

На правах рукописи



Шеварева Екатерина Александровна

**РАННЯЯ АДАПТАЦИЯ И МОНИТОРИНГ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ,
РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ХОРИОАМНИОНИТОМ**

3.1.21. - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022г.

Работа выполнена на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель: к.м.н., доцент Федорова Лариса Арзумановна

Научный консультант: заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор Савичева Алевтина Михайловна

Официальные оппоненты:

Романюк Федор Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий

Симаходский Анатолий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» октября 2022г. в 12.30 часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «___» _____ 2022г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы

Несмотря на совершенствования современной медицины, вопрос влияния внутриамниотической инфекции (ВАИ) на плод и новорожденного, а также «профилактического» назначения антибактериальных препаратов, как беременным женщинам, так и их новорожденным детям продолжает оставаться одной из основных клинических проблем в акушерстве и неонатологии.

В международной научной базе представлены исследования, основанные, в основном, на изучении влияния ВАИ на заболеваемость недоношенных детей, тогда как имеется недостаточно данных, посвященных катамнезу детей, родившихся от матерей с клиническим хориоамнионитом (ХА) (De Felice С., 2008; Haar V.E., 2016; Mu S.C., 2008).

В настоящее время в нашей стране нет клинических рекомендаций и протоколов ведения новорожденных от матерей, перенесших клинический ХА в родах, в том числе ассоциированный с *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В - СГВ). Также отсутствует последовательная и единая тактика ведения детей в раннем неонатальном периоде, включая показания и сроки проведения антибактериальной терапии (АБТ), что может существенно отразиться на состоянии новорожденного и ухудшить его прогноз. Это обусловлено полиэтиологичностью ХА, многообразием клинических проявлений, отсутствием выраженной связи между клиническими признаками инфекции у матери и степенью поражения плода, а также отсутствием патогномичных симптомов у новорожденного (Лобзин Ю.В., 2013).

Высокий риск инфекционных и неврологических осложнений у детей от матерей с диагностированным ХА (в том числе отдаленных нарушений психомоторного развития), развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов – возбудителей ХА у матери и инфекционной патологии у детей, вследствие бесконтрольного применения антибактериальных препаратов, диктует необходимость разработки единых критериев ранней диагностики и схем лечения заболеваний новорожденных, родившихся у матерей с ХА.

Цель настоящего исследования

Определить риски реализации инфекции и разработать алгоритм ведения новорожденных детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом, на основании клинико-лабораторного мониторинга в раннем неонатальном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические данные матерей с диагностированным ХА и выявить особенности течения раннего неонатального периода их новорожденных детей.

2. Исследовать видовой состав микрофлоры разных локусов новорожденных, родившихся от матерей с ХА, и определить этиологическую значимость микроорганизмов матери в перинатальной и неонатальной патологии.

3. На основании показателей провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ), клинического анализа крови, а также белка S100В выявить корреляции фетального воспалительного ответа с клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденных.

4. Обосновать целесообразность назначения АБТ новорожденным от матерей с клиническим ХА и разработать практические рекомендации.

5. Оценить состояние здоровья детей, родившихся от матерей с ХА, в течение первого года жизни.

Научная новизна

1. Впервые проведена комплексная оценка течения раннего неонатального периода у новорожденных, родившихся от матерей с ХА. Изучено физическое и психомоторное развитие этого контингента детей в грудном возрасте.

2. Выявлены факторы риска развития заболеваний новорожденных, родившихся от матерей с ХА. Установлена перинатальная колонизация детей от матерей с ХА *S.agalactiae* (СГВ), *Enterococcus faecalis* и *E.coli*.

3. Впервые исследована взаимосвязь между ХА беременных и повреждением глиальной ткани головного мозга новорожденных на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных, включая измерение уровня белка S100В в пуповинной крови, и показано, что повышение концентрации белка S100В в пуповинной крови у всех новорожденных независимо от наличия/отсутствия клинических признаков ХА свидетельствует об отсутствии влияния внутриутробного инфекционного фактора на повреждение глиальной ткани головного мозга детей.

4. Научно обоснована дифференцированная тактика АБТ новорожденным от матерей с ХА и показано, что в АБТ нуждаются только дети с клинико-лабораторными проявлениями инфекционного процесса при условии, что их матерям было назначено лечение ХА.

Теоретическая значимость

Определена этиологическая значимость микроорганизмов – возбудителей ХА у матери в развитии неонатальной патологии. Показана превалирующая роль *Streptococcus agalactiae* (СГВ) как в этиологии ХА, так и в колонизации новорожденных. Установлено, что повышенные показатели провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и

интерлейкин-6 (ИЛ-6), СРБ, сдвига лейкоцитарной формулы до незрелых форм нейтрофилов могут составлять патогенез инфекционной патологии у новорожденных.

Теоретически обосновано назначение антибактериальной терапии новорожденным, родившимся у матерей с диагностированным хориоамнионитом в раннем неонатальном периоде, на основании исследования клинической картины и изучения клинико-лабораторных показателей.

Практическая ценность исследования

На основании выявленных факторов риска развития неонатальной патологии и установлении частоты передачи от матери ребенку СГВ, рекомендуется обследование всех новорожденных, родившихся у матерей с хориоамнионитом, на наличие *Streptococcus agalactiae* (СГВ).

