

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шеварева Екатерина Александровна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель

к.м.н., доцент Федорова Л.А.

Научный консультант

Заслуженный деятель науки Российской Федерации,

д.м.н., профессор Савичева А.М.

Санкт-Петербург - 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ХОРИОАМНИОНИТ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1 Относительный риск заболеваний новорожденных от матерей с хориоамнионитом	16
1.2 Роль микроорганизмов в развитии хориоамнионита и неонатальной патологии (ранний неонатальный сепсис, врожденная пневмония)	20
1.3 Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом	23
1.3.1 Респираторная патология новорожденных	23
1.3.2 Неврологическая патология новорожденных	27
1.3.3 Инфекционная патология новорожденных	32
1.3.4 Ретинопатия недоношенных новорожденных	34
1.4 Системный фетальный воспалительный ответ и белок S100, как маркер повреждения ткани головного мозга у новорожденного	36
1.4.1 Системный фетальный воспалительный ответ	36
1.4.2 Белок S100	41
1.5 Катамнез новорожденных детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом	43
1.6 Современный взгляд на антибактериальную терапию новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом	44
1.7 Проблема антибиотикорезистентности	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Дизайн исследования	54
2.2 Исследуемые клинические материалы	57
2.3 Методы исследования	59
2.3.1 Клинико-анамнестические методы исследования	59
2.3.2 Инструментальные методы исследования	62
2.3.3 Лабораторные методы исследования	62

2.4 Методы статистической обработки	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Анализ течения раннего неонатального периода обследованных новорожденных	67
3.1.1 Клинико-anamнестические данные обследованных женщин	67
3.1.2 Характеристика раннего неонатального периода обследованных новорожденных	84
3.1.3 Результаты нейросонографии обследованных детей	100
3.2 Оценка лабораторных показателей обследования новорожденных	104
3.2.1 Анализ содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в пуповинной крови новорожденных	104
3.2.2 Анализ содержание белка S100B в пуповинной крови обследованных новорожденных	107
3.2.3 Оценка клинического анализа крови у обследованных новорожденных (в первые 24 часа жизни)	108
3.2.4 Анализ уровень С-реактивного белка у обследованных новорожденных (на 3 и 5 сутки жизни)	110
3.3 Терапия и динамическое наблюдение обследованных новорожденных в раннем неонатальном периоде	113
3.4 Состояние здоровья обследованных детей на первом году жизни	118
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	127
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	146
ПРИЛОЖЕНИЕ А	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	170
ПРИЛОЖЕНИЕ В	171
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Несмотря на совершенствование 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.

Хориоамнионит (ХА), или внутриамниотическая инфекция (по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) – инфекция амниотической полости и плодных оболочек) - воспаление плодных оболочек (хориона и амниона), является распространенным и комплексным патофизиологическим синдромом, связанным с беременностью и родами [11,121]. *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* выделяются у женщин с диагностированным хориоамнионитом при исследовании отделяемого нижних отделов генитального тракта и амниотической жидкости, по данным зарубежных исследователей, в 9-62% случаев, *Gardnerella vaginalis* – в 1%-37%, бактероиды – в 30% [109,120,151,171]. Наряду с этим, встречаются и другие возбудители внутриамниотической инфекции, которым в последнее время уделяется повышенное внимание, включающие факультативные анаэробы (*Streptococcus agalactiae* – стрептококки группы В – в 7-19% случаев, а также грамотрицательные бактерии (*E. Coli* – 5-8% и *Klebsiella pneumonia*) [19,50,120,151,171,174,].

Современные исследования описывают связь ХА с генетическими, эпигенетическими, поведенческими, психосоциальными, молекулярными и патофизиологическими факторами. Однако, учитывая отсутствие единого принципа диагностики, а также ранних клинических, и лабораторных

признаков этого сложного синдрома, своевременное вмешательство может привести к неправильной тактике ведения новорожденных [121].

Известно, что ХА является основным фактором риска преждевременных родов [80,98,150,166] и способствует высокой заболеваемости не только у недоношенных новорожденных, но и у более зрелых детей со сроком гестации >36 нед. Неонатальная заболеваемость включает респираторные нарушения, ранний и поздний неонатальный сепсис, чаще ассоциированный со *Streptococcus agalactiae*, неврологическую патологию, некротизирующий энтероколит (НЭК), ретинопатию недоношенных (РН), а также повышает риск летальности недоношенных детей [38,64,80,150].

По данным зарубежной литературы, большинство исследований основаны на изучении влияния ВАИ на заболеваемость недоношенных детей. Также в международной научной базе имеется недостаточно данных, посвященных катамнезу детей, которые родились от матерей с диагностированным клиническим хориоамнионитом [53,76,127].

Среди учитываемых по статистической форме №32 причин смерти детей первой недели жизни в акушерском стационаре перинатальные инфекции занимают четвертое место (10,2%), после респираторных нарушений (37,9%), врожденных пороков развития (21,7%), внутриутробной гипоксии и интранатальной асфиксии (15,2%) [6].

В МКБ-10 имеются коды для акушеров-гинекологов: О41.1 – инфекция амниотической полости и плодных оболочек (вкл. амнионит, хориоамнионит, мембранит, плацентит) и неонатологов: Р02.7 - поражения плода и новорожденного, обусловленные хориоамнионитом [11]. В клинической акушерской практике диагностированный хориоамнионит является показанием для назначения антибактериальной терапии (АБТ) женщине [17]. Однако в нашей стране нет клинических рекомендаций и протоколов ведения новорожденных, родившихся у матерей, перенесших клинический ХА в родах. Также отсутствует последовательная и единая тактика ведения детей в раннем неонатальном периоде, включая показания и сроки проведения

антибактериальной терапии, что может существенно отразиться на состоянии новорожденного и ухудшить его прогноз. Это обусловлено полиэтиологичностью хориоамнионита, многообразием клинических проявлений, отсутствием выраженной связи между клиническими признаками инфекции у матери и степенью поражения плода, а также отсутствием патогномичных симптомов у новорожденного [10].

Таким образом, учитывая широкое распространение инфекций амниотической полости и плодных оболочек (частота клинического и/или гистологического ХА достигает 25-40% при преждевременных родах с интактными околоплодными оболочками и 40-75 % - с преждевременным разрывом плодного пузыря [50,80,132,171]. При срочных родах ХА диагностируют в 0,5-13% случаев [50,65,80,162,171]. В целом ВАИ осложняет от 0,1% до 10% всех беременностей [65,71,80,145,162,171].

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

Таким образом, знания ранней адаптации и клинико-лабораторные данные новорожденных детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом, тесно связаны с разработкой единых критериев ранней диагностики и схем лечения данной категории детей.

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 хориоамнионитом и выявить особенности течения раннего неонатального периода их новорожденных детей.

2. Исследовать видовой состав микрофлоры разных локусов новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом, 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 S100B выявить корреляции фетального воспалительного ответа с клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденных.

4. Обосновать целесообразность назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с клиническим хориоамнионитом и разработать практические рекомендации.

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

Научная новизна

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

2. Выявлены факторы риска развития заболеваний новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом. Установлена перинатальная

колонизация детей от матерей с хориоамнионитом *S.agalactiae* (СГВ), *Enterococcus faecalis* и *E.coli*.

3. Впервые исследована взаимосвязь между хориоамнионитом беременных и повреждением глиальной ткани головного мозга новорожденных на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных, включая измерение уровня белка S100B в пуповинной крови, и показано, что повышение концентрации белка S100B в пуповинной крови у всех новорожденных независимо от наличия/отсутствия клинических признаков хориоамнионита их матерей свидетельствует об отсутствии влияния внутриутробного инфекционного фактора на повреждение глиальной ткани головного мозга детей.

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

Теоретическая значимость

Определена этиологическая значимость микроорганизмов – возбудителей хориоамнионита у матери в развитии неонатальной патологии. Показана превалирующая роль *Streptococcus agalactiae* (СГВ) как в этиологии хориоамнионита, так и в колонизации новорожденных. Установлено, что повышенные показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6), С-реактивного белка, 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 стрептококков группы В, рекомендуется обследование всех новорожденных, родившихся у матерей с хориоамнионитом, на наличие *Streptococcus agalactiae*.

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) 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 С-реактивного белка.

Новорожденные от матерей с хориоамнионитом могут нуждаться в проведении комплексной терапии (антибактериальной, респираторной, инотропной, инфузионной). В антибактериальной терапии нуждаются дети с диагностированной врожденной пневмонией, а также дети с клиническими проявлениями инфекционного процесса в сочетании с лабораторными показателями. 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 антибактериальной терапии детям из групп риска в акушерско-физиологических стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных 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

Согласно приказу Минздрава РФ от 10.07.2015г. №435н, данное исследование одобрено этическим комитетом федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №3/9 от 30 марта 2017г.). Новорожденные дети были включены в исследование после получения письменного информированного согласия законного представителя несовершеннолетнего пациента на клиническое исследование.

Проведено клинико-лабораторное обследование женщин с диагностированным хориоамнионитом и их новорожденных детей. Изучались анамнестические, клинико-лабораторные данные рожениц и их новорожденных детей. Клинико-лабораторное обследование рожениц включало: сбор анамнестических данных, исследование венозной крови (определение уровня С-реактивного белка, числа лейкоцитов), бактериологическое исследование биологического материала отделяемого

влагалища, и внутренней поверхности стенки матки при оперативном родоразрешении женщин основной группы. Клинико-лабораторное обследование новорожденных включало: объективный осмотр, лабораторные (клинический анализ крови, СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, S100B, определение цитомегаловируса (ЦМВ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), бактериологическое исследование клинических материалов (пуповинная кровь, с поверхности кожи заушной складки, отделяемое полости рта, отделяемое трахеобронхиального дерева) и инструментальные методы исследования (нейросонография (НСГ)) в течение всего времени пребывания в родильном доме. Выполнено морфологическое изучение последов. Проведено наблюдение за детьми в течение первого года жизни - изучалось физическое и психомоторное развитие, оценивалась частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ), острых кишечных инфекций (ОКИ) и инфекций мочевыделительной системы (ИМВС), а также необходимость в назначении антибактериальной терапии. Также проанализированы случаи госпитализации детей и длительность грудного вскармливания.

Полученные результаты исследования прошли статистическую обработку, в том числе методов 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 от 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 результатов проведенных исследований

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.

Апробация и внедрение результатов исследования в практику

Апробация диссертационного исследования осуществлялась в формате докладов. Основные положения работы, а также результаты ее отдельных этапов были представлены на Международном конгрессе «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика» (Санкт-Петербург, 2017); на конференции для врачей Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2018); на II Всероссийском конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны»

(Санкт-Петербург, 2018); на X Общероссийском научно-практическом семинаре «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии раннего возраста» (Сочи, 2017); на XI Общероссийском семинаре «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии раннего возраста» (Сочи, 2018); на XII Общероссийской конференции с международным участием «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии раннего возраста» (Сочи, 2019); на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019); на региональной научно-практической школе перинатальной медицины и репродуктивного здоровья «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Северо-западном федеральном округе» и 50-й юбилейной научно-практической конференции акушеров-гинекологов и неонатологов Архангельской области (Архангельск, 2019); на V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019г.); на VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2020); на VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021).

Результаты исследования внедрены в работу акушерско-физиологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом №18». Результаты исследования используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами, на циклах повышения квалификации врачей-неонатологов на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, входящих в перечень, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 2 публикации, включенные в международную реферативную базу данных Scopus. Среди печатных работ – соавтор в справочнике и методическом руководстве, изданные совместно с сотрудниками кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

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 страницах 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.

ГЛАВА 1. ХОРИОАМНИОНИТ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Относительный риск заболеваний новорожденных от матерей с хориоамнионитом

Хориоамнионит, или внутриамниотическая инфекция - это острое антенатальное воспаление хориона и/или амниона плаценты, а также пуповины, с инфицированием околоплодной жидкости, возникающее, в основном, в результате восходящей полимикробной (как правило, бактериальной) инфекции и приводящее к разрыву околоплодных оболочек с возможным развитием синдрома фетального воспалительного ответа, преждевременных родов [19,33,50,150,171].

Традиционно ХА классифицируют на клинический и гистологический. Гистологический ХА диагностируется на основании патоморфологического исследования плаценты, клинический ХА - на основании клинических признаков местного и системного воспаления (T тела женщины $>37,5^{\circ}C$, тахикардия женщины (>100 уд/мин), тахикардия плода (>160 уд/мин), болезненность матки, зловонные околоплодные воды, лейкоцитоз (>15000)) [17].

Все больше рассматривается роль антенатальной инфекции и/или воспаления в патогенезе преждевременных родов, а также последующих осложнений у недоношенных детей.

Современные данные об истинной частоте встречаемости ХА (БАИ) не известны, поэтому в литературе часто используют ссылки, которые взяты из международных научных исследований, многим из которых более десяти лет. Эти работы показывают, что частота ХА (клинического, гистологического и имеющий двойное подтверждение) достигает 25-40% при преждевременных родах с интактными околоплодными оболочками, и 40-75% - с преждевременным разрывом плодного пузыря [50,80,132,171]. При срочных

родах ХА диагностируется в 0,5-13% [50,65,80,162,171]. В целом, ВАИ осложняет от 0,1% до 10% всех беременностей [65,71,80,145,162,171]. Однако учитывая, что в практике акушеров-гинекологов диагноз ХА обычно устанавливается на основании клинических данных, то его частота колеблется в зависимости от диагностических критериев, определенных факторов риска и гестационного возраста (ГВ) [171].

Частота ХА варьируется в зависимости от гестационного возраста на момент родов. При сроке гестации <28 недель процент ВАИ достигает – 34% - 94%; в 29-36 недель – 10,7% - 35%, при срочных родах – 2%-5% [80,102,132]. Таким образом, частота ХА обратно пропорциональна гестационному возрасту. Однако, согласно современным исследованиям риск для ВАИ и инфекции у новорожденных может увеличиваться и после 40 недель беременности [47,102].

Для реализации ВАИ необходимо сочетание факторов риска, таких как продолжительные (затяжные) роды, длительный безводный промежуток, мекониальные околоплодные воды, множественные вагинальные осмотры, эпидуральная анальгезия, злоупотребление алкоголем и курение во время беременности, при иммунокомпрометированных состояниях матери, а также при наличии патогенов генитального тракта, заболеваний, передающиеся половым путем, и бактериальном вагинозе [46,112,171]. Следует отметить, что преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) является основным фактором риска развития клинического хориоамнионита [171]. Необходимо добавить, что количество околоплодных вод взаимосвязаны с риском развития ХА. При нормальном объеме околоплодных вод с индексом амниотической жидкости >8 см частота реализации ХА составляет 4,9%, тогда как при индексе <5 см риск развития ХА возрастает в 2 раза [19]. Известно, что первородящие беременные также находятся в группе риска по развитию ВАИ. Так в ретроспективном когортном исследовании Cohen-Cline H.N. с соавт. (2012) выявили, что у женщин с установленным диагнозом клинический ХА при предшествующих родах, в 3,43 раза чаще диагностировался ХА при

следующих родах, в сравнении с женщинами, которые не имели ХА в анамнезе (95% ДИ; 2,67–4,42; $p=0,001$) [46]. Аналогичное заключение представлено в исследовании Laibl R.L. с соавт. (2006) - при повторной беременности 6% женщинам диагностирован ХА, в сравнении с 2% женщин, которые не имели клинических проявлений ХА во время первой беременности (ОШ 2,93, 95% ДИ 2,40-3,57) [112]. Факторы риска развития ХА суммированы в таблице 1.

Таблица 1 - Факторы риска развития ХА [19,171].

Факторы риска	Относительный риск
Длительный безводный период (в т.ч. преждевременный разрыв плодных оболочек)	5,8
≥12 часов	6,9
>18 часов	3,7
Второй период родов >2 часов	4,0
Общая продолжительность родов >12 часов	2,0-5,0
≥ 3 вагинальных исследований в родах при разрыве плодных оболочек	1,8
Первые роды	1,7-7,2
Колонизация/носительство стрептококка группы В	1,7
Бактериальный вагиноз	7,9
Употребление алкоголя и курение	1,4-2,3
Околоплодные воды, окрашенные меконием	1,7
Наличие E.coli в цервикальном отделяемом	Выявление микробного агента любым методом увеличивает более чем в 2 раза риск развития гистологического ХА
Инфекции передающиеся половым путем (ИППП)	
Инфекции мочевыводящих путей	4,1
Эпидуральная анестезия	

Известно, что недоношенные новорожденные, в отличие от доношенных, имеют повышенный риск развития неонатальной заболеваемости вследствие влияния ВАИ. Согласно литературным данным, у недоношенных новорожденных от матерей с ХА частота патологических состояний выше, чем

у доношенных, которые включают неонатальный сепсис (28% - недоношенные и 6% - доношенные), респираторный дистресс-синдром (РДС) (62% - недоношенные и 35%- доношенные), пневмонию (20% - недоношенные и 3% - доношенные), внутрижелудочковые кровоизлияния 3 и 4 степени (ВЖК) (24% - недоношенные и 8% доношенные), перинатальную смертность (25% - недоношенные и 6% - доношенные), а также асфиксию, ретинопатию недоношенных и задержку внутриутробного развития (ЗВУР) [171].

В исследовании Rodrigo F.G.M. с соавт. (2014) показали, что частота развития кистозной перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и раннего неонатального сепсиса (РНС) в группе недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) от матерей с клиническими проявлениями ХА встречалась в 24,6 (95% ДИ, 1,869-324,277; $p=0,015$) и в 6 раз (95% ДИ, 1,665-22,582; $p=0,006$) раз чаще, соответственно, в сравнении с группой детей, рожденных от здоровых матерей [149].

В другом мультицентровом исследовании авторы продемонстрировали, трехкратное увеличение РНС у новорожденных от матерей с клиническими проявлениями ХА (10,0% и 2,8%; ОШ 3,102; 95% ДИ 2,306–4,173; $p<0,001$), и повышенный риск развития НЭК (11,2% против 7,7%; ОШ 1,300; 95% ДИ 1,021–1,655; $p<0,033$), тогда как развитие позднего неонатального сепсиса (36,6% против 32,5%; ОШ 0,849; 95% ДИ 0,729–0,989; $p<0,035$) и открытого артериального протока (ОАП) (43,2% против 34,9%; ОШ 0,831; 95% ДИ 0,711–0,971; $p<0,02$) имели низкий риск в сравнении с новорожденными, матерям которых не был диагностирован клинический ХА [150].

В исследовании Dammann O. с соавт. (2009) выявили, что риск развития РН детей любой стадии от матерей с клиническим ХА увеличивался в 5 раз (ОШ 5,0, 95% ДИ 1,3-19) [51].

Гистологический ХА – не всегда является признаком инфекции и не всегда неблагоприятно влияет на исходы у новорожденных детей. Согласно Цинзерлингу В.А. и Мельниковой В.Ф. (2002), по данным зарубежных авторов примерно в 20–25% плацент можно выявить признаки инфекционного

процесса, но большинство новорожденных при этом не будут иметь клинические проявления инфекции [23]. Так, Torricelli M. с соавт. (2013) в своем исследовании не выявили корреляционной связи между гистологическим ХА при доношенной беременности и неонатальной заболеваемостью, включая сепсис [172].

Известно, что наличие ХА ассоциируется с высокой частотой заболеваемости у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и ОНМТ при рождении, однако его влияние на детей с ГВ >32 недели и новорожденных, которые родились в срок - недостаточно изучены. Braun D. с коллегами (2016) в своем исследовании показали, что частота РНС у новорожденных с ГВ ≥ 35 недель от матерей с клиническим ХА составляет 0,4% в сравнении с новорожденными матери которых не имели клинических проявлений ХА (0,06%), что в десятки раз ниже, чем было продемонстрировано в ранее опубликованных исследованиях (в 1980-х годах 8-20%) [39].

