более трех дней. У двух женщин в течение 4-х дней, у двух – 5 дней и у одной исследуемой – 6 дней. Сравнение частоты диареи в течение трех дней заболевания выявило достоверное снижение случаев диареи в обеих группах пациенток ($F(2,58) = 69,878, p < 0,001$). Снижение частоты диареи происходило одинаково ко второму и третьему дню заболевания у беременных и небеременных женщин, получавших антибактериальную терапию.

Частота рвоты не отличалась между пациентками обеих групп $\chi^2 (1,58) = 1,072$, $p=0,430$. Рвота была у 60,0% ($n=36$) беременных и у 46,4% ($n=13$) получавших антибактериальную терапию. Во второй и третий дни заболевания у беременных, больных ОКИ, рвоты не было. У небеременных женщин во второй день болезни рвота встречалась в 7,1% случаев ($n=2$), а на третий день болезни в 3,6% случаев ($n=1$). Сравнение частоты рвоты в течение трех дней заболевания выявило достоверное снижение случаев рвоты в обеих группах пациенток ($F (2,58) = 30,581$, $p<0,001$). Снижение частоты рвоты происходило одинаково ко второму и третьему дню заболевания у беременных и небеременных женщин, получавших антибактериальную терапию.

Для сравнения терапевтического эффекта двух различных групп антибиотиков (цефалоспорины и производные нитрофурана) на течение ОКИ у больных основной группы, были проанализированы трехдневные показатели температуры тела, число случаев рвоты и дефекации. Статистических различий в снижении лихорадки, числа случаев рвоты и дефекации, в зависимости от применяемой антибактериальной терапии или без неё, не выявлено.

Влияние антибактериальной терапии у пациенток с ОКИ на продолжительность родов, на оценку состояния детей по шкале Апгар через 1 и 5 минут после родов не выявлено.

Нами не выявлены различия в снижении клинических проявлений ОКИ у беременных, получавших и не получавших этиотропное лечение.

3.6 Результаты лабораторного исследования

Клинический анализ крови у женщин основной группы и группы сравнения I брали при поступлении, а его контроль осуществлялся на 3 день после родов через естественные родовые пути и на 4 день после родоразрешения путем операции кесарева сечения. У пациенток группы сравнения II клинический анализ

крови также брали при поступлении, а контроль осуществляли на 5-7 сутки с момента поступления в стационар (таблицы 12, 13).

Таблица 12 – Показатели клинического анализа крови у пациенток основной группы и группы сравнения I и II при поступлении в стационар

Показатели клинического анализа крови	Основная группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$10,7 \pm 2,8^*$	$10,1 \pm 2,3$	$7,2 \pm 3,0^*$
Гемоглобин (г/л)	$117,6 \pm 14,5$	$116,5 \pm 9,9$	$122,7 \pm 12,5$
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	$4,1 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$
Гематокрит (%)	$36,3 \pm 3,9$	$35,7 \pm 2,5$	$40,3 \pm 9,8$
Лимфоциты (%)	$12,7 \pm 7,6^{**}$	$17,7 \pm 6,0$	$24,3 \pm 11,9^{**}$
Моноциты (%)	$6,7 \pm 2,5$	$7,5 \pm 1,8$	$10,5 \pm 4,6$
Нейтрофилы (%)	$79,8 \pm 9,9^{***}$	$72,8 \pm 6,8$	$63,5 \pm 15,2^{***}$
Примечание – * – $p=0,002$; ** – $p=0,006$; *** – $p=0,001$; сравнение показателей проводили при помощи многомерного ANOVA.			

Таблица 13 – Показатели клинического анализа крови у пациенток основной группы и группы сравнения I и II при контрольном исследовании

Показатели клинического анализа крови	Основная группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$9,3 \pm 2,1$	$9,9 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,4$
Гемоглобин (г/л)	$106,8 \pm 13,4^*$	$110,5 \pm 13,6$	$117,5 \pm 13,6^*$
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	$3,7 \pm 0,4^{**}$	$3,8 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3^{**}$
Гематокрит (%)	$33,8 \pm 4,1^{***}$	$34,9 \pm 4,1$	$36,6 \pm 2,7^{***}$
Лимфоциты (%)	$20,3 \pm 5,6^{****}$	$21,4 \pm 5,1$	$41,0 \pm 11,3^{****}$
Моноциты (%)	$8,1 \pm 1,9$	$7,4 \pm 1,7$	$10,6 \pm 3,4$

Продолжение таблицы 13

Показатели клинического анализа крови	Основная группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II
Нейтрофилы (%)	66,0±6,5****	68,1±6,2	44,6±10,5****
Примечание – * – p=0,014; ** – p=0,003; *** – p=0,032; **** – p <0,001; сравнение показателей проводили при помощи многомерного ANOVA.			

В клиническом анализе крови, взятом при поступлении в стационар у женщин основной группы и группы сравнения II, выявлено достоверное различие по уровню лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. У беременных обеих групп отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфопения, причем уровень нейтрофилов был выше у пациенток основной группы, а лимфоцитов – у пациенток группы сравнения. У небеременных женщин уровень лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофилов не выходил за пределы нормальных значений.

По результатам контрольного клинического анализа крови пациенток трёх групп, показатели у пациенток основной группы и группы сравнения II различались по уровню гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лимфоцитов и нейтрофилов. Несмотря на физиологическую кровопотерю во время родов у женщин основной группы в послеродовом периоде имела место анемия, тогда как у женщин группы сравнения II показатели красной крови находились в пределах нормальных значений. Однако, при рассмотрении показателей анемии в числовых значениях, в послеродовом периоде, анемия была выявлена у 61,6% (n=37) родильниц основной группы и у 41,6% (n=25) родильниц группы сравнения I. В основной группе пациенток анемия легкой степени была диагностирована у 53,3% (n=32) родильниц, анемия средней степени у 6,6% (n=4) родильниц, а тяжелой степени – 1,6% (n=1) родильниц. В группе сравнения I анемия легкой степени была диагностирована у 35,0% (n=25) родильниц, анемия средней степени у 5,0% (n=3) родильниц, а тяжелой степени – 1,6% (n=1) родильниц. Родильницы с анемией легкой степени тяжести получали терапию препаратами

железа перорально, со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания – парентерально. Уровень лимфоцитов и нейтрофилов находился в пределах нормальных значений у пациенток основной группы, а у больных группы сравнения II выявили лимфоцитоз и нейтропению. Различий в показателях клинического анализа крови у родильниц основной группы и группы сравнения I выявлено не было.

Копрограмма была выполнена 70% беременных основной группы (n=42) и 66,6% пациенток группы сравнения II (n=20). Проявления колита (наличие в кале лейкоцитов, эритроцитов, слизи) установлены у 38,1% (n=16) и 55,0% (n=11) больных, соответственно. При этом, гемоколит выявляли чаще у женщин группы сравнения II, чем у беременных (K-W (1, 31) =9,751, p=0,002).

Глава 4

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Анализ собственного практического опыта и актуальных регламентирующих документов позволили нам предложить алгоритм ведения беременных, рожениц и родильниц с острыми кишечными инфекциями (рисунок 6).

Госпитализация беременной женщины, больной ОКИ, должна проводиться вне зависимости от степени тяжести инфекционного процесса [49] и согласно локальной маршрутизации, которая соответствует региональным подзаконным актам (акушерское отделение инфекционного стационара, наблюдательный родильный дом, боксированная палата родильного дома). В первом и втором триместре беременности при отсутствии угрозы ее прерывания и преждевременных родов возможна госпитализация в инфекционный стационар (боксированную палату для снижения риска инфицирования другими инфекциями), в третьем триместре беременности – госпитализация в наблюдательный родильный дом, наблюдательное отделение родильного дома или в инфекционный стационар, имеющий в своей структуре акушерское отделение.

Обследование пациентки на ОКИ следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями «Острые кишечные инфекции (ОКИ) у взрослых».

Для этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии ОКИ в период гестации используют препараты, разрешенные к применению у беременных (таблица 14). В тоже время, подходы к ведению экстрагенитальной патологии, включая применение лекарственных препаратов вне инструкции (off-label), определяются состоянием матери и плода и рисками неблагоприятных исходов для каждого из них.