Всем детям от матерей с хориоамнионитом необходимо проводить микробиологическое исследование нескольких локусов (поверхность кожи заушной складки, отделяемое полости рта, пуповинная кровь, а также содержимое трахеобронхиального дерева (ТБД)) при проведении традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с выделением основных возбудителей (*E.coli*, *S.agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*), а также клинико-лабораторный контроль с исследованием клинического анализа крови и СРБ.

Новорожденные от матерей с хориоамнионитом могут нуждаться в проведении комплексной терапии (антибактериальной, респираторной, инотропной, инфузионной). В АБТ нуждаются дети с диагностированной врожденной пневмонией, а также дети с клиническими проявлениями инфекционного процесса в сочетании с лабораторными отклонениями. Тактика динамического наблюдения неонатолога в родильном доме/перинатальном центре является предпочтительной альтернативой превентивному назначению противомикробных препаратов. Подобный дифференцированный подход позволит снизить частоту назначения антибактериальных препаратов доношенным новорожденным, а это, в свою очередь, может увеличить оборот койки и снизить нагрузку на медицинский персонал и финансовые затраты учреждения.

Дети, родившиеся от матерей с хориоамнионитом, не требуют дополнительного диспансерного наблюдения на первом году жизни.

Полученные результаты исследования явились основой для создания практических рекомендаций по дифференцированному подходу назначения АБТ детям из групп риска в акушерско-физиологических стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) родильного дома/перинатального центра. Рекомендации могут быть применены в ежедневной практике врача-неонатолога,

анестезиолога-реаниматолога, что приведет к снижению негативного влияния антибактериальных препаратов на формирование микрофлоры кишечника новорожденных и развития антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Методология и методы исследования

Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (протокол №3/9 от 30 марта 2017г.).

Тип исследования: продольное проспективное когортное и имело сравнительный характер.

Новорожденные дети были включены в исследование после получения письменного информированного согласия законного представителя несовершеннолетнего пациента на клиническое исследование.

В соответствии с поставленной целью и для решения поставленных задач в исследование были включены 113 пар мать-ребенок при доношенном сроке беременности.

Основную группу (I) составили 77 доношенных новорожденных детей (гестационный возраст 37 недель и более), у матерей которых был диагностирован клинический хориоамнионит с назначением им антибактериальной терапии. Группу сравнения (II) составили 36 новорожденных детей, родившихся у матерей без клинического хориоамнионита с гестационным возрастом ≥ 37 недель беременности, с физиологическим течением раннего неонатального периода, которые были выписаны домой на 3-5 сутки жизни.

Исследование проведено в три этапа (рисунок 1).