1.2 Роль микроорганизмов в развитии хориоамнионита и неонатальной патологии (ранний неонатальный сепсис, врожденная пневмония)

Хориоамнионит - полимикробная инфекция, чаще всего вызванная микроорганизмами, локализованными во влагалище женщин, и распространяется на полость матки с поражением околоплодных оболочек, амниотической полости восходящим путем [171]. При проведении бактериологических исследований амниотической жидкости выделение двух и более микроорганизмов составляет более 65% результатов [171]. По литературным данным, наиболее часто встречающимися микроорганизмами, которые идентифицируются у женщин с диагностированным хориоамнионитом при исследовании отделяемого нижних отделов генитального тракта и амниотической жидкости являются *Ureaplasma urealyticum* (10-62%) и *Mycoplasma hominis* (9-19%) [109,120,151,171]. Кроме

того, встречаются и другие возбудители внутриамниотической инфекции, которые включают анаэробы (*Gardnerella vaginalis* – 1%-37%), бактероиды – 30%, факультативные анаэробы (*Streptococcus agalactiae* – стрептококки группы В (СГВ) – 7-19%, а также грамотрицательные бактерии (*E. Coli* – 5-8%) [50,120,151,171,174]. Tudela С.М. с соавт. (2012) показали, что у рожениц, новорожденные дети которых в первые часы жизни имели клинические проявления раннего неонатального сепсиса, ассоциированного со стрептококком группы В, чаще диагностировали хориоамнионит, в сравнении с группой детей у которых отсутствовали проявления инфекционного процесса, ассоциированные со СГВ (62% и 8%, $p<0,001$) [176]. Кроме того, существуют данные о выделении из амниотической жидкости при хориоамнионите вирусов, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida* (5%) [50,174]. Однако их роль в развитии внутриамниотической инфекции продолжает изучаться.

Неонатальные инфекции, вызванные *Streptococcus agalactiae* (группы В), занимают ведущую роль в структуре перинатальных инфекций бактериальной этиологии, несмотря на совершенствование лечебных и профилактических мероприятий. В зависимости от времени манифестации клинического проявления неонатальной СГВ-инфекции различают раннюю (до 7 дня жизни) и позднюю (от 7 до 90 суток жизни, реже до 6 месяцев) формы [21,144]. В 90% случаев ранняя форма СГВ-инфекции проявляется в первые 24 часа жизни, типичным проявлением ее являются неонатальный сепсис и врожденная пневмония [8,144]. Поздняя форма СГВ-инфекции может проявляться в виде менингита, реже сепсиса, остеомиелита, лимфаденита, конъюнктивита, эндокардита или инфекции мягких тканей [8,144]. В акушерской практике стрептококк группы В может приводить к воспалению мочевых и родовых путей у женщин, бактериемии, хориоамниониту, преждевременному излитию околоплодных вод, а также преждевременным родам [8,21].

Streptococcus agalactiae (группы В) представляет собой инкапсулированную грамположительную бактерию, которая колонизирует

урогенитальный и нижние отделы желудочно-кишечного тракта у 7-30% здоровых беременных женщин [8,139]. В большинстве случаев такая колонизация рассматривается как бессимптомное носительство [5]. Колонизация ребенка СГВ происходит в результате восходящего инфицирования от матери, или чаще в интранатальном периоде во время прохождения через естественные родовые пути матери, и составляет 37-75% случаев, при этом колонизация кожи и слизистых оболочек ребенка может протекать без клинической реализации инфекционного процесса [5,144,139] и лишь у 2-5% контаминированных новорожденных развивается клиническая картина инфекции с летальностью до 27% в Африке, 7% в США [8,9,144]. Во всем мире уровень летальности при поздней форме СГВ-инфекции составляет 7% [142]. Чем мощнее колонизация кожи и слизистых ребенка стрептококком группы В, тем выше вероятность развития инфекционного процесса [5].

В исследовании Zhu Y. с соавторами (2019) установлено, что частота ранней неонатальной заболеваемости, ассоциированной со СГВ, в которую были включены ранний неонатальный сепсис, пневмония и менингит, в 29 раз была выше у новорожденных от матерей, мочеполовые пути которых колонизированы СГВ, чем у детей от матерей, не колонизированных этими микроорганизмами. Также авторы показали, что интранатальная антибиотикопрофилактика женщинам, которые являются носителями СГВ, значительно снижает неонатальную заболеваемость. У матерей, детям которых была установлена неонатальная инфекция, ассоциированная со стрептококками группы В, хориоамнионит диагностировался в 2 раза чаще (38,7% и 16,7%) [192].

Основным профилактическим мероприятием неонатальной заболеваемости, ассоциированной со СГВ, является скрининг беременных женщин и назначение антибактериальных препаратов во время родов [139].

В настоящее время в нашей стране не существует стандартов диагностики и профилактики перинатальных инфекций, в т.ч. стрептококковой, отсутствуют скрининги беременных женщин на носительство *Streptococcus*

agalactiae (группы В), а также нет разработанных превентивных мероприятий для предупреждения перинатальной передачи СГВ [5,20]. Тогда как Центр по контролю и профилактике заболеваемости (CDC, США), для предупреждения передачи СГВ от матери ребенку, предлагает проводить антибиотикопрофилактику на сроках беременности 35-37 недель у женщин-носителей *Streptococcus agalactiae* во влагалище и прямой кишке [5]. Так, по данным литературы, в странах, где внедрена система по контролю за инфекциями, вызванными СГВ, неонатальную заболеваемость в ранний неонатальный период удалось снизить более чем на 80% [5,21]. Eberly M.D. с соавторами (2009) по данным наблюдений в течение 15 лет показали, что после введения антибиотикопрофилактики женщинам-носителям СГВ, учитывая рекомендации Центра по контролю и профилактике заболеваемости, ранняя неонатальная заболеваемость, ассоциированная со СГВ, снизилась с 1993 года с 1,95 до 0,24 на 1000 живорождений к 2014 году [60,69].

1.3 Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом

1.3.1 Респираторная патология новорожденных

Влияние инфекции амниотической полости и плодных оболочек на развитие легких плода и дальнейшую респираторную заболеваемость у новорожденных активно изучается. У недоношенных детей патологический процесс начинается не с рождения, а уже в антенатальном периоде. Плод внутриутробно может аспирировать инфицированные околоплодные воды, которые, достигнув дистальных отделов легких и альвеол, приведут к повреждению легочной ткани плода. Необходимо помнить физиологические особенности легких плода - меньшее количество альвеол, утолщение стенок артериол, медленное развитие микрососудов [80,164]. Повышение проницаемости альвеолярных капилляров является патогномоничным

признаком для ранних стадий воспаления, что связано с повреждением легочной ткани, а также с инактивацией сурфактанта и его дисфункцией [164].

В 1996 году Watterberg K.L. с соавторами впервые сообщили о связи гистологического ХА со снижением заболеваемости РДС, и увеличении частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей с весом при рождении <2000г. [182]. Авторы предположили, что воспалительные изменения в плаценте приводят к стимуляции надпочечников, в результате чего повышается секреция кортизола, что приводит к ускоренному созреванию легких [183]. Этот парадокс влияния пренатального воспаления на респираторную заболеваемость был назван «Watterberg эффект» [148]. С тех пор проведено множество исследований по влиянию ХА на респираторную заболеваемость у недоношенных детей и получены противоречивые результаты.

Так, например, Soraisham A.S. с соавт. (2009) в проведенном многоцентровом когортном исследовании показали, что в группе недоношенных новорожденных с ГВ <33 недели (n=3094), родившихся от матерей с клиническим ХА (n=477, 15,4%) частота развития РДС и БЛД была незначительно выше в сравнении с детьми, матерям которых не был диагностирован клинический ХА (РДС 69% и 63%; БЛД 27% и 21% соответственно) [163].

В исследовании Elimian A. с соавт. (2000) обнаружили, что у недоношенных детей, с подтвержденным гистологическим ХА, чаще диагностировался РДС в сравнении с группой без воспалительных признаков в плаценте (50,7% и 39,3%), при этом в исследуемой группе с антенатальным применением стероидов и гистологическими изменениями в плаценте частота РДС была ниже (39,6% и 55,9%) [63]. В работе Mu S.C. с соавт. (2008) показано, что недоношенные дети при воспалительных изменениях в плаценте с ОНМТ в 2 раза чаще развивали РДС (ОШ=2,068; 95% ДИ 0,768-5,573) и в 3 раза чаще БЛД (ОШ=3,018; 95% ДИ 1,235-7,378) [126].

В работе Lahra M.M. с соавт. (2009) показано, что в группах недоношенных детей с ГВ < 30 недель (n=724) с признаками гистологического ХА и признаками гистологического ХА в сочетании с пупочным васкулитом заболеваемость РДС была ниже (18,7% и 20,6% соответственно), в сравнении с группой без воспалительных изменений в плаценте (60,7%) [111].

Ogunyemi D. с соавт. (2003) не обнаружили связь между гистологическими воспалительными изменениями в плаценте и РДС у недоношенных детей с ГВ 24-32 недели. Болезнь гиалиновых мембран с одинаковой частотой встречалась в двух сравниваемых группах (с признаками и без признаков гистологического ХА), и составила 52% и 48% соответственно, тогда как БЛД в 2 раза чаще встречалась в группе, где были выявлены воспалительные изменения в плаценте [135].

В мета-анализе Hartling L. с соавт. (2012) показали связь ХА с развитием БЛД, однако, несмотря на большое количество доказательств этого факта (59 исследований (15295 пациентов)) авторы не рассматривают ВАИ, как фактор риска для развития БЛД [78]. Некоторые исследования показали одинаковые результаты. Гистологический ХА не оказывает влияния на развитие РДС и БЛД у недоношенных детей [55,100].

Существует незначительное количество исследований о влиянии ХА на развитие пневмонии и легочное кровотечение. В одной из работ при сравнении групп недоношенных детей с ГВ < 30 недель было выявлено, что заболеваемость пневмонией и развитие легочного кровотечения встречалось в 11 и 13 раз чаще в группе детей с признаками воспаления в плаценте [54,55].

В своем исследовании Перепелица С.А. с соавт. (2012) показали, что, несмотря на воспалительные изменения в плаценте (гнойный хориоамнионит, периваскулит, флебит пупочной вены, базальный децидуит, субхориальный интервиллузит), положительные результаты посевов из трахеобронхиального дерева, повышенное содержание провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) в амниотической жидкости у недоношенных новорожденных с ГВ 26-35 недель, основным

заболеванием был РДС, при этом развития внутриутробной пневмонии не произошло, что объясняется зрелостью иммунной системы недоношенных детей [16].

Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) могут быть синтезированы из иммунокомпетентных клеток плода, альвеолярных макрофагов, альвеолярных клеток II типа и плацентарных клеток, которые были активированы не только гипероксией, биофизическими факторами (волюмотравма, баротравма), но и микроорганизмами, включая липополисахариды и другие компоненты бактериальной клеточной стенки, которые присутствуют при ХА в значительном количестве [159]. Следует отметить, что ИЛ-6 относится к, так называемым, переменным цитокинам, обладающим, как про-, так и противовоспалительными свойствами [167]. По данным Shimoys K. с соавт. (2000) повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке пуповинной крови ассоциируется со снижением частоты РДС у недоношенных новорожденных с признаками гистологического ХА, в сравнении с новорожденными, не имеющими воспаления в плаценте. Это может быть связано с синтезом сурфактантных белков SP-A и SP-B, которые играют важную роль в развитии зрелости легких, а ИЛ-6, как выявили авторы исследования, стимулирует синтез белка SP-A. Повышенная концентрация белка SP-A, способствующий фагоцитозу бактерий альвеолярными макрофагами является хемотаксическим для этих фагоцитов, по мнению авторов, может иметь решающее значение для созревания легких плода. Это может свидетельствовать о том, что ИЛ-6 в сыворотке пуповинной крови является основным цитокином, действующим для локальной стимуляции легочного синтеза SP-A, способствуя созреванию легких и приводя к снижению частоты возникновения РДС [159].

Имеются и другие исследования, подтверждающие влияние фетального воспаления на ускоренное созревание лёгких [92,99]. Однако, вместе с этим, при длительном внутриамниотическом воздействии эндотоксина было выявлено повышение гранулоцитов и макрофагов в бронхоальвеолярном

секрете, а также значительное повышение содержания ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в лёгочной ткани и усиление апоптоза клеток лёгких. Эти изменения были ассоциированы с нарушением лёгочного васкулогенеза и утолщением стенок альвеол и напоминали патоморфологическую картину при БЛД у новорождённых [22,29].

Arai H. с соавт. (2008) изучая связь гистологических изменений в плаценте с повреждением легких у недоношенных детей с ГВ <28 недель, обнаружили более длительную продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и более высокое содержание макрофагов CD68+ в трахеобронхиальном аспирате в первые 24 часа жизни при диагностированном фуникулите [29].

О возможном положительном или отрицательном влиянии гистологического ХА на заболеваемость легких (РДС, БЛД) у недоношенных детей изучается уже не одно десятилетие. Однако мало работ о возможной связи между антенатальным воспалением и легочной гипертензией у новорожденных. При исследовании 188 новорожденных <32 недель гестации Yum S.K. с соавт. (2018) выявили, что легочная гипертензия в 2,8 раз чаще развивалась у детей из группы с признаками гистологического ХА, чем в группе, где воспалительные изменения в плаценте выявлены не были [191].

1.3.2 Неврологическая патология новорожденных

На современном этапе развития перинатологии существует большое количество исследований, доказывающие связь неврологической патологии с перинатальной инфекцией и воспалением. К наиболее часто встречающимся патологическим изменениям головного мозга у недоношенных детей под влиянием ВАИ относятся: ПВЛ, диффузное повреждение белого вещества головного мозга, ВЖК, развитие церебрального паралича (ЦП).

По мнению Volpe J.J. основным видом повреждения головного мозга под влиянием ВАИ является диффузное повреждение белого вещества. Диффузное

повреждение белого вещества чаще встречается у недоношенных новорожденных, чем у доношенных, а частота встречаемости увеличивается с уменьшением гестационного возраста [180].

На сегодняшний день этиологический фактор в развитии ПВЛ продолжает изучаться. Ранее основными причинами считались недоношенность и недостаточность перфузии [97]. Однако, в последнее время все больше появляется эпидемиологических и экспериментальных исследований, которые предполагают вовлечение перинатальной инфекции и системного фетального воспалительного ответа (СФВО) в патогенез ПВЛ [27,180]. Рудольф Вирхов, который впервые описал ПВЛ у недоношенных детей в 1867 году, также считал инфекции причиной поражения головного мозга [24,180].

Патофизиология ПВЛ является сложным и мультифакторным процессом [27]. Данные свидетельствуют о том, что ведущим звеном патогенеза является влияние гипоксии, ишемии и воспаления на пре-олигодендроциты (клетки-предшественники олигодендроцитов), которые присутствуют в перивентрикулярной области младенцев, родившихся при сроке беременности 23-32 недели [27]. После 32 недель гестации пре-олигодендроциты дифференцируются в зрелые миелин-продуцируемые олигодендроциты, которые более устойчивы к повреждению свободными радикалами [32].

Любой воспалительный или инфекционный процесс в незрелом белом веществе головного мозга приводит к диффузной активации клеток микроглии (макрофагов головного мозга), которые выделяют свободные радикалы, а также к системной активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-18), что приводит к повреждению клеток в развивающемся головном мозге – олигодендроцитов [27,28]. Цитокины ингибируют дифференцировку развивающихся пре-олигодендроцитов, вызывая апоптоз олигодендроглии и дегенерацию миелина [28].

Исследования показывают, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов, в результате инфекции, или СФВО приводит к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для цитотоксичных

белков (ФНО- α , ФНО- β и др.), а также оказывают прямое влияние на развивающийся головной мозг плода [43,83]. ФНО- α повреждает олигодендроциты, или их предшественники в критический период развития головного мозга плода, когда происходит активная миелинизация [43]. С активацией микроглии, процесс миелинизации нарушается через апоптоз развивающихся олигодендроцитов, что приводит к повреждению белого вещества головного мозга путем 2 механизмов [43]. При первом механизме микроглиальная продукция провоспалительных цитокинов не только влияет на незрелые олигодендроциты белого вещества головного мозга плода с нарушением их дифференцировки, но и вторично вызывает гибель нейронов [43]. Кроме того, присутствие критически высоких уровней провоспалительных цитокинов приводит к повышению проницаемости ГЭБ и нарушению мозгового кровотока [43,83]. Второй механизм - активация микроглии генерирует реактивные формы кислорода и азота, которые, в свою очередь, повреждают развивающиеся олигодендроциты. Вместе эти два процесса приводят к повреждению белого вещества и нарушению миелинизации [43].

При изучении связи между СФВО и развитием ПВЛ были получены противоречивые результаты. Так, Yoon В.Н. с соавт. (1997) в своём исследовании выявили связь между повышенным содержанием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β ; ИЛ-6; ФНО- α) в амниотической жидкости и повреждением белого вещества головного мозга у недоношенных детей [188]. Однако, в другом исследовании связи между развитием ПВЛ и повышением уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 в околоплодной жидкости не было получено [94]. В работе Yoon ВН с соавт. (1996) продемонстрировали, что в группе недоношенных детей с ГВ <36 недель и диагностированной ПВЛ, концентрация ИЛ-6 в плазме пуповинной крови была в 6 раз выше, чем в группе детей того же гестационного возраста, но без признаков повреждения головного мозга, тогда как различий между средними показателями ФНО- α , ИЛ-1 β между сравниваемыми группами выявлено не было [190]. По данным

Inomata K. с соавт. (2014) недоношенные дети с ГВ <32 недели, имеющие сочетанное повышение показателей СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови и гистологически выявленный фуникулит, в 8 раз чаще развивали повреждение белого вещества головного мозга [88]. Результаты этих исследований позволяют подтвердить гипотезу роли внутриамниотического воспаления в развитии повреждения белого вещества головного мозга.

Новорожденные, с диагностированной ПВЛ, могут развивать отдаленные неврологические последствия, включающие ЦП, когнитивный, зрительный, поведенческий дефицит, а также дефицит внимания. Однако, могут иметь и относительно доброкачественное клиническое течение [27].

По данным Volpe J.J. около 60000 детей в США рождаются с весом менее 1500г, из ~55000 выживших этих новорожденных - у 5% развивается ЦП, а у 25-50% в дальнейшем наблюдаются когнитивные и поведенческие расстройства [181].

В 1955 году, Eastman N.G. и DeLeon M. впервые выявили связь между интранатальной лихорадкой женщины и развитием ЦП у новорожденного ребенка [59].

Мета-анализ и систематический обзор, опубликованный в 2017г., показали, что гистологический ХА как у недоношенных, так и доношенных новорожденных может быть фактором риска развития ЦП, тогда как связи между клиническим ХА и развитием ЦП у недоношенных детей выявлено не было [158]. Однако, в исследовании Wu Y.W. с соавт. (2003) показали четырехкратное повышение риска развития ЦП у новорожденных с ГВ \geq 36 недель от матерей с клиническими признаками ХА [186]. Neufeld M.D. с коллегами (2005) в своей работе продемонстрировали, что хориоамнионит, инфекция мочевыводящих путей и генитального тракта, а также интранатальная лихорадка женщины ($T>38,1^{\circ}\text{C}$) являются факторами риска для развития ЦП как для недоношенных новорожденных, так и для детей, рожденных в срок. Авторы показали, что при преждевременных родах ЦП развивался в 3,6 раз чаще у новорожденных от матерей с клиническими

признаками ХА и в 4,8 раз чаще - от матерей с инфекцией мочевыводящих путей. Однако, связи в повышении риска ЦП у доношенных и недоношенных новорожденных только при наличии интранатальной лихорадки выявлено не было. Так же авторы показали, что сочетание недоношенности и течения инфекции увеличивает риск развития ЦП в 20 раз [133]. В другой работе Ahlin K. с соавт. (2013) отмечено, что у доношенных новорожденных от матерей с клиническими проявлениями пиелонефрита и клинического ХА в 15 раз чаще развивается ЦП [26].

Влияние внутриамниотического воспаления на развитие ВЖК остается спорным [179]. ВЖК (кровоизлияние в герминальный матрикс) - является одним из наиболее распространенных осложнений недоношенных новорожденных [179]. Для развития ВЖК необходимы не только патогенетические факторы, но и предрасполагающие условия, среди которых: преждевременные роды со сроком гестации <32 недель, вагинальные роды, пери- и постнатальные гипоксические повреждения, тяжелый РДС, гиперкапния, гемодинамические нарушения, метаболические нарушения, а также хориоамнионит матери [31,179].

Опубликованный в 2018 году систематический обзор и мета-анализ исследований, изучающий связь между ХА и ВЖК, показали, что как клинический, так и гистологический ХА связаны с повышенным риском развития ВЖК у новорожденных с ОНМТ при рождении [179]. Так Lu H. с соавт. (2016) и Arayici S. с соавт. (2014) независимо друг от друга выявили, что наличие воспалительных изменений в плаценте увеличивает частоту ВЖК у недоношенных детей с ГВ ≤ 34 нед. в 2 раза, в сравнении с недоношенными того же ГВ, но без гистологических признаков ХА [30,115].