Рисунок 6 – Алгоритм ведения беременных, рожениц и родильниц, больных ОКИ

Таблица 14 – Терапия ОКИ во время беременности

Группа препаратов	Препарат, способ введения	Дозировка	Продолжительность терапии
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон, внутривенно/внутримышечно	1,0-2,0 г в сутки	4-14 дней
Производные нитрофурана	Нифуроксазид ¹ , перорально	0,2 г 4 раза в сутки	5-7 дней
	Нифурател, перорально	0,4 г 3 раза в сутки	7 дней
Производные рифамицина SV	Рифаксимин, перорально	0,4 г 2 раза в сутки	7 дней
Бактериофаги	Интести-бактериофаг, перорально	30-40 мл 4 раза в сутки	7-10 дней
Регидратация и дезинтоксикация	Трисоль, Фриостерин, Рингер лактат, Мафусол, Ацесоль, Декстроза 5%	Объем и продолжительность терапии индивидуальны	
Энтеросорбенты	Активированный уголь, перорально	1,0-2,0 г 3-4 раза в сутки	3-5 дней
	Полиметилсилоксана полигидрат, перорально	15,0-22,5 г 3 раза в сутки	3-5 дней
	Кремния диоксид коллоидный, перорально	100-200 мг/кг массы тела в сутки в 3-4 приема	Индивидуально
	<i>Лигнин гидролизный, перорально</i>	<i>0,5-1,0 г/кг массы тела в сутки в 3-4 приема</i>	2-3 недели
	<i>Смектит диоктаэдрический, перорально</i>	<i>1 пакетик 3 раза в сутки</i>	Индивидуально

Продолжение таблицы 14

Группа препаратов	Препарат, способ введения	Дозировка	Продолжительность терапии
	<i>Повидон, перорально</i>	<i>100 мл раствора 3 раза в сутки</i>	Индивидуально
Спазмолитики	Дротаверин, перорально	0,04 г 3 раза в сутки	Индивидуально
	Папаверин, перорально/парентерально	<i>0,02-0,04 г (1-2 мл 20 мг/мл раствора)</i>	Индивидуально
Противорвотный препарат центрального действия, блокирующий дофаминовые рецепторы	Метоклопромид ¹ , перорально/парентерально	5-10 мг каждые 8 часов	Индивидуально
Анальгетик-антипиретик	Парацетамол, перорально	1 г. до 4 раз в сутки	До 3-х дней
Нестероидное противовоспалительное средство	Ибупрофен ² , перорально	0,2 г 3-4 раза в сутки/ 0,4 г. 2-3 раза в сутки	До 5-ти дней

Продолжение таблицы 14

Группа препаратов	Препарат, способ введения	Дозировка	Продолжительность терапии
Ферментативный препарат	Панкреатин, перорально	3 раза в сутки	10-15 дней
Примечание: ¹ – возможно назначение препарата по заключению врачебной комиссии и с письменного согласия пациентки; ² – только в I и II триместрах беременности.			

Для восполнения жидкости в организме и с целью дезинтоксикации используют инфузионную терапию, прежде всего, солевыми растворами.

Расчет объема первичной регидратации проводится в соответствии с клиническими проявлениями и степенью обезвоживания. Однако необходимо принимать во внимание, что во время гестации происходит физиологическое увеличение объема циркулирующей крови у женщины, которое может возрастать до 50% в третьем триместре, по сравнению с состоянием до беременности. Также данный процесс характерен для первых семи суток послеродового периода, что требует учета при определении объема инфузии. Беременным проводят как оральную регидратацию, так и парентеральную при неэффективности первой.

Для оральной регидратации используют пероральные солевые составы в течение первых 6-10 часов после поступления в стационар, в объеме, вдвое превышающем потерю массы тела с момента начала заболевания. Первый этап регидратации считается завершенным при восстановлении гемодинамики, диуреза и прекращении рвоты. В дальнейшем, при нормализации общего состояния больной и показателей гемодинамики, проводят поддерживающую оральную регидратацию при продолжающихся потерях жидкости [49, 65, 86].

При неэффективности оральной регидратации необходимо использовать растворы для внутривенного введения Трисол, Фриостерин, Рингер лактат, Мафусол, Ацесоль, Декстроза 5%. Методы оценки дегидратации и расчета объема регидратационной терапии подробно изложены в клинических рекомендациях по лечению кишечных инфекций [49, 65, 86].

Для проведения дезинтоксикационной терапии, кроме введения растворов, также возможно применение энтеросорбентов: активированный уголь перорально по 1,0-2,0 г. 3-4 раза в сутки продолжительностью 3-5 дней, полиметилсилоксана полигидрат перорально по 15,0-22,5 г. 3 раза в сутки 3-5 дней, кремния диоксид коллоидный перорально по 100-200 мг/кг массы тела в сутки, лигнин гидролизный перорально по 0,5-1,0 г/кг массы тела в сутки, смектит диоктаэдрический назначают перорально по 1 пакету 3 раза в сутки, повидон перорально по 100 мл раствора 3 раза в сутки [49, 65, 86].

Противорвотные препараты, разрешенные клиническими рекомендациями для лечения ОКИ, противопоказаны во время беременности. Однако, в клинических рекомендациях «Чрезмерная рвота беременных» (2024 г.) [82] метоклопрамид является препаратом второй линии для лечения рвоты беременных и возможно его применение off-label по заключению врачебной комиссии перорально или внутривенно в дозировке 5-10 мг каждые 8 часов, что, вероятно, позволяет назначать его при лечении ОКИ.

Противодиарейные препараты, применяемые при секреторной и гиперосмолярной диареях, противопоказаны во время беременности. Купирование боли спастического характера в животе при ОКИ можно достичь назначением спазмолитиков (дротаверин перорально по 0,04 г. 3 раза в сутки, папаверин перорально/парентерально по 0,02-0,04 г (1-2 мл 20 мг/мл раствора) [49, 65, 86].

С целью снижения температуры тела при лихорадке рекомендован парацетамол. Максимальная разовая доза парацетамола 1 г, суточная – 4 г с максимальной продолжительностью терапии – в течение 3 дней. В I и II триместрах беременности возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофена) по 200 мг 3-4 раза в сутки или по 400 мг 2-3 сутки. Максимальная суточная дозировка 1200 мг. Возможная продолжительность приема до 5 дней.

Для коррекции пищеварительной недостаточности показаны ферментативные средства (панкреатин перорально 3 раза в сутки 10-15 дней и др.). Возможно применение пребиотиков в течение 10-14 дней для стимуляции роста нормальной микрофлоры кишечника. С целью восстановления микробиоценоза кишечника, в период реконвалесценции, показано назначение пробиотиков в течение 3-4 недель [49, 65, 86].

С целью диагностики внутриутробного состояния плода необходимо проводить кардиотокографию, начиная с 32 недели беременности [42], а также ультразвуковое исследование и доплерометрию.

Полученные нами данные свидетельствуют, что преиндукцию и индукцию родов необходимо проводить по акушерским показаниям, не взирая на наличие ОКИ у беременной. Нами не выявлено влияние ОКИ на способ родоразрешения.

При выявлении акушерских осложнений у беременных, рожениц и родильниц, больных ОКИ, тактика их ведения должна соответствовать актуальным клиническим рекомендациям.

При наличии фебрильной лихорадки, тахикардии у матери и/или плода и лейкоцитозе у женщины ($15 \times 10^9/\text{л}$ и более) необходимо проведение дифференциальной диагностики с хориоамнионитом, для которого характерен схожий симптомокомплекс и изменения в лабораторных показателях [32].

Лихорадка выше $37,8^\circ\text{C}$ или тахикардия больше 110 ударов в минуту являются показаниями для непрерывной записи КТГ в родах [42].