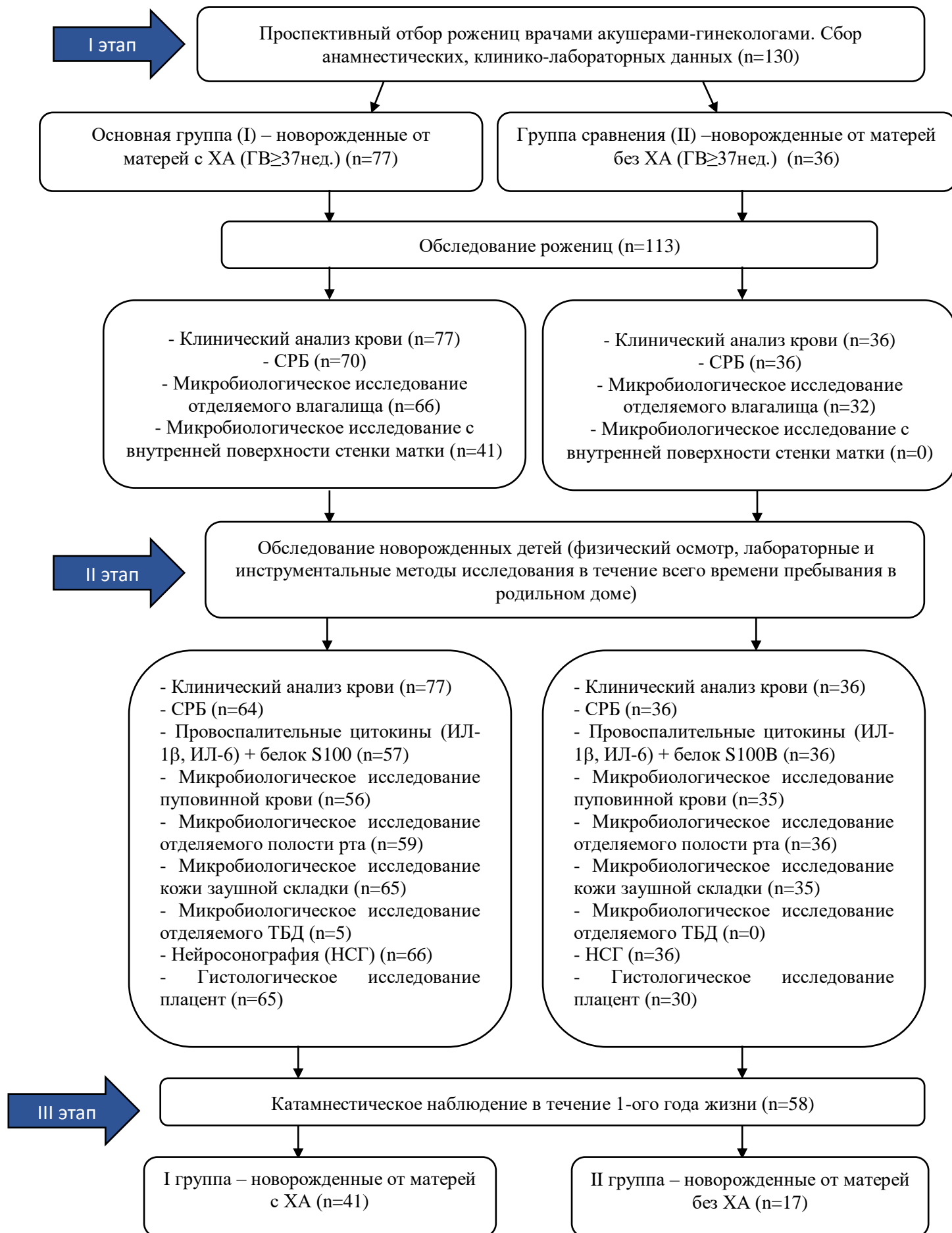


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями для установления диагноза хориоамнионит явились сочетание основного (повышение температуры тела у женщины $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) и одного или нескольких дополнительных признаков:

1. Тахикардия роженицы (ЧСС >100 в минуту);
2. Тахикардия плода (ЧСС >160 в минуту);
3. Лейкоцитоз роженицы на фоне повышения температуры тела ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$);
4. Зловонные околоплодные воды (ОПВ);
5. Повышение тонуса матки, определяющее как болезненность при пальпации при отсутствии маточных сокращений;
6. СРБ ≥ 5 мг/л у роженицы на фоне повышения температуры тела ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$).

Полученные результаты исследования статистически обработаны, в том числе методом описательной статистики. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, критический уровень значимости различий (p) устанавливали равным $p < 0,05$. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). Рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость взаимосвязи считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Новорожденные дети, родившиеся у матерей с хориоамнионитом, относятся к группе высокого риска по манифестации инфекционного процесса, однако в большинстве случаев он не реализуется в клиническое течение инфекции.
2. Антибактериальная терапия новорожденным от матерей с хориоамнионитом назначается только при наличии клинико-лабораторных проявлений инфекционного процесса.
3. При отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса и нормальных лабораторных показателей дети от матерей с хориоамнионитом могут быть выписаны домой в обычные сроки и наблюдаться на амбулаторном этапе в соответствии с утвержденным порядком наблюдения за здоровыми детьми.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом обследованных пациентов (113 пар мать-ребенок в неонатальном периоде), достаточным количеством проведенных клинических, лабораторных и инструментальных исследований с соблюдением всех методических

требований. Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Основные положения работы, а также результаты ее отдельных этапов были представлены в формате докладов на многочисленных научно-практических конференциях, конгрессах и семинарах, в том числе с международным участием.

Результаты исследования внедрены в работу акушерско-физиологических отделений, ОРИТН СПбГБУЗ «Родильный дом №18»; используются в учебном процессе при чтении лекций и практических занятиях с клиническими ординаторами, на циклах повышения квалификации врачей-неонатологов на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 3 - в изданиях, входящих в перечень, рекомендованных ВАК РФ, из них 2 публикации, включенные в международную реферативную базу данных Scopus. Среди печатных работ – соавтор в справочнике и методическом руководстве.

Личное участие автора

Автор лично участвовала в организации работы, самостоятельно собирала анамнез беременных женщин, анализировала медицинскую документацию (истории родов, истории развития новорожденных, истории развития ребенка), проводила обследование и лечение новорожденных в раннем неонатальном периоде, являясь их лечащим врачом. Наблюдение за детьми в течение первого года жизни проводилось с участием врача-невролога и педиатра. Автор самостоятельно забирала клинический материал для исследования, обрабатывала, анализировала и представляла полученные данные в виде научных публикаций, текста диссертации и автореферата. Статистическая обработка результатов исследования проведена с личным участием автора. Автором лично проведен анализ литературных данных, включавших около 200 отечественных и зарубежных источников.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 171 странице и состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 24 рисунками. Список литературы включает 192 источника, из них 25 работ отечественных и 167 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных показал, что матери основной группы имели различную экстрагенитальную патологию, среди которой наиболее часто