Claudio de Felice и соавт. (2001) изучая связь клинического и гистологического ХА с неблагоприятными неврологическими исходами у новорожденных детей ГВ 24-42 нед. (n=483) выявили, что гистологический хориоамнионит является предиктором повышения перивентрикулярной эхогенности (ОШ 2,4; 95% ДИ, 1,8-3,2), вентрикуломегалии (ОШ 2,7; 95% ДИ,

1,8-4,2), ВЖК ≥ 3 ст. (ОШ 3,5; 95% ДИ, 2,4-5,2) и судорог (ОШ 2,3; 95% ДИ, 1,4-3,7) [52].

Современная модель повреждения головного мозга в результате ХА основана на вовлечении воспалительных процессов в результате высвобождения провоспалительных цитокинов [43]. Однако следует отметить, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов в пуповинной крови, как маркеров фетального воспалительного ответа, не всегда прогнозирует дальнейшее развитие ВЖК [170].

Несмотря на то, что неблагоприятные последствия для развития нервной системы являются общепризнанным результатом хориоамнионита/внутриутробной инфекции, не у всех детей, подвергшихся воздействию инфекционного процесса, развиваются неблагоприятные исходы [83].

1.3.3 Инфекционная патология новорожденных

Несмотря на прогрессивное развитие неонатальной помощи, инфекция новорожденных, в особенности РНС, остается серьезной и жизнеугрожающей клинической проблемой. Летальность при РНС составляет 1,5% у доношенных новорожденных, 40% у недоношенных детей с ОНМТ и достигает 71% в группе детей с ЭНМТ [101,147].

По литературным данным частота РНС при подтвержденном ХА изменяется от 1-4% [61] до 3-20% [70]. Частота подтвержденного РНС положительным бактериологическим посевом крови у новорожденных, которые родились с ГВ ≥ 35 недель гестации от матерей с диагнозом ХА варьируется от 0,47 до 1,24% [35,105]. Тогда как, частота РНС у умеренно или экстремально недоношенных новорожденных в 5-10 раз выше [86]. Риск развития РНС увеличивается в 4 раза, если ХА сочетался с длительным безводным периодом [187]. Широкое интранатальное применение антибактериальной терапии у рожениц с признаками ХА, длительным

безводным периодом (>18 часов) привело к значительному снижению РНС. Сообщалось, что частота неонатального сепсиса у «поздних» недоношенных и доношенных новорожденных, если роженица получала антибактериальную терапию в интранатальном периоде с клиническими симптомами ХА варьируется от 1 до 3%, и 5 - 8% - если антибактериальная терапия не проводилась [39]. По данным CDC (США) частота РНС снизилась с 1,7 случаев на 1000 живорождений (1993) до 0,22 на 1000 живорождений (2016) [41]. Доказано, что вероятность развития сепсиса у новорожденных от матерей с признаками хориоамнионита обратно пропорциональна гестационному возрасту [55,110,146,165].

По данным литературы, ХА является определяющим фактором риска для развития РНС [90,105], однако в некоторых исследованиях показано, что частота РНС остается низкой даже у детей, которые были подвержены влиянию ХА [39,169]. Отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса у новорожденных в первые 12 часов жизни связаны со снижением риска развития РНС на 60-70% [107]. Существуют противоречивые результаты исследований - в одних получены выводы о связи клинического/гистологического ХА с развитием РНС [80,150,163], в других, напротив, - не доказана [49,172].

Значительное число исследований проводится в группе недоношенных новорожденных, поскольку именно эти дети подвержены повышенному риску развития РНС. Так, в ретроспективном исследовании Dempsey E. с соавт. (2005) выявили, что при признаках гистологического ХА развитие сепсиса у недоношенных новорожденных с ГВ <30 недель встречалось в 7 раз чаще в сравнении с детьми того же ГВ, но без признаков воспаления в плаценте (ОШ 6,9; 95% ДИ = 2,2–20, $p = 0,001$) [55]. В другой работе Soraisham A.S. с соавт. (2009) было продемонстрировано пятикратное увеличение риска РНС у новорожденных с ГВ <33 недели от матерей с клиническими признаками ХА, в сравнении с группой детей без клинических симптомов ХА [163]. Подобные результаты были выявлены и в других исследованиях [34,175].

В последние годы все больше появляется работ, целью которых является определить связь между ХА роженицы и развитием РНС у их «поздних» недоношенных и доношенных новорожденных. Однако, клиническая значимость и прогностическая ценность ХА матери для развития РНС у доношенных новорожденных неизвестны [49].

По данным Kiser C. (2014) и Shakib J. (2015) с соавт. риск развития РНС у новорожденных с ГВ ≥ 34 недели, родившихся от матерей с диагнозом ХА очень низкий и составляет от 0,14 до 0,7%, что можно объяснить введением протокола антибиотикопрофилактики матери во время родов при подозрении на инфекционный процесс [105,157]. В другом исследовании, Braun D. с коллегами (2016) выявили, что у новорожденных с ГВ ≥ 35 недель гестации частота РНС от матерей с клиническими признаками ХА составила 0,4%, тогда как без клинических проявлений ХА – 0,06% [39].

Поэтому в современной неонатологии усилия практикующих врачей и ученых должны быть направлены на уточнения достоверных диагностических маркеров раннего неонатального сепсиса. Ранняя диагностика сепсиса у новорожденных из групп риска, в частности наличие хориоамнионита у матери, позволит дифференцированно подходить к выбору тактики ведения таких детей, своевременному назначению антибактериальной терапии, что приведет к снижению рутинного назначения противомикробной терапии «клинически» здоровым детям.

1.3.4 Ретинопатия недоношенных новорожденных

Роль ХА в развитии ретинопатии недоношенных установить достаточно сложно, т.к. новорожденные, которые были подвержены влиянию ХА часто имеют различные исходные факторы.

Ретинопатия недоношенных чаще встречается у новорожденных детей с ЭНМТ и является основной причиной младенческой слепоты во всем мире [51,178].

РН является полифакторным вазопротрофическим заболеванием развивающейся сетчатки глаза, основными факторами риска которого являются низкий вес при рождении, недоношенность, постнатальная кислородотерапия, а также гипоксия, гиперкапния, гипергликемия [113,123,178]. Кроме того, последние экспериментальные и клинические данные подтверждают связь антенатальной и постнатальной инфекции/воспаления с прогрессированием РН [113,123].

Имеются исследования, свидетельствующие о том, что провоспалительные цитокины, оказывая плеiotропное действие, включают активацию иммунных клеток, пролиферацию клеток и апоптоз, который негативно влияет на развивающиеся кровеносные сосуды в сетчатке глаза, делая их уязвимыми для развития РН [123,161].

Также существуют данные о том, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов связано со снижением инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и развитием РН. Так в исследовании Hellgren G. с соавт. (2018) повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови у новорожденных с ГВ<31 недели было связано с низким уровнем IGF-1 и дальнейшим развитием тяжелой РН, тогда как корреляционной связи между уровнем ФНО- α и IGF-1 выявлено не было [79].

В своей работе Silveira R.C. с соавт. (2011) продемонстрировали, что у недоношенных новорожденных в ГВ ≤ 32 недели, весом при рождении ≤ 1500 г. и диагнозом РНС, повышение уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в плазме крови в первые 72 часа жизни, было связано с дальнейшим развитием РН тяжелой степени [160].

Villamor-Martinez E. с соавт. (2018) в систематическом обзоре и мета-анализе, включавшему 50 исследований (38956 новорожденных) выявили положительную связь между гистологическим/клиническим ХА и развитием РН любой стадии (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,11-1,74). Кроме того, было выявлено влияние ХА в сочетании с фуникулитом на повышенный риск развития всех

стадий РН, в сравнении с новорожденными, которые были подвержены влиянию только ХА без фуникулита [178].

В работе Tsiartas P. С с соавт. (2013) при изучении влияния гистологического ХА и фуникулита на исходы у новорожденных с ГВ 24-36 6/7 недель от матерей с ПИОВ было выявлено, что в группе детей, где имелись признаки гистологического ХА - РН встречалась чаще, в сравнении с новорожденными того же ГВ, но без признаков воспалений в плаценте (9% и 4%). Также чаще развивалась РН в группе с признаками фуникулита (23% и 4%) [175]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [135,116,125,141].

По данным Woo S.J. с соавт. (2012) РН развивалась в 4 раза чаще у новорожденных с ГВ \leq 32 недель от матерей с признаками ХА в сравнении с новорожденными того же гестационного возраста, но без ХА. Тогда как связи между гистологическим ХА и развитием РН выявлено не было [184]. В другом исследовании Nasef N. с соавт. (2013) показали, что ни клинический (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,01-2,4, $p<0,20$), ни гистологический ХА (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,1-11,9, $p<0,94$) не являются предикторами для развития РН [132].

1.4 Системный фетальный воспалительный ответ и белок S100, как маркер повреждения ткани головного мозга у новорожденного

1.4.1 Системный фетальный воспалительный ответ

В современной медицине одним из широко обсуждаемых вопросов перинатологии является обоснованность постановки диагноза ВАИ и целесообразность назначения антибактериальной терапии, поскольку не у всех новорожденных она реализуется в клиническое течение инфекционно-воспалительного процесса. В связи с этим большой интерес среди врачей представляет проблема внутриутробного инфицирования с точки зрения системного фетального воспалительного ответа.

Системный фетальный воспалительный ответ представляет собой субклиническое состояние, характеризующееся активацией иммунной системы плода, которая приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 в плазме крови новорожденного, или амниотической жидкости, и сопровождается вовлечением в патологический процесс многих органов [73,124]. Гистологическими признаками фетального воспалительного ответа являются фуникулит и/или васкулит пупочных сосудов, а также повышение концентрации ИЛ-6 в пуповинной крови ≥ 11 пг/мл [124,131,138].

Микробная инвазия амниотической полости и гистологический ХА являются наиболее распространенными патологическими состояниями, определяющими исход преждевременного разрыва плодных оболочек с возможным последующим развитием СФВО. В исследовании Kacerovsky M. с соавт. (2013) воспалительный ответ плода был идентифицирован в 68% случаев с признаками гистологического ХА и подтвержденной микробной инвазией амниотической полости, в 36% случаев только с гистологическим ХА и в 17% случаев только с подтвержденной микробной инвазией [96].

Naque K.N. (2005) предложил диагностировать СФВО при проявлении у новорождённого в первые 72 ч жизни двух или более признаков [77]:

- Тахипноэ (ЧД >60 в минуту) плюс стонущее дыхание/втяжение уступчивых мест грудной клетки, или десатурация;
- Нестабильность температуры тела ($<36^{\circ}\text{C}$ или $>37,9^{\circ}\text{C}$);
- Время капиллярного наполнения >3 секунд;
- Лейкоциты крови ($<4000 \times 10^9/\text{л}$ или $>34000 \times 10^9/\text{л}$);
- С-реактивный белок в крови >10 мг/дл;
- Содержание в крови ИЛ-6, или ИЛ-8 более 70 пг/мл;

В отечественной литературе клинико-лабораторные критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) следующие: (Шабалов Н.П., 2016) [24].

1. Расстройство температурного гомеостаза (T тела $<36,0$ или $T >38,0^{\circ}\text{C}$);

2. Тахипноэ более 60 в минуту;
3. Тахикардия (>160 сокращений в минуту), или брадикардия (<110 сокращений в минуту);
4. Утрата коммуникабельности, синдром угнетения и/или судороги;
5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 0,5мл/кг/час)
6. Лейкопения менее 6000 или лейкоцитоз более 30000/л в 1-ые 24 часа жизни; или лейкоцитоз более 15000, лейкопения менее 5000 на 2-7 сутки жизни
7. Нейтрофилез (более 20000 в первые 24 часа жизни; более 7500 на 2-7 сутки жизни); нейтропения менее 5000 в первые 24 часа жизни, менее 2000 на 2-7 сутки жизни; лимфоцитопения (менее 3000 в первые 24 часа жизни; менее 3000 на 2-7 сутки жизни).
8. Сдвиг влево (палочкоядерные нейтрофилы + более молодые формы) (более 5000 в первые 24 часа жизни, более 750 на 2-7сутки жизни);
9. Тромбоцитопения менее 150000;
10. Анемия (гемоглобин менее 145г/л; эритроциты менее 4500000);
11. Уровень СРБ >10 мг/л;
12. Бактериемия;
13. Гипергликемия более 7,5 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии (глюкоза 5-6мг/кг/мин);
14. Гиперкалиемиия более 6,5 ммоль/л.

Согласно данным Шабалова Н.П., сепсис диагностируется у детей с клиническими признаками ССВО + 4 лабораторными признаками ССВО инфекционного генеза [24].

Микробная инвазия плода может привести к развитию СФВО, который, прогрессируя, приведет к сепсису, септическому шоку, полиорганной дисфункции и, возможно, смерти [74,77]. При СФВО, микроорганизмы, проникая в организм плода из амниотической жидкости, наиболее часто

поражают органы-мишени: гематопозитическую систему, почки, сердце, головной мозг, легкие, кожу [74].

Реакция крови плода на СФВО характеризуется значительными изменениями в гранулоцитарных и эритроцитарных ростках. Romero R. с соавт. (2012) в своем исследовании, целью которого было охарактеризовать гематологический профиль плодов с СФВО выявили, что более 2/3 плодов с СФВО имели нейтрофилию, тогда как нейтропения присутствовала только в 4,8% случаев [156]. Нейтрофилию у плодов можно объяснить тем, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) является основным контролером физиологического баланса продукции нейтрофилов [42]. Содержание Г-КСФ в плазме пуповинной крови плода было повышенным (более 134 пг/мл) у пациентов с СФВО, обусловленным клиническим и/или гистологическим ХА матери. Так, при повышенном содержании Г-КСФ в плазме крови плода, клинический ХА регистрировался с частотой 17,2% против 2,6%; $p=0,02$ и гистологический ХА - 63,6% и 18,8%; $p=0,001$ [42].

Существуют исследования, подтверждающие связь инволюции тимуса плода с СФВО [56,62,173], а также последующим развитием инфекции у недоношенных новорожденных с ГВ 24-36 недель [91]. Инволюцию тимуса при инфекции и воспалении можно объяснить активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, как реакции плода на острую фазу инфекции, что сопровождается уменьшением кортикомедуллярного соотношения, миграцией лимфоцитов в сторону пораженного органа, а также механизмом апоптотических тимоцитов [119].

Одним из клинических проявлений плода при СФВО является фетальный дерматит. Однако, мало что известно о воспалительной реакции кожи плода на микробную инвазию в амниотической полости. В своем исследовании Kim Y.M. с соавт. (2006) изучали эпидермис плодов, которые умерли вследствие незрелости (21-24 недели беременности) в течение 8 часов после рождения ($n=12$). Авторы выявили высокую экспрессию провоспалительных цитокинов

(ИЛ-1 α , ФНО- α), и хемокинов, ИЛ-8 в эпидермисе плодов при гистологическом ХА, в сравнении с группой плодов без признаков гистологического ХА. Это показывает, что кожа плода является первичным физиологическим барьером, способный реагировать на микроорганизмы и защищать от микробной инвазии, а фетальные кератиноциты принимают активное участие в СФВО [103].

Еще одним органом-мишенью при СФВО являются почки. Нарушение почечной функции и снижение почечного кровотока при СФВО может привести к снижению продукции мочи плода с последующим развитием олигогидрамниона [22,114]. Известно, что амниотическая жидкость обладает антимикробными свойствами, которые помогают защитить амниотическую полость от микробной инвазии. Наличие положительного бактериологического посева амниотической жидкости, сочетающийся с гистологическим и клиническим ХА, и маловодием [114], а также повышенное содержание ИЛ-6 в плазме пуповинной крови недоношенных детей, как маркера воспалительного ответа, при преждевременном разрыве плодных оболочек и маловодии [189] доказывает связь фетального воспалительного ответа и нарушения функции почек. Однако в исследовании Kacerovsky M. с соавт. (2014) не выявили корреляции между олигогидрамнионом и воспалительным ответом плода, а также неблагоприятными исходами у недоношенных новорожденных с ГВ 24-36 недель [95].

Сердце плода также считается одним из органов-мишеней при СФВО. У пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек неблагоприятные неонатальные исходы могут быть результатом дисфункции сердца [155]. Müller L. с соавт. (2010) в своем исследовании, при оценке функции миокарда на основании эхокардиографического исследования, показали, что развитие плодов с ГВ <34 недели в условиях СФВО сопровождается сердечной дисфункцией левого желудочка со снижением желудочкового выброса [129].

В современной перинатологии существует множество исследований, доказывающие влияние СФВО на легкие, и головной мозг плода, как органов-

мишеней. Francis F. С соавт. (2019) в результате проведения проспективного аналитического исследования у недоношенных новорожденных с ГВ от 26 до 34 недель выявили, что в группе детей с признаками СФВО в 3,6 раз чаще диагностировали ВЖК и в 3,3 раза чаще была диагностирована БЛД в сравнении с новорожденными того же ГВ, но без подтвержденного СФВО [67]. В другом проспективном исследовании Ozalkaya E. с соавт. (2016) также выявили, что повышение уровня ИЛ-6 в пуповинной крови связано с более высокой заболеваемостью РДС, полиорганной недостаточностью и смертностью недоношенных детей с ГВ 24-36 недель [137]. Подобные результаты были выявлены и в других исследованиях [85,140].

1.4.2 Белок S100

Белок S100 продуцируется глиальной тканью центральной и периферической нервной системы и представляет собой кальций-связывающий белок, состоящий из двух субъединиц (α и β) с различным аминокислотным составом [68,104,117,122]. S100A – описывается, как гетеродимер ($\alpha\beta$), а S100B – гомодимер ($\beta\beta$) [104]. S100A в избытке обнаруживается в нейронах мышц, почках и других органах, а S100B – присутствует в высоких концентрациях в глиальных, в том числе шванновских клетках [104]. Концентрация протеина S100 в мозге в 100 000 раз выше содержания его в других тканях [7]. При этом подавляющая часть белков S100 сосредоточена в астроцитах (до 85-90% от общего содержания в нервной ткани), 10-15% – нейронах, и в меньшей степени – олигодендроцитах [1].

Благодаря высокой концентрации протеина S100 в астроцитах и олигодендроцитах нервной системы было предложено рассматривать его как маркер церебрального повреждения в перинатальном периоде [68]. Большинство исследователей акцентируют свое внимание на роли влияния белка S100 на нервную систему, тогда как его влияние на другие системы организма остаются малоизученными [58]. В одном из исследований авторы

показали, что концентрация белка S100B в сыворотке крови, взятой в первые 24 часа после рождения, отражает острое повреждение клеток головного мозга [130]. Так же авторы выявили, что уровень S100B в крови у здоровых новорожденных, у которых околоплодные воды были окрашены меконием, также был выше, чем у младенцев со светлыми околоплодными водами [130]. Как известно, мекониальные околоплодные воды являются маркером дистресса плода, вследствие чего измерение белка S100B в сыворотке крови сразу после рождения может явиться маркером гипоксического стресса плода [130]. Однако существуют исследования, в которых белок S100B рассматривают и как маркер септического процесса [3]. В своем исследовании Дмитриева И.Б. с соавторами (2013) показали, что повышение уровня белка S100B в сыворотке крови новорожденных детей является маркером повреждения нервной ткани разной этиологии, который связан как с инфекционным процессом, так и с перенесенной гипоксией [3]. В другом исследовании Masaoka N. с соавт. (2016) оценили влияние внутриматочной инфекции на повреждение головного мозга плода путем измерения концентрации белка S100B в артерии пуповины. Авторы выявили, что в группе детей, подверженных влиянию хориоамнионита уровень белка S100B был значительно выше в сравнении с группой детей, не подверженные инфекционному антенатальному фактору ($4,03 \pm 0,66$ и $1,89 \pm 0,56$ мг/л, $p < 0,05$) [117].

Сообщается, что в сыворотке взрослого человека уровень белка S100B составляет $< 0,2$ мг/л. Maschmann J. с соавторами (2000) в своем исследовании измеряли концентрацию белка S100B в сыворотке венозной крови у здоровых доношенных новорожденных в течение 1-ой недели жизни. У всех детей значения исследуемого показателя находились в диапазоне 0,66-3,33 мг/л в течение периода наблюдения. Они предположили, что высокий уровень белка S100B в сыворотке крови у здоровых доношенных новорожденных в сравнении с таковым у взрослых может быть обусловлен высвобождением S100 из центральной нервной системы и попаданием его в кровь, вследствие незрелости

гематоэнцефалического барьера. Однако причина повышенного уровня белка S100B в сыворотке здоровых новорожденных остается не ясной [118].