Необходимо раздельное пребывание новорожденных с матерями, больными ОКИ, до получения результатов обследования на возбудители кишечных инфекций. Совместное пребывание матери с ребенком возможно при отрицательных результатах лабораторных исследований и клиническом выздоровлении женщины. При этом важно сохранить лактацию у матери до выздоровления с дальнейшим разрешением грудного вскармливания. Во время раздельного нахождения новорожденных вскармливают искусственными смесями.

Таким образом, несмотря на отсутствие единого подхода, регламентирующего ведение беременных, рожениц и родильниц с ОКИ, предложенный алгоритм с учетом актуальных клинических рекомендаций и методических указаний, позволяет оптимизировать ведение данной категории больных и может быть применен в практике врачей инфекционистов и акушеров-гинекологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные обзора литературы свидетельствуют о том, что вопрос взаимовлияния ОКИ и беременности изучен недостаточно. Актуальность изучения и решения этой проблемы обусловлена значительной частотой встречаемости данной патологии, которая воздействует как на мать, так и на плод. В мировой и отечественной литературе нами не найдены данные о частоте возникновения осложнений у беременных, с сопутствующими ОКИ, во время родоразрешения. Имеются лишь единичные работы, которые описывают частные случаи заболевания, зарегистрированные в разных странах.

В проведенном нами исследовании впервые продемонстрирован спектр микроорганизмов, вызывающих ОКИ при доношенном сроке беременности, который представлен: *Enterobacter spp.* в 32% случаев, *Klebsiella spp.* – 20%, *Citrobacter spp.* – 20%, *Hafnia spp.* – 8,5%, *Proteus spp.* – 6,5%, *Norovirus* – 6,5%, *Enterococcus spp.* – 3,3%, *Shigella Sonne* – 1,6% и *Rotavirus* – 1,6%. Особого внимания заслуживает тот факт, что ОКИ, в подавляющем большинстве случаев, были вызваны условно-патогенной флорой, что соответствует данным других исследователей, в том числе зарубежных [23, 66, 98, 128]. Проведенное исследование спектра микроорганизмов, вызывающих ОКИ у беременных и небеременных женщин, не показало различий.

Нами показаны, различия клинического течения ОКИ у беременных и небеременных женщин. Основной жалобой пациенток, больных ОКИ, была диарея, которая встречалась в 100% случаев заболевания. Рвота встречалась у 60% беременных и 46,6% небеременных женщин. Лихорадку у беременных выявляли в 36,7%, а у пациенток группы сравнения – 83,3%. Боли в животе спастического характера были у 28,3% беременных и 80% небеременных женщин. Однако, 19 женщин (31,6%) из основной группы поступали со схватками и не могли точно дифференцировать локализацию боли. Диарея, сочетающаяся с рвотой, достоверно чаще встречалась у беременных, тогда как сочетание диареи

с лихорадкой, а также диареи с лихорадкой и рвотой достоверно чаще было у женщин группы сравнения.

Менее выраженная лихорадочная реакция у беременных также подтверждается результатами исследования, проведенного Т.В. Беляевой [10]. Выявленные различия скорее всего связаны с выработкой кортикостероидов плацентой во время беременности [1], которые, возможно, подавляют активность фосфолипазы A_2 , что, в свою очередь, приводит к уменьшению образования арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления – лейкотриенов, простагландинов, факторов активации тромбоцитов, тромбоксана и др. Одновременно, глюкокортикоиды могут уменьшать экспрессию гена, который кодирует синтез ЦОГ-2, что также уменьшает образование простагландинов. Иммуносупрессивные свойства глюкокортикоидов также проявляются подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, угнетением высвобождения цитокинов (интерферон-гамма, ИЛ-1, ИЛ-2) подавляя активность лейкоцитов и макрофагов [59]. Результатом вышеперечисленных процессов является уменьшение выработки эндогенных пирогенов, которые воздействуя на преоптическую область гипоталамуса, вызывают лихорадку. Вследствие уменьшения их выработки, редкая встречаемость лихорадки при ОКИ характерна для беременных женщин.

Частое сочетание диареи с рвотой во время ОКИ, скорее всего, связано с нарушением функционального состояния нервной системы беременных, возникшим в связи с изменениями эфферентных импульсов от периферических нервных волокон в вегетативные центры диэнцефальной области, либо с изменениями в самих центрах диэнцефальной области [1]. Возникновение рвоты у беременных не было связано с преэклампсией, у них не отмечалось гипертензии, протеинурии и отеков.

Оценка эффективности антибактериальной терапии не выявила различий в динамике клинических проявлений ОКИ. Также не установлено негативного влияния антибактериальных препаратов на исход родов и состояние новорожденных. Однако, это может быть связано с недостаточно большой

выборкой анализа. В тоже время, следует отметить, риск утяжеления клинических проявлений ОКИ средней степени тяжести и неблагоприятное воздействие на течение беременности и состояние плода определяют необходимость антибактериальной терапии во время беременности и в родах.

Не вызывает сомнения, что ОКИ, во время беременности и родов, являются фактором увеличения частоты акушерских осложнений. В нашем исследовании уточнены данные А. Rebarber о преждевременном излитии околоплодных вод у беременных с ОКИ [192]. Частота данного осложнения в основной группе составила 35% случаев. При этом в популяции частота преждевременного излития околоплодных вод, при доношенном сроке беременности, составляет от 8,2% до 19,6% [45]. Скорее всего, преждевременное излитие околоплодных вод у беременных, с сопутствующими ОКИ, связано с повышенным содержанием в периферической крови фактора некроза опухоли-альфа на фоне воспалительного процесса. Как известно, фактор некроза опухоли-альфа, находящийся в сыворотке крови, может проникать через плацентарный барьер, вызывая активацию плацентарных макрофагов, что приводит к секреции матриксной металлопротеиназы – 1. Матриксная металлопротеиназа – 1 участвует в деградации и разрушении коллагена плодных оболочек, что и приводит к преждевременному излитию околоплодных вод [11].

Подтверждены данные предыдущих исследований об отсутствии различий в частоте возникновения аномалий родовой деятельности у рожениц с ОКИ по сравнению с роженицами без кишечной инфекции [10, 37, 69]. Впервые показано, что ОКИ, вызванные преимущественно УПФ, также не влияют на возникновение аномалий родовой деятельности.

Также, морфологически, не выявлено различий в частоте воспалительных изменений в плацентарной ткани у рожениц с ОКИ и без ОКИ, что может быть объяснено отсутствием продолжительного влияния инфекционного процесса с момента заболевания до момента родоразрешения.

Отсутствие возникновения инфекционного процесса у новорожденных в раннем неонатальном периоде дает нам возможность предположить об отсутствии

внутриутробной инфекции, связанной с ОКИ у рожениц с сопутствующими ОКИ, вызванными УПФ, а также контактного пути заражения в родах.

В проведенном исследовании была продемонстрирована безопасность применения антибактериальных препаратов для матери и внутриутробного плода: цефалоспоринов III поколения, производных нитрофурана. Не было выявлено влияния антибактериальной терапии у пациенток с ОКИ на состояние детей по шкале Апгар через 1 и 5 минут после родов. До получения результатов этиологической расшифровки возбудителя ОКИ родильницы и новорожденные находились отдельно, что сводило к минимуму возможное заражение детей ОКИ от матери и возможное влияние антибактериальных препаратов на детей во время грудного вскармливания. Во время раздельного пребывания дети находились на искусственном вскармливании смесями. Лактация у матерей сохранялась.

Таким образом, нами охарактеризовано течение острых кишечных инфекций у беременных, рожениц и родильниц на современном этапе и разработан алгоритм их ведения.

ВЫВОДЫ

1. У беременных женщин острые кишечные инфекции часто ассоциированы с выделением из кала условно-патогенной флоры (*Enterobacter spp.* в 32% случаев; *Klebsiella spp.* и *Citrobacter spp.* по 20% случаев). Этиология ОКИ у беременных не отличалась от группы сравнения (небеременные женщины репродуктивного возраста).

2. Наиболее частым клиническим проявлением ОКИ у беременных и небеременных женщин был острый гастроэнтерит (60%). У беременных заболевание в большинстве случаев ($p < 0,001$) протекало без лихорадки, других значимых различий в частоте развития отдельных клинических форм острых кишечных инфекций, по сравнению с небеременными женщинами, не выявлено.