регистрировались анемия, кариес и ожирение, реже – хронические тонзиллит и пиелонефрит. Также было выявлено, что у женщин I группы беременность чаще протекала на фоне инфекционной патологии (острые респираторные заболевания - ринит, фарингит, бронхит) (72,1% и 66,7%, $p>0,05$), а рецидивирующую герпесвирусную инфекцию с обострениями 1 и более раз во время беременности чаще имели женщины группы сравнения (21,8% и 27,8%, $p>0,05$). Матери основной группы обследованных младенцев чаще в анамнезе имели самопроизвольные выкидыши, внематочные и замершие беременности в сравнении с женщинами II группы (16,9% и 11,1%, $p>0,05$). Частота медицинского аборта была выше в группе сравнения, чем в группе рожениц с клиническим ХА (22,2% и 15,6%, $p>0,05$). Оценка течения настоящей беременности показала высокую частоту патологических состояний у женщин I группы, включающих угрозу прерывания беременности, преэклампсию, многоводие и гестационный сахарный диабет. При анализе гинекологической и урогенитальной патологии, на фоне которой протекала беременность, было выявлено, что у женщин с клиническими признаками хориоамнионита значительно чаще встречалась эктопия шейки матки ($p=0,002$), а заболевания влагалища (вагинит/вагиноз, в т.ч. ассоциированные с *Ureaplasma urealyticum*) в сравниваемых группах отмечались с одинаковой частотой (55,8% и 55,5%). Бактериурия чаще имела место у женщин II группы, чем основной группы (20,8% и 25,7%).

Обследованные дети обеих групп были рождены как через естественные родовые пути, так и путем операции кесарева сечения, при этом частота оперативного родоразрешения в 12,1 раз была выше в основной группе, чем в группе сравнения (95%ДИ: 4,230-34,966). Во II группе доля родов через естественные родовые пути составила 86%. Также были выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами по шкале оптимальности течения родов ($p=0,000$).

Высокая частота факторов риска развития хориоамнионита встречалась у рожениц I группы: безводный промежуток (≥ 18 часов) отмечен у 39% женщин (во II группе у 8,3%), $p<0,05$; ОПВ с меконием и неприятным запахом – у 46,7% женщин (во II группе у 27,8%), $p>0,05$. Факторы риска развития ХА обследованных женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы риска хориоамнионита у обследованных женщин

Факторы риска	I группа (n=77)		II группа (n=36)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ОПВ:					
- мекониальные, с неприятным запахом	36	46,7	10	27,8	0,056
- светлые	41	53,3	26	72,2	
Эпидуральная анальгезия	31	40,2	9	25	0,114
Безводный период (≥ 18 часов)	30	39	3	8,3	<0,001

По данным нашего исследования, дети, родившиеся от матерей с ХА в 5,3 раза чаще имели оценку по шкале Апгар, соответствующую асфиксии умеренной степени, в сравнении с новорожденными группы сравнения (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,2-12,6; $p < 0,001$).

У новорожденных I группы достоверно чаще были выявлены патологические клинические состояния раннего неонатального периода: в 10,4% случаев дети нуждались в проведении респираторной терапии в связи с дыхательной недостаточностью ($p = 0,045$); в 2,6% случаев – в медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений ($p = 0,330$), тогда как во II группе подобных патологических состояний выявлено не было.

При бактериологическом исследовании у женщин основной группы на высоте температуры тела из отделяемого влагалища были выделены следующие микроорганизмы - *Enterococcus faecalis* (31,8%), *S.agalactiae* (СГВ) (30,3%) и *E.coli* (24,2%) и внутренней стенки матки - *Enterococcus faecalis* (17,5%), *S.agalactiae* (СГВ) (12,5%), *E.coli* (12,5%). По частоте выделения микроорганизмов из влагалища обеих групп статистически значимых различий выявлено не было. Лишь *S.agalactiae* (СГВ) в 2,3 раза чаще был выделен из отделяемого влагалища рожениц I группы (95% ДИ; 0,79-6,97; $p = 0,119$) в сравнении с женщинами II группы.

Оценивая совпадение выделенных микроорганизмов из отделяемого влагалища и с внутренней поверхности стенки матки обследованных женщин I группы, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, было установлено, что эти микроорганизмы наиболее часто выделялись из влагалища, чем из полости матки (*Enterococcus faecalis* 33,3% и 17,5%, *E. coli* 28,9% и 12,5%, *S. agalactiae* (СГВ) 31,1% и 12,5%), однако статистическая значимость была достигнута только по выделению СГВ ($p < 0,05$). В 60,8% случаев по видовому составу микроорганизмы, выделенные из влагалища и полости матки, совпадали.

Частота выделенных из влагалища и внутренней поверхности стенки матки *S. agalactiae* в концентрации 10^6 КОЕ/мл составила 70% и 60%, а частота *E.coli* - 75% и 100%, соответственно. Наши данные показали, что СГВ выделялся из полости матки у

каждой третьей женщины, влагалище которой было колонизировано этим микроорганизмом. По представленным данным можно говорить о вероятной стрептококковой В этиологии развившегося ХА у роженицы.

При микробиологическом исследовании клинических материалов у новорожденных с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого ТБД при проведении традиционной ИВЛ наиболее часто были выделены микроорганизмы из всех локусов и представлены следующими видами: *E.coli*, *S.agalactiae* (СГВ), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* с частотой 66-80% в основной группе и с частотой 45,7-77,2% в группе сравнения, $p>0,05$.