1.5 Катамнез новорожденных детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом

Существует множество исследований, изучающие связь между ВАИ и неонатальной заболеваемостью, тогда как отдаленные катамнестические данные детей от матерей с диагнозом «хориоамнионит» изучены мало. В современной литературе имеются единичные отдаленные наблюдения за этими детьми. В большинстве работ ХА связывают с перинатальным повреждением головного мозга, респираторной и инфекционной патологией, преимущественно детей, рожденных раньше срока, однако сложно определить является ли эта связь причинной, поскольку некоторые исследования показали, что неонатальная заболеваемость в большей степени связана с недоношенностью, а не с ХА [38,179]. В подтверждение сказанному, Наар V. с соавт. (2016) не выявили связь между клиническим ХА матери и снижением нейрокогнитивного развития их недоношенных детей в возрасте 2 лет, оценивая по шкале Bayley II [76]. В другом исследовании авторы впервые предположили, что гистологический ХА является фактором риска для рецидивирующего экссудативного среднего отита и гипертрофии аденоидов в течение первых трех лет жизни у недоношенных детей с ЭНМТ при рождении [53]. Еще в одном исследовании авторы выявили, что гистологический ХА не влияет на антропометрические данные недоношенных новорожденных с ОНМТ в коррегированном возрасте 2-х лет [127].

1.6 Современный взгляд на антибактериальную терапию новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом

Вопрос наблюдения за новорожденными детьми от матерей с диагностированным клиническим хориоамнионитом имеет особую значимость в области неонатологии. Появляются новые взгляды в тактике ведения новорожденных, основанные на доказательной медицине.

Диагноз хориоамнионит предполагает, что мать и плод подвержены повышенному риску развития инфекционных осложнений, что определяет дальнейшую тактику ведения новорожденных. Наличие хориоамнионита определяет необходимость проведения дополнительного обследования младенцев и решения вопроса о назначении антибактериальной терапии.

Диагноз хориоамнионит в практике акушера-гинеколога является клинической акушерской проблемой, в которой зачастую отсутствует последовательный и единый подход в диагностике, и тактике ведения рожениц и родильниц. Это привело к существенным различиям диагностических и лечебных алгоритмов в различных родовспомогательных учреждениях не только в нашей стране, но и за рубежом. В ежедневной работе врача клиническое предположение часто формируется на основании одного признака, который не свидетельствует об истинной внутриматочной инфекции. Изолированная лихорадка у матери, вызванная как инфекционными, так и неинфекционными причинами, зачастую служит единственным диагностическим критерием хориоамнионита [90]. На сегодняшний день продолжается проведение исследований для улучшения диагностики и лечения хориоамнионита роженицы.

Традиционные диагностические критерии клинического ХА включают лихорадку матери и два или более дополнительных признака: тахикардия матери/плода, напряженность матки и околоплодные воды с неприятным («зловонным») запахом, а также лейкоцитоз в анализе крови матери. Однако

уже давно признана низкая чувствительность и специфичность этих клинических критериев [154].

В современном акушерстве и неонатологии отсутствует единый консенсус для диагностического обследования и лечения рожениц с клиническими проявлениями хориоамнионита и их новорожденных детей. Подход к ведению новорожденных от матерей с диагностированным ХА напрямую зависит от акушерского диагноза.

Если в 2012 году CDC, Американской Академией Педиатрии (AAP) (США) было рекомендовано всем новорожденным детям от матерей с диагнозом хориоамнионит проводить лабораторные исследования (клинический анализ крови, бактериологическое исследование крови) и антибактериальную терапию в течение минимум 48 часов до получения отрицательных результатов исследований [142,177], то уже в 2015 году подход к ведению новорожденных от матерей с хориоамнионитом был пересмотрен в рамках семинара с участием специалистов из области акушерства и неонатологии Национального института здоровья ребенка и человеческого развития (NICHD, США), общества медицины матери и плода (SMFM), Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) и Американской академии педиатрии (AAP), основываясь на данных доказательной медицины [82,146]. Было показано, что для диагностики хориоамнионита необходимы клинические признаки, проведение бактериологического исследования амниотической жидкости, а также патологоанатомическое исследование плаценты. Однако в большинстве случаев в клинической практике диагноз устанавливают во время родов на основании клинических критериев, и часто только единственного признака - интранатальной лихорадки у роженицы, что влечет за собой обследование и назначение антибактериальной терапии женщине, а после рождения и ее новорожденному ребенку. Так, в 2012 году было проведено анкетирование среди акушеров-гинекологов США, по результатам которого выявлено, что 26% врачей диагностируют хориоамнионит только на основании единственного признака - повышение

температуры тела роженицы или при наличии лихорадки и одного дополнительного критерия (61%) [75].

В клинической акушерской практике диагноз хориоамнионита является показанием для назначения антибактериальной терапии женщине [17]. Эксперты семинара пришли к выводу, что присутствие только одного клинического признака – повышение температуры тела роженицы не является критерием диагностики хориоамнионита и в этом случае антибактериальную терапию проводить не нужно [82]. Следует отметить, что диагноз ХА не всегда отражает степень, тяжесть и продолжительность инфекционного или воспалительного процесса, что вызывает трудности в прогнозировании последствий для матери и её новорожденного ребенка.

Для решения проблемы диагностики хориоамнионита во время родов эксперты рекомендуют новую терминологию, которая дифференцирует инфекционную лихорадку в родах инфекционного и неинфекционного генеза. Было предложено заменить термин хориоамнионит на «тройное I (TRIPLE I)» («Intrauterine Inflammation, Infection, or both»). Согласно новому предложению, TRIPLE I диагностируют, когда лихорадка у женщины сочетается с одним или несколькими из следующих признаков [82]:

1. Тахикардия плода (≥ 160 ударов в минуту в течение 10 минут или дольше);
2. Уровень лейкоцитов крови у женщины ≥ 15000 в мкл;
3. «Зловонные» выделения из половых путей;
4. Выявление микроорганизмов при бактериологическом исследовании околоплодных вод.

Таблица 2 - Классификация изолированной лихорадки и TRIPLE I (Higgins R.D., 2016) [82]

Терминология	Признаки и комментарии
1	2
Изолированная лихорадка матери	Температура тела женщины 39°C и более. В случае выявления температурного промежутка $38\text{--}39^{\circ}\text{C}$ необходимо повторить измерение через 30 мин: выявленное минимальное значение 38°C свидетельствует в пользу подтвержденной лихорадки.

Продолжение таблицы 2

1	2
Предполагаемый TRIPLE I	Лихорадка без явной причины в сочетании со следующими признаками: – тахикардия плода ≥ 160 в мин; – лейкоцитоз матери ≥ 15000 в 1 мкл; – зловонные выделения из половых путей.
Подтверждённый TRIPLE I	Всё вышеперечисленное, дополненное: – положительным результатом бактериологического исследования околоплодных вод; – гистологическим подтверждением инфекции.

Новое определение позволяет различать предполагаемый и подтвержденный TRIPLE I на основании результатов клинического, лабораторного и патологоанатомического исследований, а также представляет стандартизированные критерии оценки температуры тела для диагностики интранатальной лихорадки у роженицы [47]. Очевидно, что гистопатологические доказательства применяются ретроспективно.

В случае единственного признака – интранатальное повышение температуры тела роженицы, при отсутствии дополнительных критериев, лихорадку классифицируют, как «изолированная лихорадка матери». Изолированная лихорадка матери определяется как повышение температуры тела $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ при однократном измерении или как повышение температуры тела $38-39^{\circ}\text{C}$, сохраняющееся при повторном измерении через 30 минут [47,82].

Предполагаемый TRIPLE I определяется, как лихорадка без явной причины плюс наличие следующих признаков: тахикардия плода ≥ 160 в минуту, лейкоцитоз крови роженицы ≥ 15000 , зловонные выделения из половых путей [82].

Подтвержденный TRIPLE I определяется как предполагаемый TRIPLE I в сочетании с выделенными одним/несколькими микроорганизмами при бактериологическом исследовании околоплодных вод (ОПВ) и гистологическим подтверждением инфекции [82].

В некоторых исследованиях авторы пытались определить пренатальный чувствительный маркер инфекции для прогнозирования хориоамнионита у

матери и РНС, используя, наиболее изученный острофазный маркер - С-реактивный белок. Однако в диагностическом применении СРБ крови женщины были получены противоречивые результаты. По мнению J.L. Van der Heyden с соавт. (2010) значение СРБ в сыворотке крови женщины со сроком беременности 26-41 недель имеет низкую прогностическую значимость для неонатальной инфекции [81]. Тогда как в другом исследовании Т.Роповски с соавт. (2011) выявили, что у женщин с ПИОВ и ГВ ≥ 34 уровень СРБ в сыворотке крови был ассоциирован с прогнозированием ранней неонатальной инфекции с чувствительностью $>90\%$ [143].

Кроме антенатальных маркеров необходимы и интранатальные, которые будут определять риск развития неонатального сепсиса. Важно то, что интерпретация результатов некоторых биомаркеров, таких как С-реактивный белок и ИЛ-6, вызывает определенные сложности, поскольку эти показатели подвержены постнатальным физиологическим изменениям, которые снижают их специфичность [44].

Одним из дискуссионных вопросов в неонатологии является назначение антибактериальной терапии новорожденным без клинических проявлений инфекции, родившимся от матерей с ХА, получивших АБТ в родах [82]

С одной стороны, интранатальное назначение антибактериальной терапии роженице при предполагаемой внутриматочной инфекции способствует снижению частоты неонатальной бактериемии, пневмонии и сепсиса [72]. С другой стороны, частота назначения антибактериальной терапии новорожденным, примерно в 200 раз выше, чем частота встречаемости РНС [108].

В связи с этим в 2015 году также был пересмотрен подход к назначению антибактериальной терапии детям от матерей с диагнозом хориоамнионит, за основу было положены динамические наблюдения за клинически здоровыми доношенными и «поздними» недоношенными [82,145,146]. Проведенные исследования в последние годы эти рекомендации подтверждают. Так, А. Berardi с соавт. (2016) в проведенном ретроспективном исследовании, в которое

были включены новорожденные с ГВ ≥ 34 недель ($n=2092$) независимо от наличия факторов риска, предположили, что стратегия последовательных физических осмотров (в возрасте 3,6,12,18,36,48 часов), может снизить количество лабораторных тестов и эмпирического назначения антибактериальной терапии. Однако для подтверждения этой стратегии необходимы более масштабные исследования [37]. Canntoni L. с соавт. (2013) в своей работе не выявили клинических отличий при динамическом наблюдении за детьми с помощью физического осмотра, в сравнении с младенцами, которым проводились лабораторные исследования [40]. Подобные исследования, основанные на предпочтительном клиническом мониторинге за «поздними» недоношенными и доношенными новорожденными без клинических проявлений инфекционного процесса от матерей с диагнозом хориоамнионит показывают снижение частоты назначения антибактериальной терапии [90,93].

В случаях повышения температуры тела у матери (например, после эпидуральной анальгезии) при сроке гестации ≥ 34 недели современные данные свидетельствуют о том, что назначение противомикробных препаратов новорожденным без клинических проявлений инфекции, независимо от антенатального/интранатального введения антибиотиков матери, не целесообразно [82]. За недоношенными новорожденными с ГВ ≤ 34 недели, у матерей которых была повышена температура тела в родах, рекомендуется динамическое наблюдение, если лабораторные и клинические данные не свидетельствуют о наличии сепсиса. Однако эта рекомендация не основана на фактических данных и требует дальнейшего обсуждения и проведения исследований [82].

При предполагаемом TRIPLE I, к назначению антибактериальной терапии новорожденным необходимо подходить индивидуально. Новорожденным с ГВ ≤ 34 недели, родившимся от матерей с факторами риска развития РНС (включая предполагаемый TRIPLE I) должны начинать получать противомикробные препараты сразу после получения результатов

микробиологического исследования крови [82,128]. Следует отметить, что, чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения, тем больше новорожденных детей будут иметь клиническую симптоматику сепсиса и не будут относиться к группе клинически здоровых [82].

В зарубежных и отечественных рекомендациях достоверных данных по продолжительности антибактериальной терапии новорожденным детям нет. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) (Великобритания) противомикробную терапию для доношенных новорожденных предложено проводить в течение 36 часов до получения отрицательных бактериологических результатов исследования крови [89]. Однако в отношении достоверности бактериологического исследования крови новорожденных от матерей, которые получили антибактериальную терапию в интранатальном периоде у практикующих специалистов и научных исследователей остаются сомнения. Для решения вопроса о необходимости проведения антибактериальной терапии и о ее продолжительности новорожденным без клинических проявлений инфекционного процесса при отрицательных бактериологических исследованиях крови необходимы дополнительные исследования. А выявление достоверных биомаркеров и определение модели прогнозирования развития раннего неонатального сепсиса смогут обеспечить принятие правильного решения клиницистами в проведении терапевтических мероприятий у матерей с клиническими проявлениями ХА и у их новорожденных детей.

1.7 Проблема антибиотикорезистентности

Ежегодно число преждевременных родов увеличивается, и все большее количество детей, находящихся в критическом состоянии, получают лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), где проводят инвазивные методы диагностики и лечения. Известно, что

частота госпитальной инфекции прямо пропорциональна длительности пребывания ребенка в стационаре и обратно пропорциональна гестационному возрасту [14].

Назначение антибактериальной терапии новорожденному без клинических проявлений инфекций, а также при отрицательных результатах бактериологических исследований крови может неблагоприятно сказаться на ребенке. Существуют исследования, доказывающие связь антибиотиков широкого спектра действия с повышенным риском инвазивного кандидоза и смерти новорожденных детей с ЭНМТ [45,48], и связь пролонгированной антибактериальной терапии с повышенным риском НЭК, БЛД, смертности и развития позднего неонатального сепсиса у детей с ГВ ≤ 32 недель [66,106].

Антибактериальная терапия назначается женщинам во время беременности и/или родов не только при наличии клинических проявлений инфекции (хориоамнионит), ИППП, пиелонефрите, но и при бессимптомной бактериурии, колонизации стрептококками группы В, длительном безводном периоде. Это, в свою очередь, может привести к развитию антибиотикорезистентности микроорганизмов, что негативно сказывается на лечении инфекционных заболеваний как матери, так и ее ребенка. Примерно 20-30% женщин, колонизированных стрептококками группы В, получают антибактериальные препараты во время родов через естественные родовые пути с целью интранатальной профилактики новорожденных [168]. Антибиотики, вводимые женщинам во время беременности, могут нарушить формирующуюся микробную колонизацию кишечника плода с развитием отдаленных последствий. Т. Tariainen с соавт. (2019) в проспективном контролируемом когортном исследовании доношенных детей доказали, что антибактериальная терапия матери во время родов и постнатальное назначение антибиотиков новорожденным приводит к заметному изменению колонизации кишечника ребенка, а также отдаленному нарушению микробиома кишечника с возможным риском формирования резистентных штаммов микроорганизмов ввиду ограниченного числа видов бактерий [168].

A.J. Wright с соавторами (2012) в своем исследовании показали, что антибиотикорезистентность микроорганизмов в 4,6 раз чаще выявлялась у новорожденных с РНС, чьи матери получали антибактериальную терапию во время беременности в сравнении с группой детей, инфекции которых были вызваны бактериями, чувствительными к антибиотикам (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,1-19; $p=0,05$). При этом риск резистентности микроорганизмов увеличивался с продолжительностью и количеством курсов антибактериальной терапии во время беременности [185]. С. Didier с соавт. (2011) подтвердили, что использование антибиотиков во время беременности повышает риск развития позднего неонатального сепсиса, вызванного устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [57].

Назначение антибактериальной терапии детям в раннем неонатальном периоде должно основываться на общепринятых клинических рекомендациях. Клиницисты должны быть осведомлены о последствиях воздействия антимикробных препаратов на плод в перинатальном периоде.

Разработка и внедрение в клиническую практику современных методов диагностики перинатальных инфекций, использование быстрых молекулярных тестов определения факторов антибиотикорезистентности выявленных микроорганизмов позволят своевременно принимать решение о назначении антибактериальных препаратов с превентивной или лечебной целью.

Приведенные данные мировой литературы о влиянии развившегося хориоамнионита у матери, как клинического, так и гистологического, на заболеваемость глубоко недоношенных детей и недостаточно изученное влияние на новорожденных, родившихся при сроке беременности ≥ 34 недель, а также отсутствие катamnестических данных и единого подхода к ведению новорожденных любого срока гестации вызывает большой интерес к проблеме создания практических рекомендаций, направленных на предупреждение трех проблем перинатологии и неонатологии: предупреждение развития хориоамнионита у женщины, предупреждение развития инфекционного

процесса у новорожденного и дифференцированный подход к назначению антибактериальной терапии.

Учитывая сложившуюся проблему ВАИ и ее роль в формировании патологии плода и новорожденного ребенка, дальнейшее исследование влияния хориоамнионита на развитие плода и новорожденного ребенка является актуальной задачей в плане выбора тактики ведения новорожденных, необходимости назначения антибактериальной терапии, а также выявление отдаленных последствий у детей грудного и более старшего возраста.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Клиническая часть диссертационной работы проводилась в период с 2018 по 2020 гг. на базе родильного отделения, акушерско-физиологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), амбулаторно-консультативного центра СПбГБУЗ «Родильный дом №18» (в настоящее время СПбГБУЗ «Городской перинатальный центр №1») (главный врач к.м.н. Гриненко Г.В.). Лабораторные методы исследования проводились на базе лаборатории АО «Северо-западный центр доказательной медицины» (начальник отдела клинической лабораторной диагностики Гринжола Е.Н.). Патологоанатомическое исследование плацент проводилось на базе перинатального отделения №4 СПбГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро» (заведующий, к.м.н. Антонов П.В.).

Тип исследования: продольное проспективное когортное и имело сравнительный характер.

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

Критериями исключения из исследования явились:

- Недоношенные новорожденные (гестационный возраст 22-36 6/7 недель);
- Новорожденные с синдромом аспирации мекония;
- Новорожденные с множественными пороками развития, хромосомными патологиями;
- Температура тела роженицы $<37,8^{\circ}\text{C}$.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

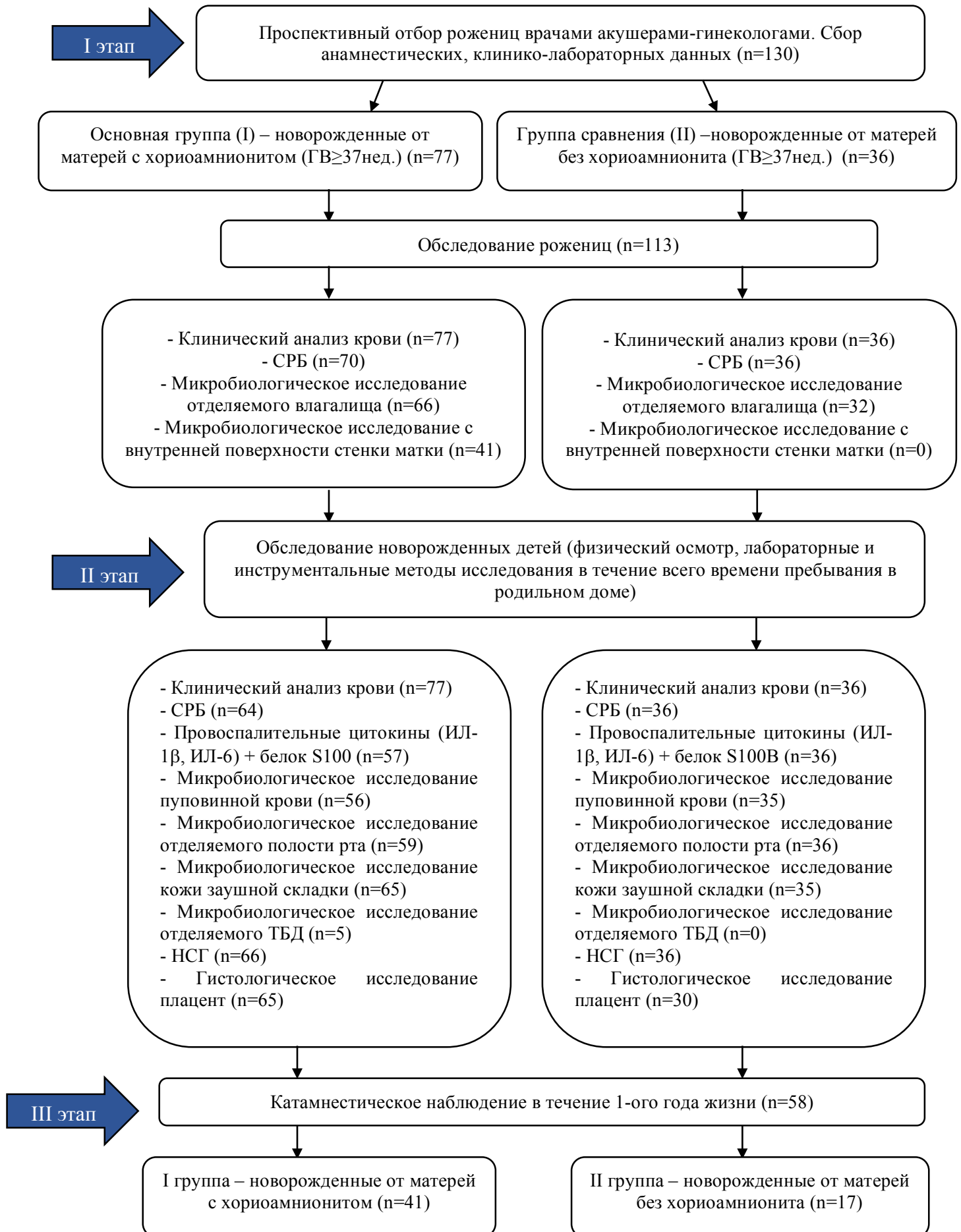


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таким образом,

- основную группу (I) составили 77 доношенных новорожденных детей (гестационный возраст 37 недель и более), у матерей которых был диагностирован клинический хориоамнионит с назначением АБГ.
- 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.