3. Антибактериальные препараты, применяемые для терапии острых кишечных инфекций у беременных, не оказали влияние на исходы родов и состояние новорожденных.

4. Острые кишечные инфекции относятся к факторам риска преждевременного излития околоплодных вод ($p = 0,001$).

5. Предложенный алгоритм, систематизирующий подходы к оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с острыми кишечными инфекциями, позволяет оптимизировать ведение этой категории пациентов и улучшить перинатальные исходы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При принятии решения о назначении этиотропной терапии ОКИ беременным с доношенным сроком необходимо следовать стандартным клиническим критериям, учитывая, что прием антибактериальных препаратов не оказывал влияния на исходы родов и состояние новорожденных.

2. Наличие ОКИ не является показанием для преиндукции и индукции родов, учитывая отсутствие зависимости исходов родов от времени манифестации ОКИ.

3. Лихорадка выше 37,8 °С или тахикардия больше 110 ударов в минуту являются показаниями для непрерывной записи КТГ в родах.

4. При наличии фебрильной лихорадки, тахикардии у плода и у беременной, нарастании числа лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ у женщины необходимо провести дифференциальную диагностику с хориоамнионитом, для которого также характерен данный симптомокомплекс.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуется дальнейшее изучение влияния ОКИ на течение и исходы родов, поиск взаимосвязи между этиологическими агентами и осложнениями со стороны роженицы или плода во время родоразрешения, с дальнейшей оптимизацией тактики ведения родов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТГ	— кардиотокография
ОКИ	— острая кишечная инфекция
ПИОВ	— преждевременное излитие околоплодных вод
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
УПФ	— условно-патогенная флора

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Акушерство : учебник для медицинских вузов / Э.К. Айламазян. – 10-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 768 с.
2. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
3. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
4. Алексанина, Н.В. Микробиоценоз толстого кишечника детей с диарейными заболеваниями в процессе лечения иммунным лактоглобулином : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Алексанина Н.В. – Москва, 1998. – С. 4-6.
5. Анастасьева, В.Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности / В.Г. Анастасьева. – Новосибирск, 1997. – 506 с.
6. Анастасьева, В.Г. Современные методы диагностики и коррекции морфофункциональных нарушений фето-плацентарного комплекса при плацентарной недостаточности / В.Г. Анастасьева. – Новосибирск, 1998. – 287 с.
7. Андрейчин, М.А. Бактериальные диареи / М.А. Андрейчин, О.Л. Ивахив. – Киев: Здоров'я, 1998. – 411 с.
8. Анкирская, А.С. Условно-патогенные микроорганизмы – возбудители внутриутробной инфекции плода и новорожденного : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Анкирская А.С. – Москва, 1985. – 40 с.
9. Астафьев, В.А. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями и биологическое загрязнение окружающей среды в Сибири : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.30 / Астафьев В.А. – Иркутск, 2007. – 256 с.

10. Беляева, Т.В. Острая дизентерия Флекснера у женщин репродуктивного возраста (клиника, эпидемиология, иммунология) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Беляева Т.В. – Санкт-Петербург, 1995. – 35 с.
11. Болотских, В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: теория и практика / В.М. Болотских. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2018. – 191 с.
12. Бондаренко, В.М. Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике / В.М. Бондаренко // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3Б. – С. 5-14.
13. Бродов, Л.Е. Инфекционные диареи / Л.Е. Бродов, Н.Д. Ющук // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 16/17. – С. 679-683.
14. Булгаков, А.К. Антибиотикоустойчивость условно-патогенных энтеробактерий / А.К. Булгаков, З.Г. Габидуллин // Здравоохранение Башкортостана. – 2000. – № 3. – С. 55-58.
15. Быков, А.С. Бактериофаги и их клиническое значение. К конгрессу «Человек и лекарство» / А.С. Быков, С.А. Быков // Журнал «Фарматека». – 2011. – Т. 218, № 5. – С. 33-34.
16. Васильев, Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. – Санкт-Петербург: Лань, 2000. – 272 с.
17. Введение в клиническую морфологию плаценты человека / С.А. Степанов, М.И. Исакова, В.А. Миронов [и др.]. – Саратов: Издательство Саратовского университета, 1991. – 168 с.
18. Вирусные заболевания кишечника у детей / О.Б. Надрага, Г.О. Литвин, И.В. Дзюблик [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2008. – Т. 34, № 2. – С. 107-111.
19. Влияние внутриутробной инфекции на постнатальное развитие детей / Л.А. Сулопаров, В.А. Цинзерлинг, Л.Б. Букетова, Н.М. Богданов // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – Спец. выпуск. – С. 144-248.
20. Возианова, Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возианова. – Киев: Здоровья, 2000. – Т. 1. – 904 с.

21. Воротынцева, Н.В. Влияние биологических свойств возбудителя на клинические проявления сальмонеллеза у детей / Н.В. Воротынцева, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 1. – С. 41-47.
22. Говалло, В.И. Иммунология репродукции / В.И. Говалло. – Москва: Медицина, 1987. – 404 с.
23. Горелов, А.В. Совершенствование диетотерапии детей первого года жизни / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева // Инфекционные болезни. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 64-67.
24. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 20-35.
25. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у взрослых в амбулаторных условиях / Н.П. Толоконская, Э.А. Спиридонова, Н.И. Хохлова, Д.А. Чабанов. – Новосибирск, 2003. – 55 с.
26. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2007 г.: Более безопасное будущее: глобальная безопасность в области общественного здравоохранения в XXI веке / Всемирная организация здравоохранения. – 2007. – 72 с. – ISBN 9789244563441.
27. Дубов, А.В. Эколого-популяционная обусловленность развития внутриутробных инфекций / А.В. Дубов // Внутриутробные и урогенитальные инфекции у населения в условиях Сибири и Севера : материалы Всероссийской научно-практической конференции, 14-15 ноября 2000 г. – Красноярск, 2000. – С. 31-35.
28. Жеребцова, Н.Ю. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей и подростков : дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / Жеребцова Н.Ю. – Москва, 2006. – 145 с.
29. Затибян, Е.П. Кардиология плода и новорожденного / Е.П. Затибян. – Москва: Инфо-медиа, 1996. – С. 184.

30. Иммунологические аспекты взаимоотношений матери и плода / Е.Б. Корниенко, Л.С. Щеголева, Л.К. Добродеева, О.В. Шашина // Иммунология Урала. – 2001. – Т. 1, №1. – С. 63-94.
31. Иммунологические аспекты невынашивания беременности / М.В. Швецов, Н.В. Старцева, А.А. Олина, Л.В. Бурдина // Иммунология Урала. – 2001. – № 1. – С. 99.
32. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек: МКБ: О41.1 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/776_1 (дата обращения: 11.10.2025).
33. Инфекционный генез синдрома ранних потерь плода: миф или реальность / Б.Б. Мукова, А.В. Захарова, Т.Н. Полетова [и др.] // Мать и дитя : материалы IV Российского Форума, 21-25 октября 2002 г. – Москва, 2002. – Т. I. – С. 414-416.
34. Использование цитокинов для стимуляции специфического иммунного ответа / Н.А. Алпатова, Ж.И. Авдеева, С.Е. Акользина, Н.В. Медуницын // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № S. – С. 9.
35. Копачевская, К.А. Динамика содержания неоптерина и некоторых цитокинов в крови детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями / К.А. Копачевская, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 42-46.
36. Кулаков, В.И. Инфекционная патология репродуктивной системы женщин / В.И. Кулаков, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 3-5.
37. Ленингрэн, Х.А. Беременность, роды и послеродовый период у больных с дизентерией / Х.А. Ленингрэн // Труды. – 1958. – № 3. – С. 107-110.
38. Мавзютов, А.Р. Молекулярно-генетические основы токсигенности условно-патогенных представителей Enterobacteriaceae : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.07 / Мавзютов А.Р. – Челябинск, 2001. – 44 с.