Частота выделения *S.agalactiae* (СГВ) была существенно выше в I группе новорожденных по сравнению со II группой как с поверхности кожи заушных складок (32,3% и 11,4%, соответственно, $p=0,022$), так и из отделяемого полости рта (28,8% и 11,1%, соответственно, $p=0,044$), пуповинной крови (19,6% и 5,7%, соответственно, $p=0,065$), и содержимого ТБД (33,3%). Частота выделения бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *E.coli*, а также *Enterococcus faecalis* - существенно не отличалась в сравниваемых группах. Следует отметить, что при бактериологическом исследовании пуповинной крови все микроорганизмы были выделены со среды обогащения, т.е. в незначительном количестве.

Нами было установлено, что перинатальная колонизация разных локусов детей от матерей с хориоамнионитом наиболее часто была вызвана *S.agalactiae* (СГВ) и составила от 50% до 100%, в более редких случаях имела место колонизация *Enterococcus faecalis* и *E.coli* с частотой от 18% до 50%.

Шансы выделения *S.agalactiae* (СГВ) с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта и пуповинной крови были в 3,9, 3,2 и 4 раза, соответственно, выше у детей от матерей с клинико-лабораторными признаками хориоамнионита (95% ДИ 1,24-12,66, 0,99-10,56 и 0,83-19,43, соответственно), однако достоверные различия по изучаемым локусам были выявлены лишь при исследовании материала с поверхности кожи заушной складки и отделяемого полости рта ($p=0,022$, $p=0,044$, соответственно) (рисунок 2).

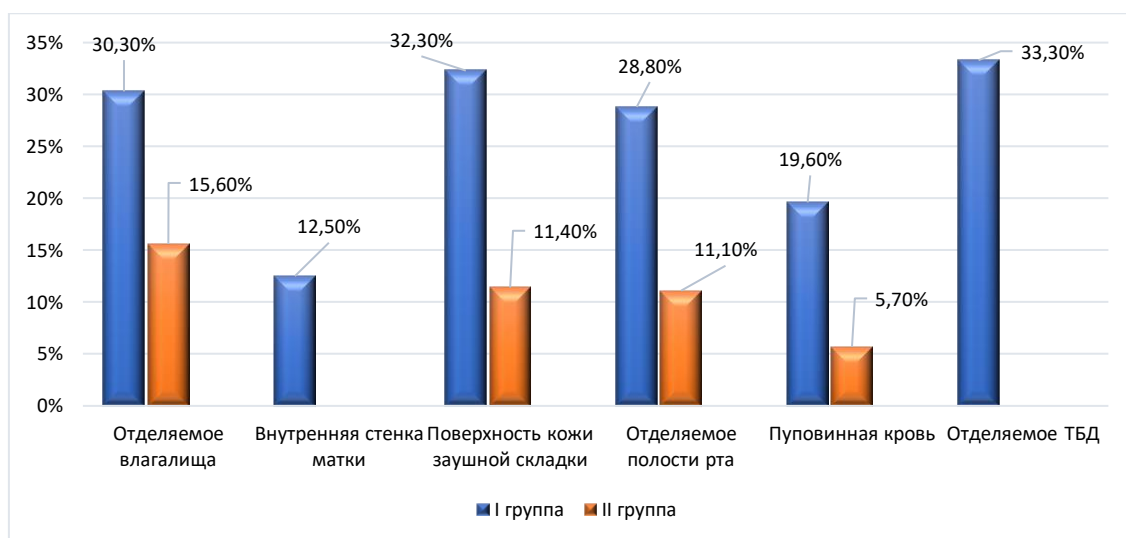


Рисунок 2 – Частота выделения *S.agalactiae* (СГВ) у матери и ребенка

Несмотря на выделенные микроорганизмы у женщины, клиническую картину инфекционного процесса, проявляющуюся в виде диагностированной врожденной пневмонии, развили всего три ребенка I группы (3,9%). Из влагалища матерей этих детей были выделены следующие микроорганизмы: у одной - *S.agalactiae* (СГВ), у второй - *Enterococcus faecalis* и у третьей - дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Следует отметить, что все дети были рождены через естественные родовые пути. У пяти детей было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного (ТТН) (6,5%), подавляющее большинство этих детей родились путем операции кесарева сечения (60%). При этом из отделяемого влагалища матерей выделялись такие микроорганизмы как *S.agalactiae* (СГВ), а также сочетание *Enterococcus faecalis* и *E.coli*, *Staphylococcus epidermidis*.

В раннем неонатальном периоде при проведении НСГ у детей I группы в 8,5 раз чаще, чем во II группе визуализировали повышение перивентрикулярной эхогенности (ПВЭ) (95%ДИ: 1,074-68,601), $p=0,018$. Различия сравниваемых групп по наличию кист сосудистых сплетений правого и/или левого боковых желудочков головного мозга, а также наличию субэпендимальных кист правого и/или левого боковых желудочков мозга были статистически незначимыми ($p=0,085$ и $p=0,878$, соответственно).

При определении связи выявленных изменений головного мозга у детей основной группы (по данным проведения НСГ) с инфекционным фактором мы обнаружили, что повышение ПВЭ не коррелирует с какими-либо микроорганизмами, выделенными из влагалища матерей.