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

Дети основной группы наблюдались и проходили лечение в акушерско-физиологических отделениях, отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей СПбГБУЗ «Родильный дом №18». Дети группы сравнения наблюдались в акушерско-физиологических отделениях СПбГБУЗ «Родильный дом №18».

Исследование проведено в три этапа (рисунок 1). На первом этапе проспективно проводился отбор рожениц врачами акушерами-гинекологами с диагностированным хориоамнионитом и без него. Критериями для установления диагноза хориоамнионита 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;
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 ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$).

Так же на первом этапе проводился сбор анамнестических, клинико-лабораторных данных рожениц с и без диагностированного хориоамнионита. Сбор данных осуществлялся в результате беседы с женщинами, анализа медицинской документации.

На втором этапе проводилось обследование новорожденных детей, которое включало в себя: объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования (нейросонография) в течение всего времени пребывания в родильном доме.

Третий этап (катамнестический) осуществлялся на базе амбулаторно-консультативного отделения СПбГБУЗ «Родильный дом №18».

2.2 Исследуемые клинические материалы

Исследование проводилось после получения письменного информированного согласия роженицы в родовом отделении.

Клиническими материалами для исследования, полученными у женщин, явились: венозная кровь, отделяемое влагалища, внутренняя поверхность стенки матки при оперативном родоразрешении у женщин с клиническими признаками хориоамнионита. В группе сравнения бактериологическое исследование биологического материала со стенки матки не проводилось в связи с физиологическим характером течения родов.

Клиническими материалами для исследования, полученными при обследовании новорожденных, явились: капиллярная кровь, венозная кровь, пуповинная кровь, поверхность кожи заушной складки, отделяемое полости рта, отделяемое трахеобронхиального дерева.

Получение клинического материала у женщин

Венозную кровь у женщин получали в асептических условиях путем венепункции периферических подкожных вен верхних конечностей с

помощью вакуумной системы на высоте температуры тела в I группе и в первом периоде родов во II группе в вакуумные пробирки с ЭДТА-КЗ (для клинического анализа крови), с активатором свертывания и разделительным гелем (для определения СРБ в сыворотке крови).

Отделяемое влагалища получали в асептических условиях с заднего свода влагалища, материал с внутренней поверхности стенки матки (при оперативном родоразрешении рожениц основной группы) получали с использованием дакроновых тампонов. Полученный клинический материал помещали в стерильную полипропиленовую пробирку с транспортной средой Эймса.

Получение клинического материала у новорожденных

Образцы пуповинной крови собирали на исследование до рождения последа (*in utero*), после пересечения пуповины. Кровь набирали в стерильный шприц (10,0мл) путем пунктирования иглой пуповинного канатика. Кровь помещали в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (для определения ИЛ-1 β , ИЛ-6, S100B), в флакон для проведения микробиологического исследования и в микропробирку с ЭДТА-КЗ для определения ЦМВ методом ПЦР.

Венозную кровь у новорожденных для определения уровня концентрации С-реактивного белка получали путем венепункции периферических подкожных вен верхних конечностей на 3 сутки жизни с помощью стерильной иглы. При повышенном уровне СРБ (>10мг/л) контрольное исследование проводили на 4-5 сутки жизни.

Взятие капиллярной крови у новорожденного проводили в первые 24 часа жизни после пункции медиальной или латеральной поверхности пяточной области с помощью ланцета. Кровь помещали непосредственно в микропробирку с ЭДТА-КЗ. В случае лейкоцитоза ($Le > 34000$), нейтрофилеза (>61%), сдвига лейкоцитарной формулы влево в первые сутки жизни, проводили контрольные исследования на 2-5 сутки жизни.

Взятие проб у новорожденных для микробиологического исследования с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта проводили сразу после рождения ребенка с использованием дакроновых тампонов. Полученный клинический материал помещали в стерильную полипропиленовую пробирку с транспортной средой Эймса.

Получение проб трахео-бронхиального отделяемого у новорожденных, проводили всем детям, которые требовали респираторной терапии с помощью ИВЛ. Отделяемое трахеобронхиального дерева собирали одноразовым катетером для аспирации дыхательных путей Trachea Set в прозрачный контейнер в первый час жизни до назначения антибактериальной терапии.

Транспортировку полученного клинического материала в лабораторию АО «Северо-западный центр доказательной медицины» осуществляли при комнатной температуре в течение 2 часов.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-анамнестические методы исследования

Роженицы и их новорожденные дети прошли детальное обследование, включающее клинические, инструментальные, а также комплекс лабораторных методов исследования.

Клиническая часть включала сбор анамнестических данных женщин с и без клинических признаков хориоамнионита: социальные факторы (наличие вредных привычек, образованность женщины, семейное положение), характер течения настоящей беременности. Уточнялось наличие экстрагенитальной патологии на фоне которой протекала настоящая беременность (наличие анемии, ожирения, хр. пиелонефрита, хронических очагов инфекции (хр. тонзиллит, необходимость в проведении санации полости рта), наличию перенесенных острых вирусных инфекций во время беременности, гинекологической патологии (миома матки, эктопия шейки матки). Особое

внимание уделяли акушерскому анамнезу (паритет предыдущих беременностей и родов, наличие в анамнезе медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей, внематочных беременностей, анэмбрионий, преждевременных родов), и особенностям течения данной беременности - урогенитальной патологии (инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, трихомониаз), бактериурия, заболевания влагалища (вагиноз/вагинит, в т.ч. ассоциированные с *Ureaplasma urealyticum*), патологии течения настоящей беременности: угрозы прерывания беременности и преждевременных родов, маловодие, многоводие, преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД). Изучались факторы риска и клинические признаки хориоамнионита. Изучение анамнеза также включало течение пре- и перинатального периода, с помощью использования шкал оптимальности течения беременности и родов (по Kainer F. с соавт. 1997) [15], преимуществом которых является бальная оценка значимости симптомов.

Так же в клиническую часть были включены оценка состояния ребенка по шкале Апгар, первичный осмотр новорожденного в родильном зале с оценкой физического развития с помощью шкал INTERGROWTH-21th (Приложения А, Б). Далее объективный осмотр детей проводился ежедневно до выписки домой, или перевода в стационары детских больниц г. Санкт-Петербург. Осмотр проводили в палатах совместного пребывания акушерско-физиологических отделений, отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей СПбГБУЗ «Родильный дом №18».

Показаниями для перевода детей в ОРИТН из родильного зала явились клинические проявления дыхательной недостаточности (ДН), нарушения церебрального статуса новорожденного, проявляющийся в виде церебральной возбудимости, асфиксия умеренной и тяжелой степени при рождении. Показанием для перевода детей в детские городские больницы явилась диагностированная врожденная пневмония.

Оценка 4-7 баллов через 1 минуту после рождения свидетельствовала об умеренной асфиксии при рождении, 1-3 балла через 1 минуту после рождения – о тяжелой асфиксии. При оценке по шкале Апгар на 1-ой минуте 7 баллов с последующим увеличением числа баллов (≥ 8 - диагноз умеренной асфиксии при рождении не выставлялся, поскольку оценка 7 баллов по шкале Апгар к концу 1-ой минуты не является клинически и/или прогностически значимой [13]. Диагноз «средняя и умеренная асфиксия при рождении» выставлялся при оценке по шкале Апгар 4-7 баллов в конце 1 и 5 минут жизни.

У обследованных новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода признаки дыхательной недостаточности оценивались с помощью шкалы Даунс для доношенных новорожденных.

Включенные в исследование дети были выписаны домой, или, по показаниям, переведены в детские городские больницы. Выписанные домой дети продолжали находиться под наблюдением в течение первого года жизни на базе амбулаторно-консультативного отделения СПбГБУЗ «Родильный дом №18». Катамнестическое наблюдение проводилось на основании осмотра детей педиатром и неврологом, а также на основании результатов проведения нейросонографии в 1, 6 и 12 месяцев жизни, и анализа медицинской документации. Нейросонография проводилась врачом ультразвуковой диагностики.

Показатели физического развития на первом году жизни оценивались с помощью графиков масса тела по длине тела (z-score) (Приложения В, Г), разработанных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Рост детей измерялся с помощью ростомера детского медицинского для детей до 1,5 лет РДМ-01. Измерение проводилось в лежащем положении с помощью мерной доски, расположенной на ровной твердой поверхности. Вес ребенка определялся с помощью электронных весов для новорожденных «Саша». Взвешивание ребенка проводилось в раздетом состоянии. Оценка психомоторного развития детей на первом году жизни проводилась с помощью шкал Журбы Л.Т. и Мастюковой Е.М. (1981) [4].

При анализе медицинской документации, беседе с родителями во время проведения осмотра на 1-ом году жизни детей оценивали частоту острых респираторных заболеваний, острых кишечных инфекций и инфекций мочевыделительной системы, а также необходимость в назначении антибактериальной терапии. Проанализированы случаи госпитализации детей и длительность грудного вскармливания.

Согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [12] грудное вскармливание определено как грудное вскармливание без докармливания другой едой или допаивания, в том числе и водой. Смешанное вскармливание считалось кормление ребенка грудным молоком (в том числе материнским сцеженным) в любом сочетании с адаптированной молочной смесью. Искусственное вскармливание определялось кормление ребенка только детскими молочными смесями.

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Всем новорожденным, включенным в исследование, с целью изучения характера поражения головного мозга в первые 72 часа жизни проводили нейросонографию по стандартной методике с использованием аппарата SIEMENS ACUSON S2000, датчиками микроконвекс (8V3) и линейный (9L4). Повышение перивентрикулярной эхогенности считалось при визуализации усиленной интенсивности ореола эхогенности вокруг боковых желудочков мозга, по интенсивности ниже, чем эхогенность сосудистого сплетения.

2.3.3 Лабораторные методы исследования

В качестве лабораторных методов были использованы клинический анализ крови, определение С-реактивного белка, выявление провоспалительных цитокинов и белка S100B, а также бактериологическое исследование,

молекулярно-биологическое исследование (ПЦР в реальном времени) и гистологическое исследование плацент.

Клинический анализ крови проводили общепринятыми методами. Подсчет количества форменных элементов крови выполняли на анализаторе MEK 7222K Celltac E, 5-Diff (Nihon Kohden, Япония) гемоглобинцианидным методом, а также методом кондуктометрии и проточной цитометрии.

Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке венозной крови новорожденных и рожениц выполняли на анализаторе Olympus 680, Beckman-Coulter иммунотурбодиметрическим методом Highly Sensitive Application, США. Метод основан на взаимодействии СРБ в исследуемых сыворотках крови с моноспецифическими антителами, присутствующими в избыточном количестве в реакционной смеси с образованием преципитата, усиленного поэтиленгликолем. Для определения концентрации СРБ использовались реагенты CRP-Latex, Beckman Coulter, США.

Определение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и уровня белка S100В в сыворотке пуповинной крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием спектрофотометра Вектор-Бест, Новосибирск для ИЛ-1 β , ИЛ-6; электрохемилюминесцентного иммуноанализа с использованием реагента Elecsys S100 на анализаторе Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария для белка S100. ИФА выполнялся согласно протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

Для определения ДНК цитомегаловируса использовали цельную пуповинную кровь с ЭДТА-КЗ и проводили ПЦР в режиме реального времени (Real time) на анализаторе Real-time CFX96-Bio-Rad Laboratoris с использованием реагента АмплиСенс CMV-FL, ИнтерЛабсервис, Москва, Россия, согласно инструкции производителя.

Бактериологическое исследование пуповинной крови проводили с использованием анализатора Bactec, США.

Бактериологическое исследование клинических материалов, полученных у новорожденных (с поверхности кожи заушной складки, отделяемое полости

рта, а также отделяемое трахеобронхиального дерева) и у женщин (отделяемое влагалища, внутренняя поверхность стенки матки) проводили с помощью культивирования на питательных средах. Для бактериологического исследования клинический материал наносили на поверхность кровяного агара с 5% дефибринированной бараньей или лошадиной крови (ООО «БиоВитрум», Россия). Чашки Петри с клиническим материалом культивировали при температуре 36⁰С в CO₂-инкубаторе (MCO-20AIC, Sanyo, Япония) в течение 24-48 часов. На основе эмпирических исследований была проведена полуколичественная оценка роста микроорганизмов на поверхности агара. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов, осуществляли методом масс-спектрометрического анализа с использованием времяпролетного масс-спектрометра MALDI-ToF MS AutoFlex III (Bruker Daltonics, Германия) с программным обеспечением Maldi BioTyper, Германия.

Морфологическое изучение последов проводили в течение 24 часов после родов. Последы доставлялись при температуре окружающей среды в полиэтиленовых пакетах в отделение перинатальной патологии №4 СПбГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро». Каждый послед был подвергнут макроскопическому исследованию. Из краевой, парацентральной и центральной зон плаценты, а также плодных оболочек и пуповины вырезали 12 кусочков размерами 0,5*0,5*1,0см. Исследуемый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (pH=7,2) в течение 2 часов. Гистологическое исследование проводили согласно принятому протоколу.

Патологоанатомическому исследованию были подвергнуты 95 плацент (84%). Воспалительные изменения экстраплацентарных оболочек, базальной пластинки и гладкого хориона, а также поражение пупочного канатика диагностировали при наличии лейкоцитарной инфильтрации.

Для интерпретации лабораторных критериев использовали следующие показатели:

- лейкоцитоз (количество лейкоцитов у детей первых 24 часов жизни более $34 \cdot 10^9/\text{л}$) или лейкопения (количество лейкоцитов в 1 мкл крови менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$);
- лейкоцитоз (количество лейкоцитов у детей 2-7 суток жизни более $15 \cdot 10^9/\text{л}$);
- нейтрофилез (количество нейтрофилов в 1 мкл капиллярной крови у детей первых 24 часов жизни – более 61%), или нейтропения – менее 5000;
- нейтрофильный индекс (отношение незрелых форм нейтрофилов к общему количеству) более 0,2;
- тромбоцитопения - количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- гипербилирубинемия - уровень билирубина венозной крови >256 мкмоль/л;
- С-реактивный белок более 10 нг/мл на 3 сутки жизни;
- ИЛ-1 β венозной крови референтные пределы 0-50 пг/мл;
- ИЛ-6 венозной крови референтные пределы 0- 50 пг/мл;
- Гипогликемия – уровень глюкозы в капиллярной крови новорожденного ребенка ниже 2,6 ммоль/л.

Антибактериальная терапия проводилась доношенным новорожденным детям с диагнозом врожденная пневмония, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Врожденная пневмония» [9], а также детям, имеющим хотя бы один клинический признак в сочетании с ≥ 1 лабораторными признаками ССВО в первые 72 часа жизни (Н.П.Шабалов, 2016) [24]. Критериями отмены антибактериальной терапии послужили: улучшение клинического состояния и нормализация/улучшение лабораторных показателей к 3-5 суткам жизни. Показанием для перевода детей в стационар детских городских больниц был верифицированный диагноз врожденная пневмония.

Стартовым препаратом антибактериальной терапии на этапе родильного дома был полусинтетический пенициллин + ингибитор бета-лактамаз широкого спектра действия - сультасин.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов программ IBM SPSS Statistic v.25, а также программного обеспечения MS Office Excel 2010. Для демонстрации итоговых данных использовали методы описательной статистики. Количественные показатели (возраст, оценка по шкале Апгар, оценка по шкале оптимальности беременности и родов, вес и рост ребенка, а также длительность безводного промежутка, лабораторные показатели, и др.), определяли средние значения (M); стандартные отклонения (SD); максимум и минимум. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным $p < 0,05$.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой влиянию хориоамнионита матери, к вероятности наступления события в группе сравнения. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ течения раннего неонатального периода обследованных новорожденных

3.1.1 Клинико-анамнестические данные обследованных женщин

В числе обследованных новорожденных было 113 доношенных детей (гестационный возраст 37 недель и более). В I группу были включены доношенные новорожденные от матерей с клиническим хориоамнионитом (n=77), во II группу – доношенные дети, матери которых не имели клинический хориоамнионит (n=36). Распределение детей по группам в зависимости от массы и длины тела, пола, оценке по шкале Апгар и метода родоразрешения представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика обследованных новорожденных

	I группа (n=77)		II группа (n=36)		Всего
	Абс. число (n)	%	Абс. Число (n)	%	n=113
Мальчики	37	48	22	61	59 (52,2%)
Девочки	40	52	14	39	54 (47,8%)
Оперативное родоразрешение	51	66,3	5	14	56 (49,6%)
Роды через естественные родовые пути	26	33,7	31	86	57 (50,4%)
Срок гестации, нед. M±SD	39,76±1,46		40,0±1,2		
Масса тела, грамм M±SD	3484,42±460,54 (мин 2110; макс 4550)		3515±437 (мин 2580; макс 4360)		
Длина тела, см M±SD	52,23±2,31 (мин 47, макс 57)		52,5±2,4 (мин 48, макс 58)		
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, M±SD	7,2±0,6 (мин 5, макс 8)		7,8±0,6 (мин 7, макс 9)		
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, M±SD	8,2±0,6 (мин 7, макс 9)		8,8±0,6 (мин 8, макс 10)		

По данным, представленным в таблице 3, видно, что по сравнению со II группой новорожденные I группы незначительно отличались сроком гестации, массой тела при рождении, однако, имели меньшую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. По половой принадлежности в основной группе чаще рождались девочки, а в группе сравнения – мальчики. Дети от матерей с клиническим хориоамнионитом в 12,1 раз чаще рождались путем операции кесарева сечения в сравнении со II группой (95%ДИ: 4,230-34,966).

В исследуемых группах статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ($p=0,155$). Возраст рожениц колебался от 17 до 42 лет для основной группы, от 21 до 45 лет – для группы сравнения. Средний возраст рожениц обследованных детей представлен на рисунке 2.

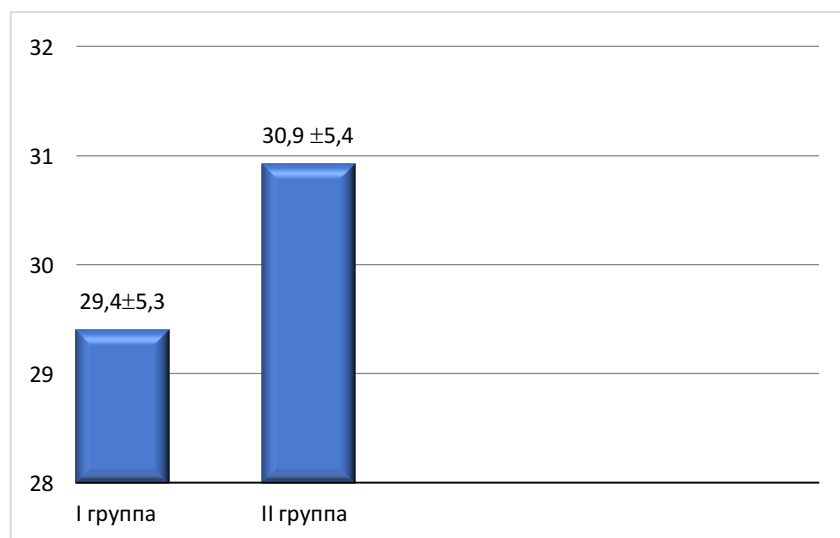


Рисунок 2 - Средний возраст матерей обследованных новорожденных (в годах)

При оценке течения беременности и родов у матерей обследованных новорожденных анализировались социальные факторы, наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, инфекционный анамнез женщин во время беременности, акушерский анамнез (паритет и течение предыдущих беременностей), а также аномалии течения беременности и родов.