39. Мартынова, Н.Н. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и противовоспалительного интер-лейкина-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллезом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Мартынова Н.Н. – Москва, 2006. – 24 с.
40. Махмудова, М. Особенности течение беременности и родов больных бактериальной дизентерией / М. Махмудова // Акушерство и гинекология. – 1975. – № 7. – С. 67-68.
41. МКБ–10 (Международная статистическая классификация болезней). – Москва: Медицина, 2003. – 924 с.
42. Нормальная беременность: МКБ: Z33, Z32, Z34, Z35, Z36 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/288_2 (дата обращения: 11.10.2025).
43. О клинических проявлениях ротавирусного гастроэнтерита и возможной связи их с форотипом вируса / Б.Я. Васильев, Л.Г. Марченко, Б.А. Герасун, Р.И. Васильева // Клиническая медицина. – 2000. – № 5. – С. 35-36.
44. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
45. Обоскалова, Т.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности / Т.А. Обоскалова, О.В. Максимьяк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 54-60.
46. Особенности влияния психоэмоционального стресса во время беременности на формирование пищевого поведения у ребенка / Ж.Р. Гарданова, С.А. Салехов, В.И. Есаулов [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 24-29.
47. Острые кишечные инфекции в практике работы инфекционного стационара / В.М. Агафонов, Л.И. Некрасова, Е.Е. Колесникова [и др.] // Материалы VI

- Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2014. – С. 7.
48. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / О.И. Сагалова, А.Т. Подколзин, Н.Ю. Абрамычева [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 11. – С. 17-24.
 49. Острые кишечные инфекции (ОКИ) у взрослых: МКБ: А04.0, А04.1, А04.2, А04.3, А04.4, А04.5, А04.6, А04.7, А04.8, А04.9, А05.0, А05.3, А05.4, А05.8, А05.9, А08.0, А08.1, А08.2, А08.3, А08.4, А08.5, А09, В34.1 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/875_1 (дата обращения: 11.10.2025).
 50. Пак, С.Г. Инфекционные болезни: расширяя традиционные представления / С.Г. Пак, В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Терапевтический архив. – 2003. – № 11. – С. 5-10.
 51. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2003. – 288 с.
 52. Печеник, А.С. Эволюция эпидемического процесса острых кишечных инфекций и пути оптимизации эпидемиологического надзора : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Печеник А.С. – Омск, 2012. – 22 с.
 53. Покровский, В.И. Роль инфекционного фактора в патологии желудочно-кишечного тракта / В.И. Покровский // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1997. – № 3. – С. 3-5.
 54. Постовит, В.А. Инфекционные болезни : руководство / В.А. Постовит. – Санкт-Петербург: Сотис, 1997. – 503 с.
 55. Радзинский, В.Е. Патология околоплодной среды / В.Е. Радзинский, Е.Н. Кондратьева, А.П. Милованов. – Киев: Здоровья, 1993. – 125 с.
 56. Реактивный артрит после острых инфекционных диарейных заболеваний: этиопатогенетические и клинические аспекты проблемы / В.А. Малов,

- А.Н. Горобченко, С.Р. Айвазян, Е.А. Городнова // Терапевтический архив. – 2008. – № 11. – С. 81-85.
57. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
 58. Реброва, Р.Н. Грибы рода Кандида при заболеваниях негрибковой этиологии / Р.Н. Реброва. – Москва: Медицина, 1989. – 123 с.
 59. Регистр лекарственных средств России. – URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_287.htm (дата обращения: 11.10.2025).
 60. Регистр лекарственных средств России : официальный сайт. – URL: <https://www.rlsnet.ru/?ysclid=mea2shk8qc525122771> (дата обращения: 13.08.2025).
 61. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды) : клинические рекомендации / О.Р. Баев, С.В. Мартиросян, Р.Г. Шмаков [и др.]. – 2021. – 66 с. – URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2021/KR_rodyOdnoplSamopr.pdf (дата обращения: 11.10.2025).
 62. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н : [зарегистрировано в Минюсте РФ 02.04.2013]. – Доступ из справочно-правовой системы Консультант Плюс.
 63. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н [зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 г. № 60869]. – Доступ из справочно-правовой системы Консультант Плюс.

64. Российская Федерация. Правительство СПб. Комитет по здравоохранению. Об организации оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге по профилю «Акушерство и гинекология» : распоряжение комитета по здравоохранению № 644-р от 3 декабря 2019 года. – URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/распоряжение_кз_от_3_декабря_2019_года_n_644-p.pdf (дата обращения: 11.10.2025).
65. Сальмонеллез у взрослых: МКБ: A02 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ). – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/700_3 (дата обращения: 11.10.2025).
66. Самсыгина, Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника у грудных детей и кишечный дисбактериоз / Г.А. Самсыгина // Consilium Medicum. – 2003. – № 2. – С. 30-34.
67. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, В.А. Бурлев, Н.И. Бубнова // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 4. – С. 14-20.
68. Славин, М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М.Б. Славин. – Москва: Медицина, 1989. – 302 с.
69. Спикина, М.Е. О клиническом течении беременности, родов и послеродового периода при дизентерии / М.Е. Спикина // Труды. – 1957. – № 7-8. – С. 119-124.
70. Сравнительная оценка прижизненных методов диагностики врожденных инфекций / Н.И. Бубнова, Т.Б. Младковская, О.А. Пустотина, А.В. Кубрин // Мать и дитя : материалы IV Российского Форума, 21-25 октября 2002 г. – Москва, 2002. – Т. 2. – С. 493-195.
71. Старостина, Т.А. Роль вирусно-бактериальной инфекции эндометрия в генезе невынашивания беременности / Т.А. Старостина, Е.М. Демидова, С.М. Казарян // Мать и дитя : материалы IV Российского Форума, 21-25 октября 2002 г. – Москва, 2002. – Т. 2. – С. 375-376.

72. Теплова, С.Н. Секреторный иммунитет / С.Н. Теплова, Д.А. Алексеев. – Челябинск, 2002. – 199 с.
73. Ушницкая, Е.К. Акушерские осложнения и перинатальные исходы у пациенток с многоводием инфицированного генеза / Е.К. Ушницкая, В.Н. Орджоникидзе // Мать и дитя : материалы IV Российского Форума, 21-25 октября 2002 г. – Москва, 2002. – Т. I. – С. 615-616.
74. Фармакоэкономические аспекты применения мелатонина при лечении гипертонической болезни первой стадии / Н.З. Мусина, Л.Б. Васькова, Р.Н. Аляутдин [и др.] // Приоритеты фармацевтической науки и практики : материалы заочной международной конференции, посвященной 100-летию И.А. Муравьева. – Москва: Издательство РУДН, 2006. – С. 367.
75. Федорова, М.В. Плацента и ее роль при беременности / В.М. Федорова, Е.П. Калашникова. – Москва: Медицина, 1986. – 256 с.
76. Фламм, Г. Пренатальные инфекции человека / Г. Фламм; перевод с немецкого. – Москва: Медгиз, 1962. – 220 с.
77. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
78. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики, клинико-морфологических сопоставлений): практическое руководство. / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова – Санкт-Петербург: Элби, 2002. – 352 с.
79. Чайка, Н.А. Кампилобактериоз / Н.А. Чайка, Л.Б. Хазенсон, Ж.М. Бутцлер. – Москва: Медицина, 1988. – 352 с.
80. Черкасова, Н.С. Некоторые данные к вопросу о дизентерии у беременных, родильниц и детей / Н.С. Черкасова // 16-ая научная конференция Рязанского медицинского института : тезисы. – Рязань, 1955. – С. 155-159.
81. Чернышов, В.П. Сравнительный анализ белков беременности в регуляции функциональной активности Т-супрессоров при гестационном процессе / В.П. Чернышов, В.Л. Валецкий, Т.В. Радыш // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – № 8. – С. 229-231.