В результате оценки лабораторных показателей мы выявили, что у новорожденных от матерей с клиническим хориоамнионитом чаще регистрируется повышенный уровень провоспалительных цитокинов в плазме пуповинной крови (ИЛ-1 β 19,3% и 2,8%,

$p=0,021$; ИЛ-6 54,4% и 13,9%, $p=0,000$) (ОШ 8,4; 95% ДИ: 1,0-67,9 и ОШ 7,4; 95% ДИ: 2,5-21,7, соответственно), СРБ венозной крови (48,4% и 8,3%, $p=0,000$) (ОШ 10,3; 95% ДИ: 2,8-37,1), лейкоцитов (6,5% и 0%, $p=0,118$), а также сдвиг лейкоцитарной формулы влево до незрелых форм нейтрофилов в капиллярной крови (45,4% и 16,7%, $p=0,004$) (ОШ 4,2; 95% ДИ: 1,557-11,154), в сравнении с детьми, родившихся у матерей без клинического хориоамнионита. При этом ни у одного обследованного ребенка не было выявлено снижения числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов.

При изучении уровня белка S100B в пуповинной крови мы не выявили связь между влиянием инфекционным фактором и повреждением глиальной ткани головного мозга ребенка, поскольку повышенная концентрация исследуемого показателя наблюдалась у всех новорожденных ($n=93$) независимо от наличия/отсутствия ХА у женщины.

Одной из задач нашего исследования было обосновать алгоритм АБТ доношенным новорожденным, родившимся от матерей с хориоамнионитом.

При сравнении I и II групп исследования мы выявили, что в АБТ нуждались всего 5 детей основной группы. Врожденная пневмония была диагностирована у 3 детей, что потребовало назначения АБТ в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством Здравоохранения РФ (2017г.). Еще двум детям с диагнозом ТТН была проведена противомикробная терапия, учитывая сочетание клинико-лабораторных проявлений инфекционного процесса (дыхательная недостаточность, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня СРБ). Таким образом, в антибактериальной терапии не нуждались 93,5% новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом (72 из 77).

Таким образом, отсутствие у ребенка клинических и лабораторных данных за течение инфекционного процесса, родившегося от матери с хориоамнионитом, не является показанием для проведения АБТ. Тактика динамического наблюдения неонатолога в родильном доме/перинатальном центре является предпочтительной альтернативой превентивному назначению противомикробных препаратов.

Заключительным этапом исследования явилось изучение катамнеза новорожденных детей, родившихся от матерей с клиническим хориоамнионитом.

В результате наблюдения за детьми в течение 1-го года жизни, у матерей которых был диагностирован ХА, мы установили, что эти дети демонстрируют благоприятные физическое развитие, общее состояние здоровья и неврологические исходы. Вследствие чего мы считаем, что эта группа детей не требует дополнительного диспансерного наблюдения на первом году жизни. Данные катамнеза представлены в таблице 4.

Таблица 2 - Данные катамнеза обследованных новорожденных в течение первого года жизни по заболеваемости

	I группа (n=41)	II группа (n=17)	p
Частота острых респираторных вирусных инфекций, M±DS; n – число заболевших детей	1,17±1,43 23 (56%)	0,76±0,83 10 (58,8%)	0,849
Дебют острых респираторных заболеваний, мес	4,6±2,6	7±2,8	0,026
Частота инфекций мочевыводящей системы, n – число заболевших детей	2 (4,9%)	1 (5,9%)	0,876
Частота острых кишечных инфекций (гастроэнтерит), n – число заболевших детей	4 (9,7%)	1 (5,9%)	0,633
АБГ	7 (17,0%)	3 (17,6%)	0,958
Госпитализация, n – количество раз	3 (7,9%)	0	0,253

ВЫВОДЫ

1. У доношенных новорожденных детей, родившихся у матерей с клиническим хориоамнионитом, чаще отмечались патологические состояния раннего неонатального периода по сравнению с новорожденными, родившимися у матерей без хориоамнионита: дыхательные нарушения, потребовавшие проведения респираторной терапии (10,4% и 0%, соответственно) и гемодинамические нарушения, потребовавшие медикаментозной коррекции (2,6% и 0%, соответственно), $p=0,045$ и $p=0,330$.
2. Для детей основной группы характерна более низкая оценка по шкале Апгар, особенно на 1 минуте ($p<0,001$), а также более низкие показатели по шкале оптимальности течения родов ($p=0,000$).
3. У детей I группы при нейросонографическом исследовании в 8,5 раз чаще визуализировали повышение ПВЭ в раннем неонатальном периоде, чем в группе сравнения (95%ДИ: 1,074-68,601).
4. Перинатальная колонизация детей *Streptococcus agalactiae* (СГВ) от матерей с хориоамнионитом достигает 50% - 100% случаев, *Enterococcus faecalis* и *Escherihia coli* – в 18% - 50%. Статистически значимой связи между патологическими состояниями раннего неонатального периода (дыхательные и гемодинамические нарушения) и выделенными микроорганизмами у матери не выявлено ($p>0,05$).
5. У детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом, в плазме пуповинной крови отмечено повышение в 8,4 раза уровня ИЛ-1 β (95% ДИ: 1,0-67,9; $p=0,223$) и в 7,4 раза ИЛ-6 (95% ДИ: 2,5-21,7; $p=0,002$) в сравнении с детьми II группы. Повышение концентрации белка S100В в пуповинной крови наблюдалось у всех новорожденных, независимо от наличия/отсутствия клинических признаков ХА у матери. Клинический ХА у женщин достоверно связан с повышенным содержанием СРБ в венозной крови и

сдвигом лейкоцитарной формулы до незрелых форм нейтрофилов в капиллярной крови у новорожденных.