Было выполнено сравнение социальных факторов женщин обследованных детей (вредные привычки, семейное положение, образованность) в

зависимости от диагностированного и не диагностированного клинического хориоамнионита женщине. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Сравнение социальных факторов матерей обследованных новорожденных

Социальные факторы	I группа (n=77)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Курение (во время беременности)					0,139
- да	3	3,8	4	11,1	
- нет	74	96,2	32	88,9	
Брак:					0,750
- зарегистрированный	60	78,0	29	80,6	
- не зарегистрированный	17	22,0	7	19,4	
Образование					0,304
- начальное	3	3,9	1	2,8	
- среднее	26	33,7	9	25	
- высшее	48	62,4	26	72,2	

В результате проведенного анализа социальных факторов выявлена более низкая образованность матерей I группы в сравнении со II группой, а также женщины, которым был диагностирован клинический хориоамнионит чаще состояли в незарегистрированном браке, чем в группе сравнения. Вредные привычки чаще присутствовали у женщин без клинического хориоамнионита. Различия между сравниваемыми группами по наличию/отсутствию вредных привычек, семейному положению, а также образованию были статистически не значимыми ($p > 0,05$ во всех группах).

Сравнение экстрагенитальной патологии у женщин обследованных детей в зависимости от наличия/ отсутствия клинического хориоамнионита женщин представлено на рисунке 3.

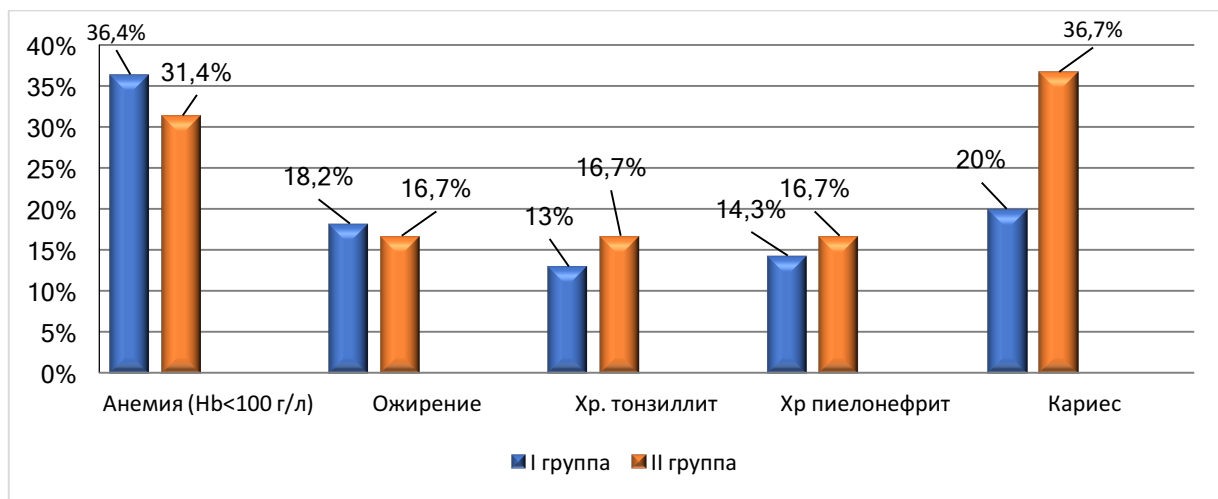


Рисунок 3 - Сравнение частоты экстрагенитальной патологии у беременных женщин

В результате проведенной оценки частоты встречаемости экстрагенитальной патологии во время беременности статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$ во всех группах). Однако матери новорожденных II группы чаще нуждались в санации полости рта, а у женщин I группы беременность чаще протекала на фоне анемии (Hb < 110 г/л).

Было проведено сравнение акушерского анамнеза матерей обследованных детей. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Сравнение акушерского анамнеза матерей обследованных новорожденных

Акушерский анамнез	I группа (n=77)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
1 аборт и более в анамнезе	12	15,6	8	22,2	0,390
Преждевременные роды в анамнезе	2	2,6	0	0	0,330
Самопроизвольные выкидыши, внематочные, замершие беременности, анэмбриония в анамнезе	13	16,9	4	11,1	0,424
Срочные роды в анамнезе	11	14,3	11	30,6	0,042
Первородящие	65	84,4	25	69,4	0,066

Согласно анализу акушерского анамнеза, женщины I группы имели в анамнезе большее количество самопроизвольных выкидышей, внематочных и замерших беременностей, чем во II группе (16,9% и 11,1%), а также предыдущие беременности чаще заканчивались преждевременными родами (2,6% и 0%). В тоже время отмечено, что женщины основной группы чаще были первородящими (84,4% и 69,4%). Частота медицинского аборта в сравниваемых группах был выше в группе сравнения, чем в группе рожениц с клиническим хориоамнионитом (22,2% и 15,6%). Срочные роды в анамнезе имели место существенно чаще во II группе по сравнению с I группой, соответственно, в 30,6% и в 14,3% ($p=0,042$). По остальным сравниваемым признакам статистической значимости между группами выявлено не было.

Так же было проведено сравнение гинекологической и урогенитальной патологии матерей обследованных детей. Данные представлены на рисунке 4

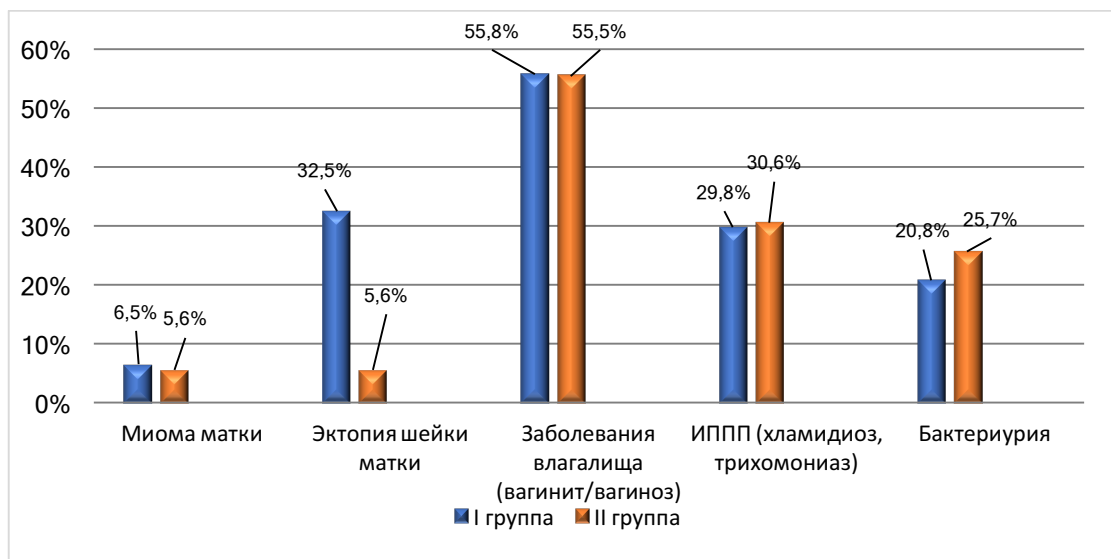


Рисунок 4 - Сравнение гинекологической и урогенитальной патологии матерей обследованных детей

По результатам, представленным на рисунке 4, видно, что у женщин основной группы чаще, чем в группе сравнения встречалась эктопия шейки матки. Заболевания влагалища (вагиноз/вагинит, в т.ч. ассоциированные с *Ureaplasma urealyticum*) с одинаковой частотой встречались как в I, так и во II группах (55,8% и 55,5%). В результате проведения статистического анализа, были установлены статистически значимые различия по эктопии шейки матки

в зависимости от наличия/отсутствия клинического хориоамнионита. Наличие эктопии шейки матки было значительно выше в I группе ($p=0,002$). По остальным сравниваемым критериям (миома матки, заболевания влагалища и инфекции, передаваемые половым путем) различия между группами были статистически не значимые.

Было проведено сравнение инфекционного анамнеза матерей обследованных детей. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнение заболеваемости острыми вирусными инфекциями во время беременности матерей обследованных детей

Острые вирусные инфекции	I группа (n=61)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Острые респираторные заболевания	44	72,1	24	66,7	0,571
	I группа (n=55)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Герпесвирусная инфекция					
- Лабиальный герпес	11	20	10	27,8	0,517
- Генитальный герпес	1	1,8	0	0	

При оценке течения беременности на фоне инфекционной патологии (острые респираторные заболевания (ОРЗ) - ринит, фарингит, бронхит; наличие рецидивирующей хр. герпесвирусной инфекции (Herpes labialis, Herpes genitalis) с обострениями 1 и более раз во время беременности) было выявлено, что ОРЗ в большей степени имели матери новорожденных детей I группы, а хр. герпесвирусную инфекцию - матери II группы. Однако, согласно результатам проведенного анализа, статистически значимых различий по сравниваемым параметрам между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Данные о течении беременности у матерей обследованных детей представлено на рисунке 5.

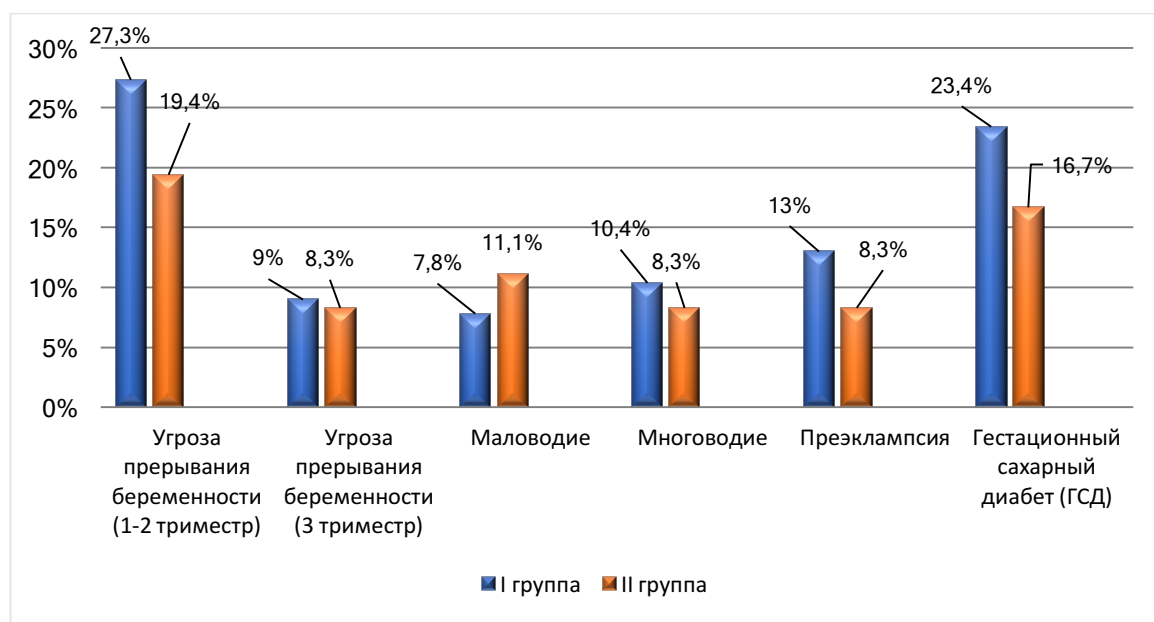


Рисунок 5 - Течение настоящей беременности у матерей обследованных детей

При проведении анализа течения настоящей беременности высокая частота патологических состояний, включающих угрозу прерывания в течение настоящей беременности, преэклампсию, многоводие встречались чаще в I группе. Гестационный сахарный диабет, компенсированный диетой, чаще был выявлен также у пациенток основной группы с частотой 23,4%. Тем не менее, различия между группами по сравниваемым критериям были статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Было проведено сравнение интранатальных факторов риска обследованных новорожденных. Данные представлены в таблице 7. Клинические признаки хориоамнионита у рожениц представлены в таблице 8. Таблица 7 - Факторы риска хориоамнионита у матерей обследованных новорожденных

Факторы риска хориоамнионита	I группа (n=77)		II группа (n=36)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
1	2	3	4	5	6
Околоплодные воды: - мекониальные, с неприятным запахом - светлые	36	46,7	10	27,8	0,056
	41	53,3	26	72,2	
Эпидуральная анальгезия	31	40,2	9	25	0,114

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
Безводный период (≥ 18 часов)	30	39	3	8,3	$<0,001$

Таблица 8 - Клинические признаки хориоамнионита у матерей обследованных детей

Клинические признаки хориоамнионита	I группа (n=77)		II группа (n=36)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Гипертермия в родах $\geq 37,8^0\text{C}$	77	100	0	0	$<0,001$
ЧСС матери (более 100 в минуту)	33	42,8	0	0	$<0,001$
ЧСС плода (более 160 в минуту)	64	83,1	0	0	$<0,001$
Лейкоцитоз женщины на фоне Т ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$)	49	63,6	18	50	0,170
	(n=70)		(n=36)		
СРБ женщины на фоне Т ($\geq 5\text{нг/мл}$)	57	81,4	24	66,7	0,090

По данным, представленным в таблицах 7 и 8, видно, что частота встречаемости околоплодных вод с меконием и неприятным запахом была выше в I группе. Эпидуральная анальгезия чаще была применена также у женщин основной группы. Следует отметить, что из 31 женщины I группы, которым было проведено обезболивание в родах, у 27 (87%) повысилась температура тела в среднем через $2,99 \pm 1,8$ часа после эпидуральной анальгезии. Из 77 женщин основной группы у 11 (14,3%) рожениц диагноз клинический хориоамнионит был установлен только на основании повышения температуры тела ($\geq 37,8\text{C}$) и одного дополнительного признака, а 66 (85,7%) имели, кроме повышения температуры несколько дополнительных признаков клинического хориоамнионита.

Безводный промежуток ≥ 18 часов, мекониальные околоплодные воды, или с неприятным запахом встречались в 7,0 и 2,2 раз чаще в основной группе, чем в группе сравнения (95% ДИ: 1,97-24,94, и 95% ДИ: 0,97-5,37, соответственно), что, как известно, является фактором риска для развития хориоамнионита

[171]. Безводный промежуток в I группе составил $16,07 \pm 10,50$ часов (min 1,0, max 70,6), во II группе $9,89 \pm 4,8$ часов (min 0, max 21). Следует отметить, что в основной группе у женщин обследованных детей гипертермия, тахикардия роженицы/плода и лейкоцитоз в крови встречались значительно чаще, в сравнении со II группой, что отражает клинко-лабораторные проявления хориоамнионита, который явился критерием отбора рожениц и их новорожденных детей для исследования.

Наряду с общепринятым изучением анамнеза женщин нами проанализированы особенности пре- и перинатального анамнеза по данным шкал оптимальности течения беременности и родов (по F.Kainer. с соавт. 1997) [15]. Выявлено снижение показателей оптимальности течения беременности и родов у женщин основной группы. Средние показатели оптимальности течения беременности и родов представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Характеристика перинатального периода детей обеих групп с оценкой по шкале оптимальности

Шкала оптимальности	I группа (n=77)	II группа (n=36)	<i>p</i>
Шкала оптимальности течения беременности	$64,42 \pm 8,76$ (min 33,3%; max 88,8%)	$68,96 \pm 12,18$ (min 53,3%; max 95,5%)	<i>0,141</i>
Шкала оптимальности течения родов	$61,91 \pm 12,82$ (min 38%; max 95,2%)	$77,53 \pm 8,14$ (min 57,1%; max 90,5%)	<i>0,000</i>

О высокой степени риска для здоровья будущего ребенка свидетельствуют показатели оптимальности течения беременности ниже нормальных значений ($N > 75\%$).

Достоверные различия по течению беременности между сравниваемыми группами не выявлены, лишь по течению родов были обнаружены достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Таким образом, в ходе оценки анамнеза обследованных женщин выявлено, что женщины I группы чаще состояли в незарегистрированном браке (22% и 19,4%, $p > 0,05$) и имели более низкий уровень образования (37,6% и 27,8%,

$p > 0,05$), в анамнезе имели большее количество самопроизвольных выкидышей, внематочных и замерших беременностей (16,9% и 11,1%, $p > 0,05$), а также предыдущие беременности чаще заканчивались преждевременными родами (2,6% и 0%, $p > 0,05$). В тоже время отмечено, что женщины основной группы чаще были первородящими (84,4% и 69,4%, $p > 0,05$). При оценке гинекологической и урогенитальной патологии выявлено, что эктопия шейки матки у женщин I группы встречалась значительно чаще, чем у женщин II группы ($p = 0,002$). А при анализе течения беременности высокая частота патологических состояний (включающих угрозу прерывания в течение настоящей беременности (36,4% и 27,8%), преэклампсию (13% и 8,3%), многоводие (10,4% и 8,3%)) также встречались чаще в I группе, однако статистической значимости выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты микробиологического исследования биологического материала включённых в исследование женщин и их новорождённых детей, представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты бактериологического исследования клинических материалов женщин.

Биологический материал	I группа (n=66)		II группа (n=32)		p
Отделяемое влагалища	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
- микроорганизмы выделены	63	95,5	28	87,5	0,152
- микроорганизмы не выделены	3	4,5	4	12,5	
	I группа (n=41)		II группа (n=0)		p
С внутренней поверхности матки	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
- микроорганизмы выделены	20	48,8	-	-	-
- микроорганизмы не выделены	21	51,2	-	-	

Высокая частота выделения каких-либо микроорганизмов установлена при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища в сравниваемых группах, в I группе какие-либо микроорганизмы выделены в 95,5% случаев, во II – в 87,5%. Различия статистически не значимы. Почти у половины

обследованных женщин основной группы с поверхности стенки матки во время операции кесарева сечения были обнаружены какие-либо микроорганизмы.

При бактериологическом исследовании у женщин основной группы на высоте температуры тела из отделяемого влагалища грамположительные бактерии выделялись с частотой 65,7%. Они преимущественно были представлены *Enterococcus faecalis* (31,8%) и *S.agalactiae* (СГВ) (30,3%). Грамотрицательные микроорганизмы выделялись с частотой 28,6%. Это были такие микроорганизмы, как *E.coli* (24,2%), *Klebsiella pneumoniae* (9%), *Prevotella bivia* (6%). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* были выделены с частотой 5,7%. У женщин в группе сравнения при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища (в первом периоде родов) грамположительные бактерии были выделены в 71,4% случаев, представленные преимущественно *Enterococcus faecalis* (28,1%), *Staphylococcus epidermidis* (28,1%), *Streptococcus agalactiae* (СГВ) (15,6%) и *Lactobacillus* spp. (15,6%) и грамотрицательные – 28,6%, представленные *E.coli* (21,9%), *Klebsiella pneumoniae* (9,4%). Высокая доля выделенных микроорганизмов из отделяемого влагалища (*Enterococcus faecalis* (31,8%), *S.agalactiae* (СГВ) (30,3%) и *E.coli* (24,2%)) может предполагать этиологию развившегося хориоамнионита у роженицы. Данные представлены в таблице 11.

Бактериологическое исследование внутренней поверхности стенки матки, при родоразрешении женщин путем операции кесарева сечения, показало следующее: грамположительные бактерии были выделены в 54,5% случаев (представленные *Enterococcus faecalis* – в 17,5% случаев, и *S.agalactiae* (СГВ) в 12,5%), грамотрицательные бактерии выделены в 36,4% проб (*E.coli* -12,5%, *Klebsiella pneumoniae* 5%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* – в 9,1% случаев (таблица 11).

Что касается концентрации обнаруженных микроорганизмов отделяемого влагалища, то доля СГВ в значительной концентрации (10^6 КОЕ/мл) была в

70% случаев. Другие виды стрептококков были выделены в единичных случаях, но их концентрация также была высокой. Доля *E.coli* в такой же концентрации составила 75%, доля *Candida albicans* – 72%.

Среди микроорганизмов, выделенных из полости матки, доля СГВ в концентрации 10^6 КОЕ/мл составила 60%, *E.coli* -100%. Вероятно, именно эти микроорганизмы могли быть причастны к развитию хориоамнионита у матери.