82. Чрезмерная рвота беременных: МКБ: O21, O21.0, O21.1, O21.2, O21.8, O21.9 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/802_1 (дата обращения: 11.10.2025).
83. Шаклеин, А.В. Внутриматочная инфекция как причина неразвивающейся беременности / А.В. Шаклеин, В.М. Кулешов, И.О. Маринкин // *Мать и дитя : материалы IV Российского Форума*, 21-25 октября 2002 г. – Москва, 2002. – Т. I. – С. 659.
84. Шандригос, О.Н. Клиническая физиология системы кровообращения при беременности / О.Н. Шандригос, К.В. Ларин // *Universon: медицина и фармакология : электронный научный журнал*. – 2022. – Т. 92, № 10. – URL: <https://Tuniverson.com/ru/med/archive/item/14393> (дата обращения: 11.10.2025).
85. Шаханина, И.Л. Смертность от инфекционных болезней в различных регионах мира / И.Л. Шаханина, Е.П. Игонина, Н.И. Брико // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2006. – № 3. – С. 59-60.
86. Шигеллез: МКБ: A03, A03.0, A03.1, A03.2, A03.3, A03.8, A03.9, A06.0 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ) – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/869_1 (дата обращения: 11.10.2025).
87. Ющук, Н.Д. Острые кишечные инфекции диагностика и лечение / Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов. – Москва: Практика, 2001. – 304 с.
88. Abzug, M.J. Characterization of the Placental Barrier to Murine Enterovirus Infection / M.J. Abzug // *Placenta*. – 1994. – Vol. 16. – P. 207-219.
89. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood / C. Posovszky, S. Buderus, M. Classen [et al.] // *Dtsch Arztebl Int*. – 2020. – Vol. 117, № 37. – P. 615-624.

90. An outbreak of Norovirus infection affecting an Austrian nursing home and a hospital / D. Schmid, I. Lederer, A.M. Pichler [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2005. – Vol. 117, № 23-24. – P. 802-808.
91. Ando, T. Genetic classification of "Norwallc-like viruses" / T. Ando, J.S. Noel, R.L. Frankhauser // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, Suppl. 2. – P. 336-348.
92. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain / R.M. Dalton, E.R. Roman, A.A. Negredo [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21, № 11. – P. 1038-1041.
93. Avon, England, 2002-2003 / B.A. Lopman, M.H. Reacher, I. Vipond [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1827-1834.
94. Ayres-de-Campos, D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography / D. Ayres-de-Campos, C.Y. Spong, E. Chandrachan // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 131, № 1. – P. 13-24.
95. Baker, S. Recent insights into Shigella / S. Baker, H.C. The // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 449-454.
96. Bazzoni, F. The tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // *Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1717-1725.
97. Besser, J.M. Salmonella epidemiology: A whirlwind of change / J.M. Besser // *Food Microbiology.* – 2018. – Vol. 71. – P. 55-59.
98. Bezerra, J.A. Cholestatic syndromes of infancy and childhood / J.A. Bezerra, W.F. Balisteri // *Semin Gastrointest Dis.* – 2001. – № 2. – P. 54-65.
99. Bindra, A. Thyroiditis / A. Bindra, G.D. Braunstein // *Am. Fam. Physician.* – 2006. – Vol. 73. – P. 1769-1776.
100. Campylobacter, Salmonella, and Yersinia antibodies and pregnancy outcome in Danish women with occupational exposure to animals / K. Bjorn, A.N. Andersen, K. Molbak [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 28. – P. 74-79.
101. Chaouat, G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy / G. Chaouat // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 131. – P. 393-395.

102. Cohen, S.H. Analysis of the Pathogenicity Locus in *Clostridium difficile* Strains / S.H. Cohen, Y.J. Tang, J. Silva Jr. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 659-663.
103. Consequences of *Shigella* infection in young children: a systematic review International / T.E. Libby, M.L.M. Delawalla, F. Al-Shimari [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2023. – Vol. 129. – P. 78-95.
104. Coughlin, L. *Salmonella* sepsis and miscarriage / L. Coughlin, J. McGuigan // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2-4.
105. da Cruz Gouveia, M.A. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment / M.A. da Cruz Gouveia, M.T.C. Lins, G.A.P. da Silva // *Jornal de Pediatria.* – 2020. – Vol. 96, Suppl. 1. – P. 20-28.
106. Dennehy, P.H. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home / P.H. Dennehy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19. – P. 103-105.
107. Denton, K.J. Role of *Campylobacter jejuni* as a placental pathogen / K.J. Denton, T. Clarke // *J. Clin. Pathol.* – 1992. – Vol. 45. – P. 171-172.
108. Diversity of human astroviruses in Germany 2018 and 2019 / S. Niendorf, A. Mas Marques, C.T. Bock, S. Jacobsen // *Virol. J.* – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 221.
109. Elevated Plasma Levels of *Limulus* Amoebocyte Lysate-Reactive Material / D. Rossignol, M. Lynn, A. Wittek, J. Rose // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 1340.
110. Enhancement of growth of virulent strains of *Escherichia coli* by interleukin-1 / R. Porat, B.D. Clark, S.M. Wolff, C.A. Dinarello // *Science.* – 1991. – Vol. 254. – P. 430.
111. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients / G.S. Grohmann, R.I. Glass, H.G. Pereira [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 14.
112. Enterovirus in the pregnant women and the perfused placenta / M.S. Amstey, R.K. Miller, M.A. Menegus, A. Di Sanf Agnese // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 158. – P. 775-782.

113. Environmental monitoring for gastroenteric viruses in a pediatric primary immunodeficiency unit / C. Gallimore, C. Taylor, A. R. Gennery [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 2. – P. 395-399.
114. Estimating foodborne gastroenteritis, Australia / G. Hall, D.K. Martin, N. Becker [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, № 8. – P. 1257-1264.
115. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children / S. Richardson, K. Grimwood, R. Gorrell [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351, № 9119. – P. 1844-1848.
116. Family Astroviridae / S.S. Monroe, M.J. Carter, J. Herrmann [et al.] // *Virus taxonomy.* – Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005. – P. 228-598.
117. Fleckenstein, J.M. Acute Bacterial Gastroenteritis / J.M. Fleckenstein, F.M. Kuhlmann, A. Sheikh // *Gastroenterology Clinics of North America.* – 2021. – Vol. 50, № 2. – P. 283-304.
118. Food-borne outbreak of gastroenteritis associated with genogroup I calicivirus / P.J.H. Johansson, M. Torven, A.-C. Hammarlund [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 794-798.
119. Fox, H. Pathology of the placenta / H. Fox. – London: Saunders, 1978. – 491 p.
120. Gaston, J.S.H. Arthritis associated with enteric infection / J.S.H. Gaston, M.S. Lillicrap // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 219-239.
121. Global prevalence of norovirus in cases of acute gastroenteritis from 1997 to 2021: An updated systematic review and meta-analysis / Y. Liao, X. Hong, A. Wu [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2021. – Vol. 161, Pt A. – P. 105259.
122. Goldenberg, R.L. The infectious origins of stillbirth / R.L. Goldenberg, C. Thompson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 861-873.
123. Graziano, V.R. Norovirus Attachment and Entry / V.R. Graziano, J. Wei, C.B. Wilen // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 495.
124. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2005. – 64 p.
125. Henry, D. Published pharmacoeconomic analyses: science or marketing? / D. Henry, D. Lang // *Int. Med. J.* – 2003. – Vol. 33, № 9/10. – P. 403-404.