6. В 93,5% случаев дети, родившиеся от матерей, получавших лечение по поводу хориоамнионита, не имели клинических проявлений неонатальной инфекции и не требовали проведения антибактериальной терапии.
7. Новорожденные дети с гестационным возрастом ≥ 37 недель от матерей с клиническим ХА не требуют дополнительного диспансерного наблюдения на первом году жизни на амбулаторном этапе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для решения вопроса о проведении АБТ новорожденным, родившимся от матерей с ХА, в том числе связанным с наличием *Streptococcus agalactiae* (группы В) в родовых путях, и не имеющим клинических проявлений инфекционного процесса, необходимо детальное клинико-лабораторное обследование и динамическое наблюдение в палате совместного пребывания на всем протяжении нахождения в родильном доме/перинатальном центре (в среднем 3-4 суток).
2. Лабораторное обследование новорожденных, родившихся от матерей с ХА должно включать микробиологические исследования поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого ТБД при проведении традиционной ИВЛ, клинический анализ крови в первые 24 часа жизни и определение уровня СРБ на 3 сутки жизни.
3. Дальнейшее наблюдение за детьми при отсутствии клинико-лабораторных данных за инфекционный процесс не требуется. При наличии лабораторных показателей (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышенный уровень СРБ) и отсутствии клинических проявлений заболевания наблюдение в условиях послеродового отделения родильного дома/перинатального центра до нормализации/улучшения лабораторных показателей.
4. Новорожденные, имеющие клинико-лабораторные данные течения инфекционного процесса в первые 24 часа жизни переводятся в ОРИТН с назначением антибактериальной терапии и контролем лабораторных показателей через 72 часа (клинический анализ крови, СРБ венозной крови); при сохраняющихся клинико-лабораторных показателях инфекции необходимо продолжить АБТ до 5 суток; при купировании клинических проявлений инфекции и нормализации/улучшении лабораторных данных - отменить антибактериальную терапию через 72 часа и продолжить наблюдения за ребенком в палате совместного пребывания послеродового отделения с последующей выпиской домой.