Таблица 11 - Результаты микробиологического исследования клинического материала женщин

Выделенный микроорганизм	I группа (n=66)			II группа (n=32)		
	Абс. число	%	Концентрация КОЕ/мл - n	Абс. число	%	Концентрация КОЕ/мл - n
	Отделяемое влагалища (n=66)			Отделяемое влагалища (n=32)		
1	2	3	4	5	6	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	31,8	$10^{<3} - 4$ $10^3 - 10^4 - 8$ $10^5 - 10^6 - 9$	9	28,1	$10^{<3} - 2$ $10^3 - 6$ $10^5 - 10^6 - 2$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	20	30,3	$10^{<3} - 2$ $10^3 - 10^4 - 4$ $10^5 - 10^6 - 14$	5	15,6	$10^{<3} - 1$ $10^6 - 4$
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1,5	$10^6 - 1$			
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1,5	$10^6 - 1$			
<i>Streptococcus anginosus/milleri</i>	1	1,5	$10^6 - 1$	1	3,1	$10^3 - 1$
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1,5	$10^5 - 1$			
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1,5	$10^6 - 1$	1	3,1	$10^3 - 1$
<i>Streptococcus anginosus/costellatus</i>	2	3	$10^3 - 1$ $10^5 - 1$			
<i>Streptococcus viridans</i>	2	3	$10^6 - 2$			
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1,5	$10^6 - 1$			
<i>Streptococcus oralis</i>	2	3	$10^6 - 2$			
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	1,5	$10^4 - 1$			
<i>Anaerococcus tetradius</i>	1	1,5	$10^4 - 1$			
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	6	$10^{<3} - 1$ $10^3 - 10^4 - 2$ $10^5 - 10^6 - 1$	1	3,1	$10^3 - 1$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	24,2	$10^{<3} - 4$ $10^3 - 10^4 - 8$ $10^5 - 10^6 - 4$	9	28,1	$10^{<3} - 3$ $10^3 - 4$ $10^5 - 2$

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	6	$10^3 \cdot 10^4 - 2$ $10^5 - 2$	3	9,4	$10^3 - 1$ $10^3 - 2$
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4,5	$10^3 - 1$ $10^3 - 2$			
<i>Bacillus thuringiensis</i>	1	1,5	$10^4 - 1$			
<i>Candida glabrata</i>	2	3	$10^3 \cdot 10^4 - 2$			
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1	1,5	$10^4 - 1$			
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1	1,5	$10^4 - 1$			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	9	$10^5 \cdot 10^6 - 6$	3	9,4	$10^3 - 1$ $10^6 - 2$
<i>Candida albicans</i>	11	16,7	$10^3 - 1$ $10^3 \cdot 10^4 - 2$ $10^5 \cdot 10^6 - 8$			
<i>Prevotella bivia</i>	4	6	$10^3 \cdot 10^4 - 2$ $10^5 - 2$			
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,5	$10^5 - 1$	1	3,1	$10^3 - 1$
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	1,5	$10^6 - 1$			
<i>E.coli</i>	16	24,2	$10^3 \cdot 10^4 - 4$ $10^5 \cdot 10^6 - 12$	7	21,9	$10^3 - 1$ $10^5 \cdot 10^6 - 6$
<i>Corynebacterium spp.</i>	3	4,5	$10^3 - 2$ $10^5 - 1$			
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1,5	$10^3 - 1$			
<i>Lactobacillus spp.</i>	4	6	$10^3 \cdot 10^4 - 1$ $10^6 - 3$	5	15,6	$10^5 \cdot 10^6 - 5$
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1	1,5	$10^6 - 1$			
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	3	$10^3 \cdot 10^4 - 2$			
<i>Moraxella osloensis</i>				1	3,1	$10^3 - 1$
<i>Micrococcus luteus</i>				1	3,1	$10^3 - 1$
<i>Fingoldia magna</i>				1	3,1	$10^4 - 1$
	Внутренняя поверхность стенки матки (n=40)					
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	2,5	$10^6 - 1$			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5	$10^3 - 1$ $10^4 - 1$			
<i>Candida albicans</i>	2	5	$10^3 \cdot 10^4 - 2$			
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	17,5	$10^3 - 2$ $10^3 \cdot 10^4 - 4$ $10^6 - 2$			
<i>Prevotella bivia</i>	2	5	$10^3 - 2$			
<i>E.coli</i>	5	12,5	$10^3 - 1$ $10^5 \cdot 10^6 - 5$			
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	2,5	$10^3 - 1$			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	12,5	$10^3 - 1$ $10^3 - 2$ $10^5 \cdot 10^6 - 3$			

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5	$10^3 - 1$ $10^3 - 1$			
<i>Lactobacillus spp</i>	2	5	$10^4 - 1$ $10^6 - 1$			
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	2,5	$10^4 - 1$			

Примечание: 10^3 – скудный рост
 $10^3 - 10^4$ – умеренный рост
 $10^5 - 10^6$ – обильный рост

На рисунке 6 представлена частота выделения микроорганизмов из отделяемого влагалища и с внутренней поверхности стенки матки у женщин основной группы.

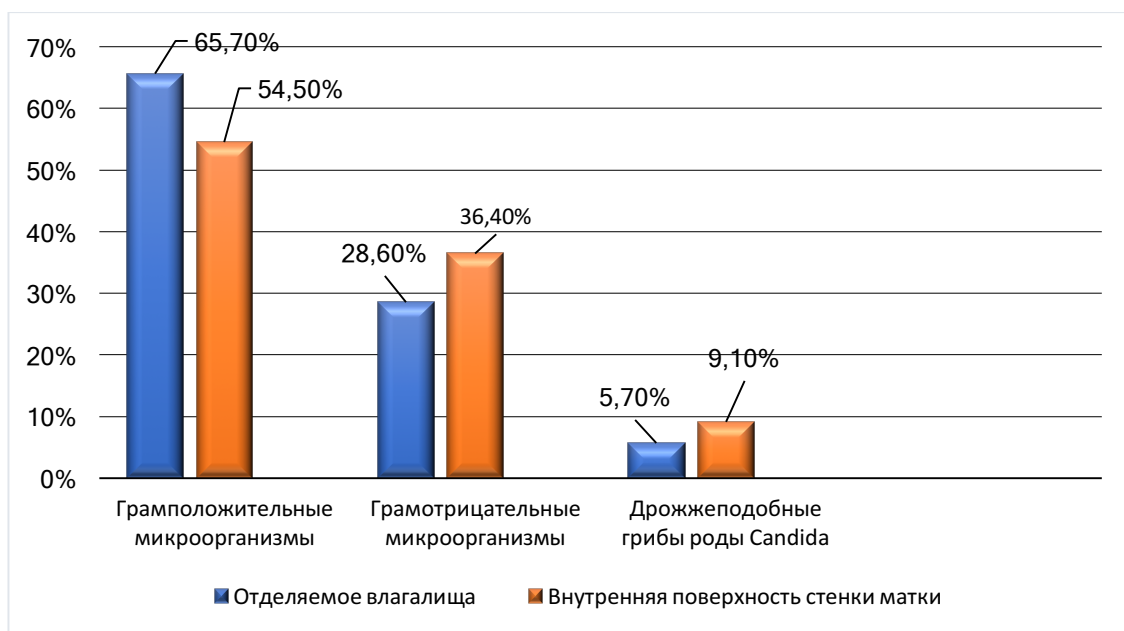


Рисунок 6 - Частота выделения микроорганизмов из отделяемого влагалища и с внутренней поверхности стенки матки у женщин основной группы

При оценке соответствия выявленных микроорганизмов во влагалище и со стенки полости матки обследованных женщин основной группы, родоразрешение которых было в результате кесарева сечения, установлено, что высокая частота выделения различных микроорганизмов установлена при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища (таблица 12).

Всего в I группе, путем операции кесарева сечения, родоразрешена 51 женщина из 77, что составило 66,2%. Вагинальные пробы микробиологическим методом исследованы у 45 этих женщин (88,2%), а у 40

из них проводилось микробиологическое исследование проб, полученных с внутренней стенки полости матки. Если из отделяемого влагалища этих женщин выделялись разнообразные микроорганизмы с частотой, соответствующей всей основной группе, то с внутренней стенки матки наиболее часто выделялись *Enterococcus faecalis*, *E. coli* и *Streptococcus agalactiae* (СГВ). Как и следовало ожидать, эти микроорганизмы чаще были выделены из отделяемого влагалища, чем из полости матки (33,3% и 17,5% *Enterococcus faecalis*; 28,9% и 12,5% *E.coli*; 31,1% и 12,5% *Streptococcus agalactiae*), однако статистическая значимость была достигнута лишь по выделению СГВ ($p=0,040$). Здесь следует подчеркнуть, что такой микроорганизм, как *Streptococcus agalactiae* (СГВ), являясь самым частым возбудителем неонатального сепсиса, выделялся из полости матки у каждой третьей женщины, влагалище которой колонизировано этим микроорганизмом (таблица 12). Также статистическая значимость была достигнута по выделению таких микроорганизмов, как *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans* ($p<0,05$)

Таблица 12 - Соответствие выделенных микроорганизмов из отделяемого влагалища и с внутренней стенки матки обследованных женщин I группы, родоразрешенных операцией кесарева сечения

Выделенные микроорганизмы	Влагалище (n=45)	Стенка матки (n=40)	<i>p</i>
1	2	3	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	15 (33,3%)	7 (17,5%)	0,096
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14 (31,1%)	-	0,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14 (31,1%)	5 (12,5%)	0,040
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>E. coli</i>	13 (28,9%)	5 (12,5%)	0,065
<i>Streptococcus anginosus</i>	4 (8,9%)	1 (2,5%)	0,211
<i>Candida albicans</i>	10 (22,2%)	2 (5%)	0,023
<i>Candida glabrata</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (11,1%)	2 (5%)	0,306
<i>Streptococcus salivarius</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>Staphylococcus hominis</i>	3 (6,7%)	-	0,097
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3 (6,7%)	-	0,097
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (4,4%)	-	0,178

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,2%)	2 (5%)	0,488
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>Prevotella bivia</i>	4 (8,9%)	2 (5%)	0,485
<i>Lactobacillus spp.</i>	5 (11,1%)	2 (5%)	0,306
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 (2,2%)	1 (2,5%)	0,933
<i>Corynebacterium spp.</i>	3 (6,7%)	-	0,097
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 (2,2%)	1 (2,5%)	0,933
<i>Bacillus thuringiensis</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>Anaerococcus tetradius</i>	1 (2,2%)	-	0,343
<i>S.viridans</i>	2 (4,4%)		0,178
Микроорганизмы не выделены	1 (2,2%)	21 (52,5%)	0,000

По другим выделенным микроорганизмам различия между сравниваемыми группами были статистически не значимыми. При исследовании с поверхности стенки матки во время операции кесарева сечения в 2 раза реже выделялись какие-либо микроорганизмы. В 60,8% случаев (n=13) выделенные микроорганизмы из отделяемого влагалища и со стенки матки совпадали.

При гистологическом исследовании последов (n=95) было установлено, что в 100% случаев основной группы и в 96,7% - группы сравнения имели воспалительные изменения разной локализации и степени выраженности. В частности, лейкоцитарная инфильтрация внеплацентарных оболочек (мембранит) была выявлена в 75,4% случаев основной группы (n=49) и 83,3% - группе сравнения (n=25). Базальная пластинка (ворсинчатый хорион) и гладкий хорион (хориодецидуит, децидуит) в процесс вовлекались реже – в 24,6% случаев (n=16) I группы и 10% II группе (n=3). Воспалительное поражение пупочного канатика (фуникулит) было отмечено в 49,2% случаев (n=32) исследуемых последов основной группы и в 0% случаев – группы сравнения. Сопоставление результатов гистологического исследования плацент представлено на рисунке 7.

Различия по воспалительным признакам в материнской и плодовой частях плаценты между сравниваемыми группами были статистически незначимыми ($p=0,386$ и $p=0,098$, соответственно). Однако, наличие фуникулита статистически значимо ассоциировалось с клиническим хориоамнионитом ($p=0,000$).

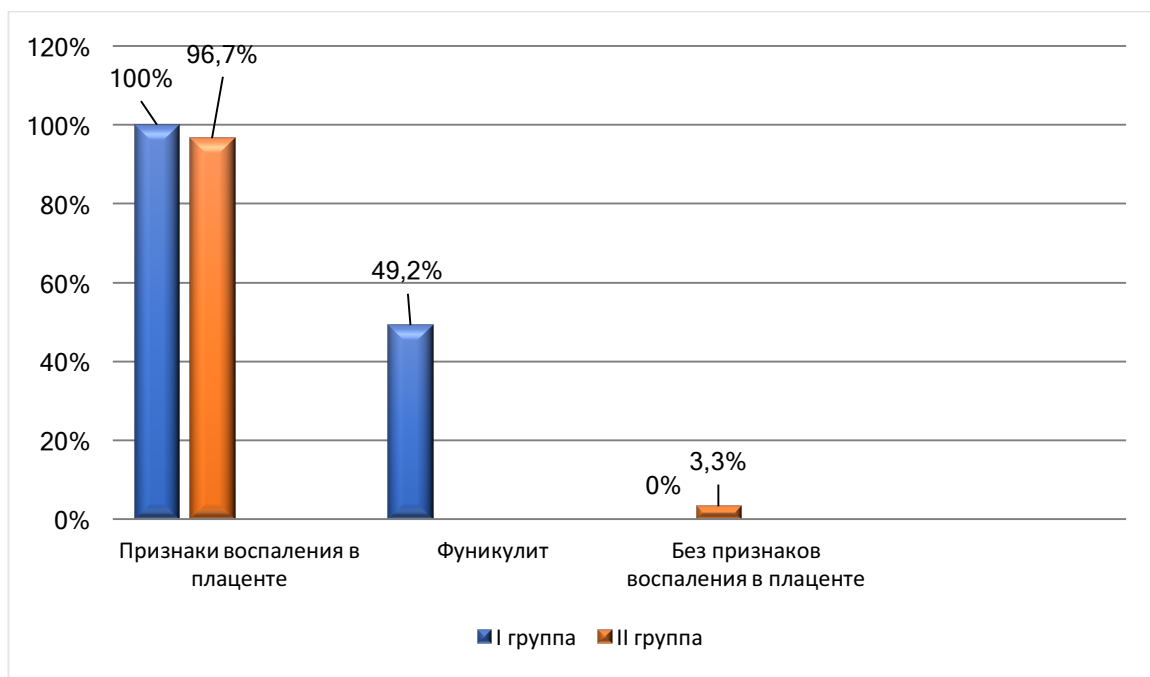


Рисунок 7 - Результаты гистологического исследования плацент

Таким образом, при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища и внутренней поверхности матки женщин основной группы наиболее часто были выделены грамположительные микроорганизмы, реже – грамотрицательные бактерии и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами из исследуемых локусов женщин явились: *Enterococcus faecalis* (31,8%), *S.agalactiae* (СГВ) (30,3%) и *E.coli* (24,2%) – из отделяемого влагалища, *Enterococcus faecalis* (17,5%), *E. coli* (12,5%) и *Streptococcus agalactiae* (СГВ) (12,5%) – с внутренней стенки матки. Анализируя совпадение выделенных микроорганизмов из отделяемого влагалища и с внутренней поверхности матки обследованных женщин I группы, родоразрешение которых было в результате кесарева сечения, выявлено, что микроорганизмы чаще определялись из отделяемого влагалища, чем из полости матки (33,3% и 17,5% *Enterococcus faecalis*; 28,9% и 12,5%

E.coli; 31,1% и 12,5% *Streptococcus agalactiae*), однако статистическая значимость была достигнута лишь по выделению СГВ ($p<0,05$). Представленные данные говорят о вероятной этиологии развившегося хориоамнионита у роженицы. Именно эти микроорганизмы могут считаться этиологическим фактором хориоамнионита.

3.1.2 Характеристика раннего неонатального периода обследованных новорожденных

Оценка по шкале Апгар проводилась всем обследованным новорожденным детям в конце 1-ой и 5-ой минут жизни. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте у новорожденных детей I группы составила $7,2\pm0,6$ (min 5, max 8) баллов, II группы $7,8\pm0,6$ (min 7, max 9) баллов. Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте у обследуемых новорожденных I группы составила $8,2\pm0,6$ (min 7, max 9) баллов, II группы $8,8\pm0,6$ (min 8, max 10) баллов. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Оценка по шкале Апгар обследованных новорожденных

Оценка по шкале Апгар	I группа (n=77)		II группа (n=36)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
на 1 минуте					
0-3 балла	0	0	-	-	
4-7 баллов	54	70,1	11	30,6	$<0,001$
8-10 баллов	23	29,9	25	69,4	$<0,001$
на 5 минуте					
0-3 балла	-	-	-	-	
4-7 баллов	6	7,8	0	0	0,086
8-10 баллов	71	92,2	36	100	0,086

В основной группе обследуемых детей чаще регистрировалась низкая оценка по шкале Апгар на 1 минуте (6-7 баллов), $p<0,001$, тогда как на 5 минуте жизни статистически значимых различий в оценке по шкале Апгар между группами выявлено не было ($p=0,086$). Доношенные дети от матерей с

клиническим ХА в 5,3 раза чаще рождались в асфиксии умеренной степени в сравнении с новорожденными II группы (ОШ, 5,3; 95% ДИ 2,2-12,6; $p<0,001$).

Из патологических клинических состояний неонатального периода были оценены дыхательная недостаточность, неонатальная желтуха, гемодинамические нарушения, а также метаболические нарушения (гипогликемия).

Дыхательная недостаточность была у 8 детей I группы, что составило 10,4%, из них у 5 (6,5%) было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденных, у 3 (3,9%) – врожденная пневмония (рисунок 8). Диагнозы были верифицированы по совокупности клинико-лабораторных показателей и рентгенологических изменений в легких.

Согласно результатам проведенного анализа, были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости дыхательной недостаточности I-III степени у новорожденных от матерей с клиническим хориоамнионитом по сравнению с группой сравнения ($p=0,045$). В I группе дыхательные нарушения обследованных детей в раннем неонатальном периоде были отмечены в 10,4% случаев (у 8 новорожденных), во II группе таких нарушений не наблюдалось.

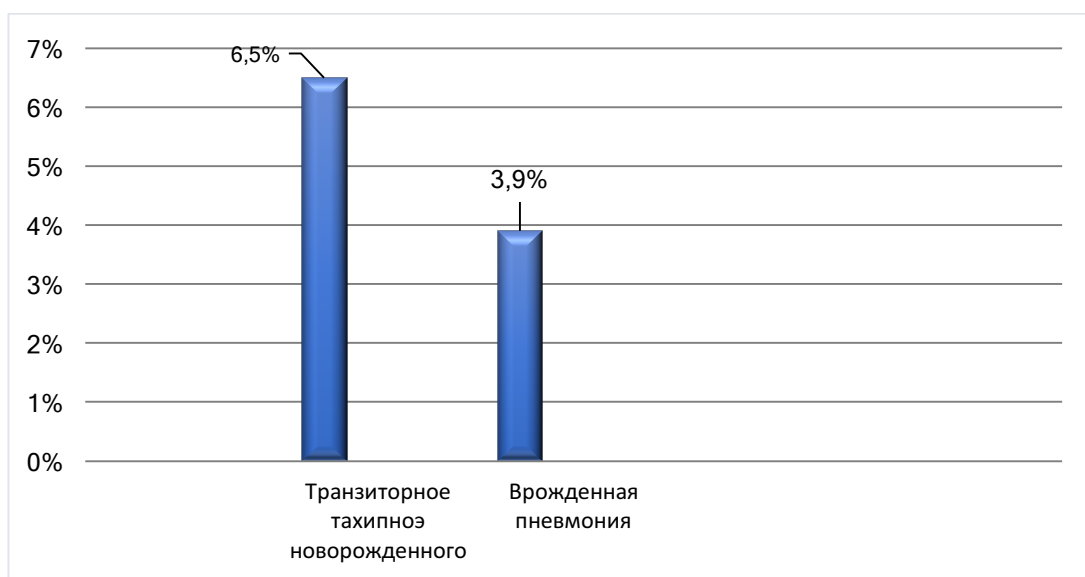


Рисунок 8 - Респираторная патология у обследованных новорожденных

Все новорожденные дети основной группы с клиническими признаками дыхательной недостаточностью нуждались в проведении респираторной и

оксигенотерапии. Проведение оксигенотерапии через кислородную (лицевую) маску потребовалось 1 ребенку (1,3%), 6 детей (7,8%) нуждались в проведении респираторной терапии – искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и у 1 ребенка (1,3%) дыхательная недостаточность была купирована в результате проведения неинвазивной искусственной вентиляции легких.