126. Herrero-Fresno, A. Salmonella Typhimurium metabolism affects virulence in the host – A mini-review / A. Herrero-Fresno, J.E. Olsen // Food Microbiology. – 2018. – Vol. 71. – P. 98-110.
127. High prevalence of prolonged norovirus shedding and illness among hospitalized patients: a model for in vivo molecular evolution / J.J. Siebenga, M. Beersma, H. Vennema [et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 198. – P. 994-1001.
128. Hong, T. Human group B rotavirus: adult diarrhea rotavirus / T. Hong // Chin. Med. Journ. Engl. – 1996. – Vol. 109, № 1. – P. 11-12.
129. Huang, F.-C. The Interleukins Orchestrate Mucosal Immune Responses to Salmonella Infection in the Intestine / F.-C. Huang // Cells. – 2021. – Vol. 10. – P. 3492.
130. Human astrovirus, norovirus (GI, GII), and sapovirus infections in Pakistani children with diarrhea / T.G. Phan, M. Okame, T. Nguyen [et al.] // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 73, № 2. – P. 256-261.
131. Human Astrovirus 1-8 Seroprevalence Evaluation in a United States Adult Population / L. Meyer, K. Delgado-Cunningham, N. Lorig-Roach [et al.] // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 979.
132. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community / X.L. Pang, S. Honma, S. Nakata, T. Vesikari // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, Suppl. 2. – P. 288-294.
133. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection / L. Lindesmith, K. Moe, S. Marionneau [et al.] // Nature Med. – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 548-553.
134. Identification of viral agents associated with diarrhoea in young children during a winter season in Beijing, China / C. Liu, L. Grillner, K. Jonsson [et al.] // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 69-72.
135. Immunologic evaluation of an Escherichia coli O157-infected pregnant woman. A case report / H. Tanaka, N. Toyoda, E. Adachi [et al.] // J. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 45. – P. 442-444.

136. Incidence and prevalence of human group C rotavirus infections in Argentina / A.A. Castello, M.H. Arguelles, G.A. Villegas [et al.] // J. Med. Virol. – 2002. – Vol. 67. – P. 106-112.
137. Infantile viral gastroenteritis: on the way to closing the diagnostic gap / R. Simpson, S. Aliyu, V. Iturriza-Gomarra [et al.] // J. Med. Virol. – 2003. – Vol. 70. – P. 258-262.
138. Infection with group C rotavirus in a suburban community in Brazil / M.J. Cox, V.L. James, R.S. Azevedo [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 1998. – Vol. 3, № 11. – P. 891-895.
139. Inflammation, infection and preterm birth / J. Burdet, A.P. Rubio, A.L. Salazar [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2014. – Vol. 20. – P. 4741-4748.
140. Intrauterine infection caused by nontyphoidal Salmonella: a literature review / B. Mollo, C.A. Hobson, S. Le Hello [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 34, № 23. – P. 4000-4004.
141. Jamieson, D.J. Emerging infections and pregnancy / D.J. Jamieson, R.N. Theiler, S.A. Rasmussen // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 1638-1643.
142. Klooster, J.M. Management of Salmonella infections during pregnancy and puerperium / J.M. Klooster, H.J. van der Roelofs // Neth J. Med. – 1997. – Vol. 51. – P. 83-86.
143. Lee, M.S. Pattern-recognition receptor signaling initiated from extracellular, membrane, and cytoplasmic space / M.S. Lee, Y.-J. Kim // Mol. Cells. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 1-10.
144. Madeley, C.R. 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis / C.R. Madeley, B.P. Cosgrove // Lancet. – 1975. – Vol. 2. – P. 451-452.
145. Manuel, C.S. Predicting human norovirus infectivity – Recent advances and continued challenges / C.S. Manuel, M.D. Moore, L.-A. Jaykus // Food Microbiology. – 2018. – Vol. 76. – P. 337-345.
146. Markham, K.B. Bacteremia and intrauterine infection with Shigella sonnei in a pregnant woman with AIDS / K.B. Markham, C. Backes, P. Samuels // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 286. – P. 799-801.

147. Meier, J.L. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations / J.L. Meier // *Gastroenterology Clin. North America*. – 2021. – Vol. 50, № 2. – P. 305-322.
148. Molecular and clinical epidemiological features of human astrovirus infections in children with acute gastroenteritis in Shandong province / D. Huang, Z. Wang, F. Zhang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 8. – P. 4883-4890.
149. Molecular Detection of Human Astrovirus in Children With Gastroenteritis, Northern Italy / M. Bergallo, I. Galliano, V. Daprà [et al.] // *Pediatr Infect. Dis. J.* – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 738-742.
150. Muller, H.E. Occurrence and pathogenic role of Morganella-Proteus-Providencia group bacteria in human feces / H.E. Muller // *J. Clin. Microbiol.* – 1986. – Vol. 23, № 2. – P. 404-405.
151. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of a low-pathogenic stx2b harboring Shiga toxin-producing Escherichia coli / A. Stritt, S. Stritt Tschumi, L. Kottanattu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 56. – P. 114-116.
152. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of Escherichia coli O157 / T. Ulinski, C. Lervat, B. Ranchin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1334-1335.
153. Neonatal sepsis due to Salmonella Typhi and Paratyphi A / S. Mohanty, R. Gaind, R. Sehgal [et al.] // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2009. – Vol. 3, № 8. – P. 633-638.
154. New and alternative strategies for the prevention, control, and treatment of antibiotic-resistant Campylobacter / L. Dai, O. Sahin, M. Grover, Q. Zhang // *Transl. Res.* – 2020. – Vol. 223. – P. 76-88.
155. Norwalk virus shedding after experimental human infection / R.L. Atmar, A.R. Opekun, M.A. Gilger [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 1553-1557.
156. O'Connor, S.M. Emerging Infectious Determinants of Chronic Diseases / S.M. O'Connor, C.E. Taylor, J.M. Hughes // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1051-1057.

157. O'Sullivan, A.M. Campylobacters and impaired fetal development in mice / A.M. O'Sullivan, C.J. Dore', C.R. Coid // J. Med. Microbiol. – 1988. – Vol. 25. – P. 7-12.
158. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak / C.P. Johnston, H. Qiu, J.R. Ticehurst [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45. – P. 534-540.
159. Pathogens Associated With Linear Growth Faltering in Children With Diarrhea and Impact of Antibiotic Treatment: The Global Enteric Multicenter Study / D. Nasrin, W.C. Blackwelder, H. Sommerfelt [et al.] // J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 224, Suppl. 7. – P. S848-S855.
160. Periodontal condition is associated with adverse perinatal outcomes and premature rupture membranes in low income pregnant women in Bogota, Colombia: A case control study / G. Lafaurie, L. Gomez, D. Montenegro [et al.] // J. Matern-Fetal Neonatal Med. – 2018. – № 1. – P. 11.
161. Persistent gastroenteritis in children infected with astrovirus: association with serotype-3 strains / S. Caballero, S. Guix, W.M. El-Senousy [et al.] // J. Med. Virol. – 2003. – Vol. 71, № 2. – P. 245-250.
162. Petersen, E. Infections in Obstetrics and Gynecology: Textbook and Atlas / E. Petersen. – Thieme: New York, USA, 2006. – 272 p.
163. Pfaff, N.F. Listeriosis and toxoplasmosis in pregnancy: Essentials for healthcare providers / N.F. Pfaff, J. Tillett // J. Perinat. Neonatal Nurs. – 2016. – Vol. 30. – P. 131-138.
164. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages / M. Matovina, K. Husnjak, N. Milutin [et al.] // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 662-669.
165. Post-partum haemolytic-uremic syndrome and verotoxin-producing Escherichia coli / B.T. Steele, J. Goldie, I. Alexopoulou [et al.] // Lancet. – 1984. – № 1. – P. 511.
166. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers / W.H. Lyman, J.F. Walsh, J.B. Kotch [et al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 154, № 2. – P. 253-257.

167. Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines / J. Cates, J. Vinjé, U. Parashar, A.J. Hall // *Exp. Rev. Vaccines*. – 2020. – Vol. 19, № 6. – P. 539-548.
168. Reid, K.B.M. The complement system. A major effector mechanism in humoral immunity / K.B.M. Reid // *Immunologist*. – 1995. – Vol. 3, № 5/6. – P. 206-211.
169. Romero, R. Preterm labor, intrauterine infection, and the fetal inflammatory response syndrome / R. Romero, T. Chaiworapongsa // *NeoReviews*. – 2002. – № 3. – P. e73-e85.
170. Rotavirus and autoimmunity / J. Gómez-Rial, I. Rivero-Calle, A. Salas, F. Martín-Torres // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81. – P. 183-189.
171. Rotavirus and severe childhood diarrhea / U.D. Parashar, C.J. Gibson, J.S. Bresse, R.I. Glass // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 304-306.
172. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia / S.E. Blutt, D.O. Matson, S.E. Crawford [et al.] // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 121.
173. Rotavirus encephalitis: detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child / A. Yoshida, T. Kavamitu, R. Tanaka [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – Vol. 14, № 10. – P. 914-916.
174. Rotavirus enteritis in solid organ transplant recipients: an underestimated problem? / I. Stelzmueller, S. Wiesmayr, B.R. Swenson [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 9. – P. 281-285.
175. Rotavirus: Genetics, pathogenesis and vaccine advances / A. Sadiq, N. Bostan, K.C. Yinda [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 28. – P. e2003.
176. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination / F.B. Lestari, S. Vongpunsawad, N. Wanlapakorn [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2020. – Vol. 27. – P. 66.
177. Rotavirus Interactions With Host Intestinal Epithelial Cells / J.O. Amimo, S.A. Raev, J. Chepngeno [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 93841.