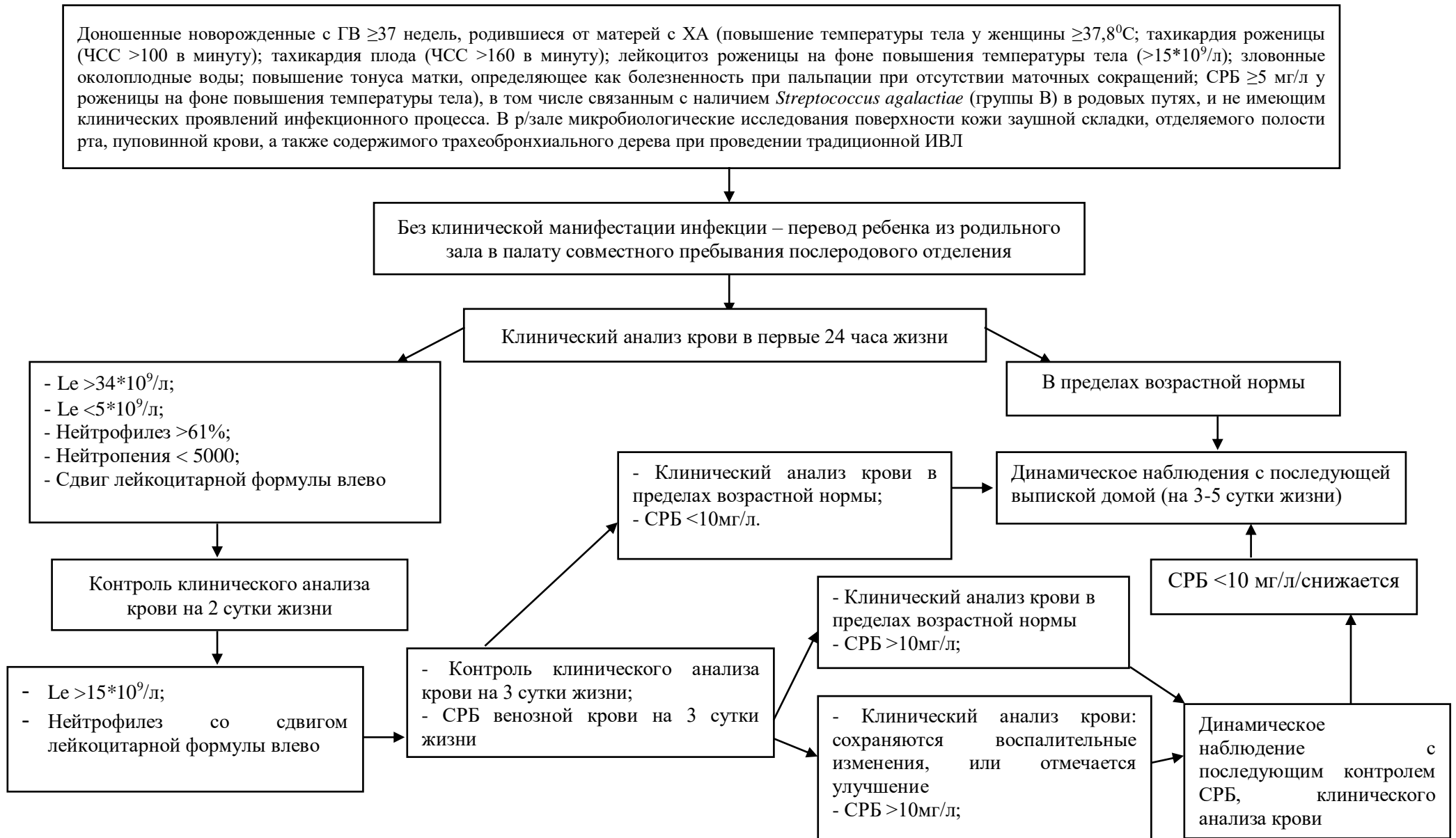


Рисунок 3 - Алгоритм ведения доношенных новорожденных, родившихся от матерей с ХА (без клинической манифестации инфекции)

Доношенные новорожденные с ГВ ≥ 37 недель, родившиеся от матерей с ХА (повышение температуры тела у женщины $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$; тахикардия роженицы (ЧСС >100 в минуту); тахикардия плода (ЧСС >160 в минуту); лейкоцитоз роженицы на фоне повышения температуры тела ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$); зловонные околоплодные воды; повышение тонуса матки, определяющее как болезненность при пальпации при отсутствии маточных сокращений; СРБ ≥ 5 мг/л у роженицы на фоне повышения температуры тела), в том числе связанным с наличием *Streptococcus agalactiae* (группы В) в родовых путях. В р/зале микробиологические исследования поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева при проведении традиционной ИВЛ



Рисунок 4 - Алгоритм ведения доношенных новорожденных, родившихся от матерей с ХА (с клинической манифестацией инфекции)

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Софронова, Л.Н. Поздние недоношенные–группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений / Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова, А.Н. Кянксеп, **Е.А. Шеварева**, Е.А. Ялфимова // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2018. - 97 (1). - 131-140 (ВАК, SCOPUS).
2. Шеварева, Е.А. Влияние хориоамнионита матери на заболеваемость новорожденных / **Е.А. Шеварева**, Д.О. Иванов, О.В. Невмержицкая, Л.А. Федорова // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2021. - 100 (1). - 75-83 (ВАК, SCOPUS).
3. Шеварева, Е.А. Об отсутствии необходимости назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с клиническим хориоамнионитом / **Е.А. Шеварева**, Л.А. Федорова, О.В. Невмержицкая // **Педиатр**. – 2021. – Т.12. - №3. – С. 5-14 (ВАК).
4. Поздние недоношенные - популяция риска ранних осложнений / **Шеварева Е.А.**, Федорова Л.А. // Научные тезисы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». - 2018. - С 87-88.
5. Хориоамнионит – клиническое значение для новорожденного / **Шеварева Е.А.**, Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. // Детская медицина северо-запада. Материалы конференции «Здоровые дети – будущее страны». - 2018; 7(1): 330.
6. Влияние хориоамнионита матери на неонатальную заболеваемость недоношенных новорожденных / **Шеварева Е.А.**, Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. // Научные тезисы к XI Общероссийскому научно-практическому семинару «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». - 2018. - 108-109.
7. Влияние клинического хориоамнионита матери на проявления системного фетального воспалительного ответа /**Шеварева Е.А.**, Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. // Научные тезисы к V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». - 2019. - С 83-84.
8. Ранняя адаптация новорожденных от матерей с хориоамнионитом / **Шеварева Е.А.**, Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. Научные тезисы к VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». - 2020. – С 87- 88.
9. Софронова Л.Н. Поздние недоношенные – группа особого риска: методическое руководство / Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова, А.Н. Кянксеп, **Е.А. Шеварева** //СПб.: Астерион, 2018. – 39с.

10. Софронова Л.Н., Федорова Л.А. Справочник. Недоношенный ребенок / Александрович Ю.С., Воробцова И.Н., Иова А.С., Караваева С.А., Крюков Е.Ю., Кянксеп А.Н., Леваднева М.И., Мызникова И.Н., Павлова С.Е., Перерослая А.Д., Пшениснов К.В., Рожкова А.А., Скворцова В.А., Фомина Н.В., Шакалис Д.В., **Шеварева Е.А.** // Status Praesens, 2020. – 312с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия
 ВАИ – внутриамниотическая инфекция
 ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИЛ – интерлейкин
 НСГ – нейросонография
 ОПВ – околоплодные воды
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 ОШ – отношение шансов
 ПВЭ – перивентрикулярная эхогенность
 СГВ – стрептококк группы В
 СРБ – С-реактивный белок
 ТБД – трахеобронхиальное дерево
 ТТН – транзиторное тахипноэ новорожденного
 ХА – хориоамнионит