178. Rotavirus-associated gastroenteritis in adults / H. Nakajima, K. Muramoto, T. Milcami [et al.] // *Nippon Shokalcibyō Gakkai Zasshi*. – 1997. – Vol. 94, № 12. – P. 805-812.
179. Salmonella enterica serovar Enteritidis enterocolitis during late stages of gestation induces an adverse pregnancy outcome in the murine model / M. Noto Llana, S.H. Sarnacki, M. Aya Castaneda, M.C. Pustovrh // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e111282.
180. Salmonella infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review / A.M. Gut, T. Vasiljevic, T. Yeager, O.N. Donkor // *Microbiology*. – 2018. – Vol. 164. – P. 1327-1344.
181. Same, R.G. Campylobacter Infections in Children / R.G. Same, P.D. Tamma // *Pediatr Rev*. – 2018. – Vol. 39, № 11. – P. 533-541.
182. Sanchez-Vargas, F.M. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention / F.M. Sanchez-Vargas, M.A. Abu-El-Haija, O.G. Gomez-Duarte // *Travel Med. Infect. Dis*. – 2011. – Vol. 9. – P. 263-277.
183. Sauerwein, R.W. Septic abortion associated with Campylobacter fetus subspecies fetus infection: case report and review of the literature / R.W. Sauerwein, J. Bisseling, A.M. Horrevorts // *Infection*. – 1993. – Vol. 21. – P. 331-333.
184. Sa/wowe/Za-associated Deaths, Sweden, 1997-2003 / A. Ternhag, A. Torner, K. Ekdahl, J. Giesecke // *Emerg. Infect. Dis*. – 2006. – Vol. 12. – P. 337-339.
185. Schloesser, L.R. Fatal transplacental infection with non-typhoidal Salmonella / L.R. Schloesser, V. Schaefer, H.A. Groll // *Scan J. Infect. Dis*. – 2004. – Vol. 36. – P. 773-774.
186. Scialli, A.R. Salmonella sepsis and second trimester pregnancy loss / A.R. Scialli, T.L. Rarick // *Obstet. Gynecol*. – 1992. – Vol. 79. – P. 820-821.
187. Shad, A.A. Shigella sonnei: virulence and antibiotic resistance / A.A. Shad, W.A. Shad // *Arch. Microbiol*. – 2021. – Vol. 203. – P. 45-58.
188. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice / D.G. Motto, A.K. Chauhan, G. Zhu [et al.] // *Clin. Invest*. – 2005. – Vol. 115. – P. 2752-2761.

189. *Shigella flexneri*: an emerging pathogen / I. Nisa, M. Qasim, N. Yasin [et al.] // *Folia Microbiol.* – 2020. – Vol. 65. – P. 275-291.
190. *Shigella* infection in children under 5 years old in western French Guiana / M. Parisot, N. Perez, R. Boukhari [et al.] // *Epidem. Infect.* – 2018. – Vol. 146, № 8. – P. 980-984.
191. Shigellosis and Pregnancy in French Guiana: Obstetric and Neonatal Complications / M. Parosot, A. Jolivet, R. Boukhari, G. Carles // *Am. J. Tropical Med. Hygiene.* – 2016. – Vol. 95. – P. 26-30.
192. Shigellosis complicating preterm premature rupture of membranes resulting in congenital infection and preterm delivery / A. Rebarber, B. Star Hampton, V. Lewis, S. Bender // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, Suppl. 2. – P. 1063-1065.
193. Shigellosis / K.L. Kotloff, M.S. Riddle, J.A. Platts-Mills [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10122. – P. 801-812.
194. Steinkraus, G.E. Septic abortion with intact fetal membranes caused by *Campylobacter fetus* subsp. *Fetus* / G.E. Steinkraus, B.D. Wright // *J. Clin. Microbiol.* – 1994. – Vol. 32. – P. 16080-16089.
195. Studies of the role for NSP4 in the pathogenesis of homologous murine rotavirus diarrhea / J. Angel, B. Tang, N. Feng [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 177, № 2. – P. 455-458.
196. Surveillance of small round structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990-1995 / D. Dedman, H. Laurichesse, E.O. Caul, P.G. Wall // *Epidemiol. Infect.* – 1998. – Vol. 121. – P. 139-149.
197. Tanaka, S. Assay of classical and alternative pathway activities of murine complement using antibody-sensitized rabbit erythrocytes / S. Tanaka, T. Suzuki, K. Nishioka // *J. Immun. Methods.* – 1986. – Vol. 86. – P. 161-170.
198. Tanner, J.R. Evolution of *Salmonella* within Hosts / J.R. Tanner, R.A. Kingsley // *Trends in Microbiology.* – 2018. – Vol. 26, № 12. – P. 986-998.

199. The Association of Human Astrovirus with Extracellular Vesicles Facilitates Cell Infection and Protects the Virus from Neutralizing Antibodies / C. Baez-Navarro, I.R. Quevedo, S. López [et al.] // J. Virol. – 2022. – Vol. 96, № 14. – P. e0084822.
200. The epidemiology of norovirus gastroenteritis in China: disease burden and distribution of genotypes / H. Zhou, S. Wang, L. von Seidlein [et al.] // Front. Med. – 2020. – Vol. 14. – P. 1-7.
201. The involvement of macro-phage-derived tumour necrosis factor and lipoxygenase products on the neutrophil recruitment induced by Clostridium difficile toxin B / M.H. Souza, A.A. Melo-Filho, M.F. Rocha [et al.] // Immunology. – 1997. – Vol. 91. – P. 281-288.
202. The magnitude of the global problem of diarrhoeal diseases: a ten year update / C. Bern, J. Martines, CQ-Y. Zeng [et al.] // Bull. World Health Organ. – 1992. – Vol. 70. – P. 705-714.
203. Toll like receptor 4 deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR-4 as the lps gene product / K. Hoshino, O. Takeuchi, T. Kawai [et al.] // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 3749-3752.
204. Torracca, V. Shigella sonnei / V. Torracca, K. Holt, S. Mostowy // Trends in Microbiology. – 2020. – Vol. 28, № 8. – P. 696-697.
205. Trends in hospitalizations associated with gastroenteritis among adults in the United States, 1979 1995 / A.W. Mounts, R.C. Holman, M.J. Clarke [et al.] // Epidemiol. Infect. – 1999. – Vol. 123. – P. 1-8.
206. Typhoid fever in pregnancy / M. Seoud, G. Saade, M. Uwaydah, R. Azoury // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 71. – P. 711-714.
207. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers / V. Rosenfeldt, T. Vesikari, X.L. Pang [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – Vol. 24. – P. 962-965.
208. Viral gastroenteritis / K. Bányai, M.K. Estes, V. Martella, U.D. Parashar // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10142. – P. 175-186.

209. Weinberg, A. Role of human β -defensins in HIV-Infection / A. Weinberg, M.E. Quinones-Mateu, M.M. Lederman // Adv. Dent. Res. – 2006. – Vol. 19. – P. 42-47.
210. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / World Medical Association // J. Am. College Dentists. – 2014. – Vol. 81, № 3. – P. 14.
211. Zychlinsky, A. Molecular and cellular mechanisms of tissue invasion by *Shigella flexneri* / A. Zychlinsky, J.J. Perdomo, P.J. Sansonetti // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. – Vol. 730. – P. 197-208.