На рисунке 9 представлены виды респираторной терапии у обследованных новорожденных.

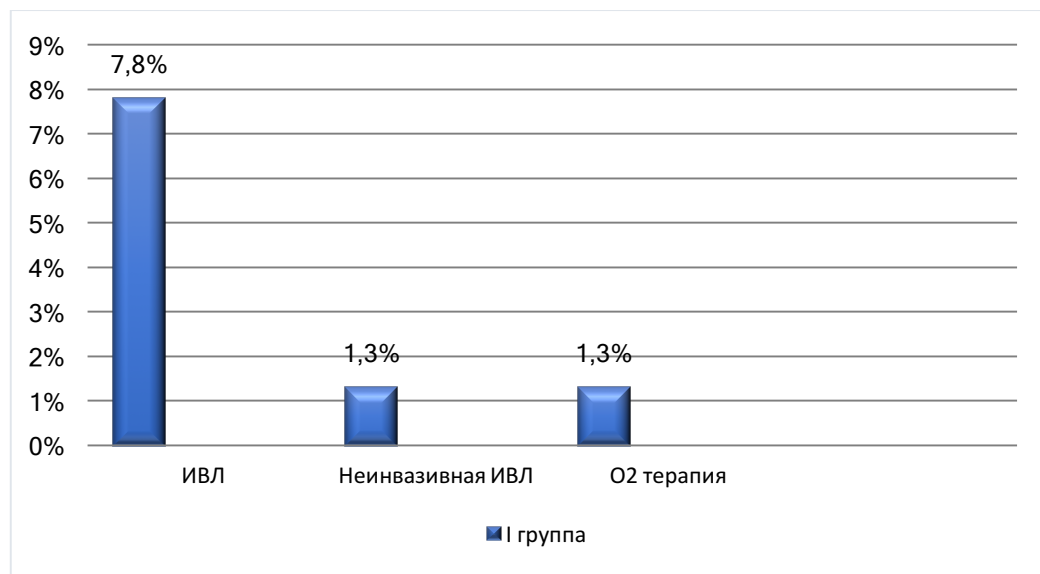


Рисунок 9 - Виды респираторной терапии новорожденных с признаками дыхательных нарушений

Кроме дыхательных нарушений у новорожденных основной группы встречались и гемодинамические нарушения, проявляющиеся артериальной гипотензией, в ряде случаев тахикардией и увеличением симптома бледного пятна (более 3 секунд). 2 (2,6%) ребенка получали волемическую нагрузку и инотропную поддержку добутамином и/или дофамином с целью улучшения тканевой перфузии, а также улучшения сердечного выброса у новорожденных с артериальной гипотензией (таблица 14).

Исходя из проведенного анализа статистической значимости по частоте гемодинамических нарушений, требующих медикаментозной коррекции, у обследованных новорожденных выявлено не было ($p=0,330$).

Таблица 14 - Гемодинамические нарушения, требующие коррекции в раннем неонатальном периоде

Гемодинамические нарушения	I группа (n=77)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс.число (n)	%	Абс.число (n)	%	
Гемодинамические нарушения					0,330
- волевическая нагрузка + инотропная терапия	0	0	0	0	
- волевическая нагрузка	0	0	0	0	
- инотропная терапия	2	2,6	0	0	

Исходя из того, что причиной низкой оценки по шкале Апгар, наличия дыхательных и гемодинамических нарушений у ребенка может быть восходящая внутриматочная инфекция, мы провели исследование по их возможной ассоциации с наличием наиболее часто выявляемых микроорганизмов в отделяемом влагалища и полости матки женщин I группы. Статистически значимой ассоциации между наличием микроорганизмов, выделенных у женщин из отделяемого влагалища и полости матки (*Enterococcus faecalis*, *S.agalactiae* (СГВ), *E.coli*) и развитием дыхательных, гемодинамических нарушений, а также рождением детей с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов выявлено не было ($p > 0,05$).

У 3 детей (4,1%) основной группы и 2 (5,6%) детей группы сравнения наблюдалась неонатальная желтуха, требующая проведения консервативной терапии (фототерапии). У всех новорожденных неонатальная желтуха развивалась на 3 сутки жизни. Показанием к проведению фототерапии явилась гипербилирубинемия венозной крови >256 мкмоль/л. Исходя из проведенного анализа различия сравниваемых групп по неонатальной желтухе были статистически не значимыми ($p=0,690$).

Также у 1 (1,3%) ребенка I группы в первые сутки жизни была диагностирована неонатальная гипогликемия. Нормализация глюкозы в крови была достигнута назначением докорма адаптированной молочной смесью.

Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу отмечалась у 3 (3,6%) детей основной группы. Статистической значимости между сравниваемыми группами выявлено не было ($p=0,231$).

Было выполнено сравнение между обследованными новорожденными в зависимости от максимальной потери массы тела (таблица 15).

Таблица 15. - Оценка максимальной потери массы тела у обследованных новорожденных.

Максимальная убыль первоначальной массы тела	I группа (n=75)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс.число (n)	%	Абс.число (n)	%	
< 6%	41	54,7	13	36,1	0,068
≥ 6%	34	45,3	23	63,9	

В ходе наблюдения за новорожденными на этапе родильного дома было выявлено, что максимальная убыль массы тела $\geq 6\%$ чаще встречалась во II группе (63,9%). Среднее значение потери массы тела в основной группе составило $5,5 \pm 2,4\%$, в группе сравнения $6,5 \pm 2,12\%$. Максимальная убыль первоначальной массы тела наблюдалась в среднем на $3,0 \pm 0,9$ сутки в I группе и на $3,3 \pm 0,4$ сутки во II группе.

В результате проведенного анализа мы не выявили статистически значимых различия по максимальной убыли первоначальной массы тела ($p=0,068$) между доношенными новорожденными от матерей с клиническим хориоамнионитом и детьми, матерям которых не был диагностирован хориоамнионит. Однако, в группе сравнения чаще определялась максимальная потеря массы тела $\geq 6\%$, что, вероятней, связано с тем, что дети находились на грудном вскармливании (63,9% и 45,3%).

Проводился анализ вида и сроков начала энтерального питания. Время первого кормления и его начальный объем определялся тяжестью состояния новорожденного. Субстратом для начала энтерального/трофического питания были грудное молоко и адаптированные молочные смеси, выбранные в соответствии с гестационным возрастом. 77 (100%) доношенных

новорожденных I группы и 36 (100%) детей II группы энтеральное питание начали получать с первых часов жизни.

У 40 (51,9%) новорожденных I группы энтеральным субстратом для стартового энтерального/трофического питания с первых часов жизни явилось грудное молоко, тогда как у 37 (48,1%) детей - адаптированная молочная смесь. Показаниями к началу энтерального питания молочной адаптированной смесью послужили назначение матерям в послеродовом периоде антибактериальной терапии метронидазолом, при применении которого, согласно инструкции к препарату, кормление грудью рекомендуется прекратить, а также маршрутизация матери для лечения в другой стационар. У 36 детей (100%) группы сравнения субстратом для начала энтерального кормления явилось грудное молоко, из них во время раннего неонатального периода 7 (19,4%) детей находились на смешанном вскармливании, вследствие недостаточной лактации у матери.

Домой на грудном вскармливании были выписаны 62 ребенка (80,5%) основной группы, 10 детей (13%) – на смешанном вскармливании и 5 детей (6,5%) – на искусственном вскармливании, из них 4 ребенка (5,2%) были переведены в стационары городских больниц. Из группы сравнения 35 детей (97,2%) были выписаны домой на грудном вскармливании и 1 ребенок (2,8%) – на смешанном вскармливании. Новорожденные от матерей с клиническим хориоамнионитом в 5,2 раза чаще находились на смешанном вскармливании, чем дети группы сравнения. На рисунке 10 показаны типы энтерального вскармливания обследованных детей на момент выписки домой из родильного дома/перевода в детские городские больницы.

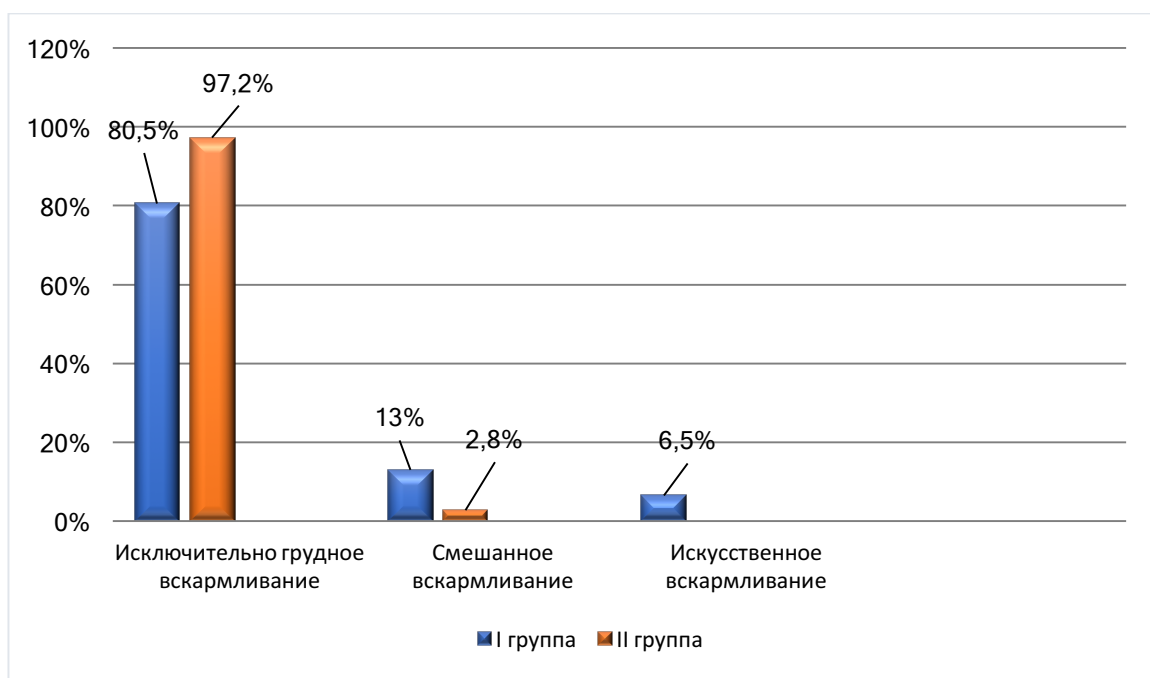


Рисунок 10 - Типы энтерального вскармливания на момент выписки/перевода из родильного дома

Новорожденным, включенным в исследование, при рождении проводилось микробиологическое исследование материала с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева при проведении традиционной ИВЛ. Обращает на себя внимание, что у 20% (n=13) детей I группы и 22,8% (n=8) новорожденных II группы при бактериологическом исследовании материала с поверхности кожи заушной складки микроорганизмы не были выделены. При бактериологическом исследовании отделяемого полости рта микроорганизмы также не были выделены у 12 новорожденных (20,3%) I группы и 12 детей (33,3%) II группы. В результате проведения бактериологического исследования пуповинной крови микроорганизмы не были выявлены в 19 случаях (34%) основной группы и в 19 случаях (54,3%) – группы сравнения. Отрицательные бактериологические исследования содержимого трахеобронхиального дерева были получены у 2 детей (33,3%) I группы. Данные представлены в таблице 16.

Следует отметить, что при бактериологическом исследовании пуповинной крови все микроорганизмы были выделены со среды обогащения, т.е. в незначительном количестве

Таблица 16 - Результаты микробиологического обследования детей (число положительных результатов).

Биологический материал	I группа (n=65)		II группа (n=35)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Кожа заушной складки					
- микроорганизмы выделены	52	80	27	77,2	0,738
- микроорганизмы не выделены	13	20	8	22,8	
	I группа (n=59)		II группа (n=36)		
Отделяемое полости рта					
- микроорганизмы выделены	47	79,7	24	66,7	0,158
- микроорганизмы не выделены	12	20,3	12	33,3	
	I группа (n=56)		II группа (n=35)		
Пуповинная кровь					
- микроорганизмы выделены	37	66	16	45,7	0,056
- микроорганизмы не выделены	19	34	19	54,3	
	I группа (n=6)		II группа (n=0)		
Содержимое ТБД					
- микроорганизмы выделены	4	66,7	-	-	-
- микроорганизмы не выделены	2	33,3	-	-	

Какие-либо микроорганизмы выделялись из всех локусов у детей с частотой 66-80% в основной группе и с частотой 45,7-77,2% в группе сравнения, однако статистически значимых показателей они не достигали, $p > 0,05$.

В таблице 17 приведены данные по частоте выделенных микроорганизмов при бактериологическом исследовании клинических материалов с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, содержимого трахеи.

Таблица 17 - Частота выделения отдельных микроорганизмов с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, содержимого трахеи у новорожденных детей

	I группа (n=65)		II группа (n=35)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Поверхность кожи заушной складки					
- <i>E.coli</i>	6	9,2	9	25,7	0,028
- <i>S.agalactiae</i> (СГВ)	21	32,3	4	11,4	0,022
- <i>Enterococcus faecalis</i>	10	15,4	5	14,3	0,884
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	12,3	12	34,3	0,009
	I группа (n=59)		II группа (n=36)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Отделяемое полости рта					
- <i>E.coli</i>	6	10,2	9	25	0,055
- <i>S.agalactiae</i> (СГВ)	17	28,8	4	11,1	0,044
- <i>Enterococcus faecalis</i>	8	13,6	4	11,1	0,728
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	11,9	6	16,7	0,509
	I группа (n=56)		II группа (n=35)		p
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Пуповинная кровь					
- <i>E.coli</i>	7	12,5	2	5,7	0,292
- <i>S.agalactiae</i> (СГВ)	11	19,6	2	5,7	0,065
- <i>Enterococcus faecalis</i>	8	14,3	1	2,8	0,076
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	10,7	5	14,3	0,612
	I группа (n=6)		II группа (n=0)		p
	Абс. число (n)	%			
Содержимое трахеи					
- <i>E.coli</i>	1	16,7			
- <i>S.agalactiae</i> (СГВ)	2	33,3			
- <i>Enterococcus faecalis</i>	1	16,7			
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	16,7			

Как видно из данных, представленных в таблице 17, мы оценили частоту выделения только тех микроорганизмов, которые существенно чаще были выявлены в вагинальном отделяемом, и особенно в полости матки женщин.

Следует обратить внимание на частоту выделения *S. agalactiae* (СГВ) практически из всех исследуемых локусов. Причем эти микроорганизмы выявлялись существенно чаще в I группе 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), $p=0,044$. Поскольку *S. agalactiae* является одним из частых возбудителей неонатального сепсиса и врожденной пневмонии [8,21,176,192], мы обратили внимание и на частоту его выделения из пуповинной крови (19,6%) и из содержимого трахеи (33,3%). Что касается бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *E.coli*, а также *Enterococcus faecalis*, то существенных различий в частоте их обнаружения у детей основной группы и группы сравнения выявлено не было.

Результаты микробиологического исследования биологического материала у включенных в исследование новорожденных представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Концентрация выделенных микроорганизмов при бактериологическом исследовании клинических материалов от новорожденных

Выделенный микроорганизм	I группа (n=65)		II группа (n=35)	
	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n
1	2	3	4	5
Поверхность кожи заушной складки				
<i>E. coli</i>	6	$10^3 - 1$ $10^3 - 10^4 - 2$ $10^6 - 3$	9	$10^3 - 1$ $10^4 - 1$ $10^6 - 7$
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	$10^3 - 1$ $10^3 - 1$	1	$10^3 - 1$
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	$10^4 - 1$	1	$10^6 - 1$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	$10^3 - 2$ $10^3 - 10^4 - 4$ $10^5 - 10^6 - 2$	12	$10^3 - 5$ $10^3 - 10^4 - 6$ $10^6 - 1$
<i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)	21	$10^3 - 4$ $10^3 - 10^4 - 7$ $10^5 - 10^6 - 10$	4	$10^6 - 4$
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	$10^5 - 1$		
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1	$10^6 - 1$		
<i>Candida albicans</i>	3	$10^3 - 10^4 - 3$	2	$10^3 - 1$ $10^4 - 1$

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	$10^3 - 1$ $10^6 - 1$		
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	$10^3 - 10^4 - 5$ $10^6 - 5$	5	$10^3 - 10^4 - 2$ $10^5 - 10^6 - 3$
<i>Staphylococcus lugdenesis</i>	1	$10^5 - 1$		
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	$10^6 - 1$		
<i>Corynebacterium accolens</i>	1	$10^4 - 1$		
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2	$10^3 - 1$ $10^5 - 1$		
<i>Corynebacterium imitans</i>	1	$10^3 - 1$		
<i>Streptococcus anginosus/milleri</i>	1	$10^3 - 1$	1	$10^3 - 1$
<i>Streptococcus anginosus/constellatus</i>			1	$10^6 - 1$
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	$10^3 - 1$		
<i>Streptococcus mitis group</i>	2	$10^3 - 1$ $10^5 - 1$	1	$10^4 - 1$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	$10^6 - 1$	1	$10^6 - 1$
<i>Streptococcus oralis</i>	1	$10^5 - 1$	1	$10^6 - 1$
<i>Streptococcus viridans</i>	4	$10^3 - 10^4 - 4$		
<i>Lactobacillus spp.</i>			1	$10^6 - 1$
Выделенный микроорганизм	I группа (n=59)		II группа (n=36)	
	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n
Отделяемое полости рта				
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	$10^3 - 1$	1	$10^3 - 1$
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>			1	$10^6 - 1$
<i>Staphylococcus parahaemolyticus</i>	1	$10^6 - 1$		
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	$10^3 - 1$
<i>Staphylococcus capitis</i>			1	$10^5 - 1$
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	$10^6 - 1$		
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	$10^3 - 1$ $10^3 - 10^4 - 3$ $10^5 - 10^6 - 4$	4	$10^4 - 2$ $10^6 - 2$
<i>E. coli</i>	6	$10^3 - 1$ $10^4 - 2$ $10^5 - 10^6 - 3$	9	$10^3 - 10^4 - 4$ $10^6 - 5$
<i>Enterococcus oralis</i>			1	$10^4 - 1$
<i>Staphylococcus lugdenesis</i>			1	$10^3 - 1$
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	$10^6 - 1$		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	$10^6 - 1$	1	$10^6 - 1$
<i>Streptococcus viridans</i>	5	$10^3 - 1$ $10^4 - 1$ $10^5 - 10^6 - 3$	1	$10^4 - 1$
<i>Rothia amarae</i>	1	$10^3 - 1$		
<i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)	17	$10^3 - 1$ $10^3 - 10^4 - 6$ $10^5 - 10^6 - 10$	4	$10^6 - 4$
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1	$10^6 - 1$		
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	$10^5 - 1$		
<i>Candida albicans</i>	2	$10^3 - 1$ $10^3 - 1$		

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	$10^{<3} - 1$ $10^3 - 10^4 - 5$ $10^6 - 1$	6	$10^{<3} - 3$ $10^3 - 2$ $10^5 - 1$
<i>Streptococcus anginosus/constellatus</i>			1	$10^6 - 1$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	$10^4 - 1$		
<i>Enterococcus cloacae</i>	2	$10^6 - 2$		
<i>Candida parapsilosis</i>	1	$10^5 - 1$		
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	$10^3 - 1$		
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	$10^{<3} - 1$		
Выделенный микроорганизм	I группа (n=56)		II группа (n=35)	
	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n
Пуповинная кровь				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	$10^{<3} - 6$	5	$10^{<3} - 5$
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	$10^{<3} - 1$		
<i>Streptococcus anginosus /constellatus</i>	1	$10^{<3} - 1$		
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	$10^{<3} - 4$	3	$10^{<3} - 3$
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	$10^{<3} - 2$		
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	$10^{<3} - 1$	1	$10^{<3} - 1$
<i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)	11	$10^{<3} - 11$	2	$10^{<3} - 2$
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1	$10^{<3} - 1$		
<i>Candida albicans</i>	2	$10^{<3} - 2$		
<i>Klebsiella pn</i>	2	$10^{<3} - 1$		
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	$10^{<3} - 8$	1	$10^{<3} - 1$
<i>Streptococcus oralis</i>	2	$10^{<3} - 2$		
<i>E.coli</i>	7	$10^{<3} - 7$	2	$10^{<3} - 2$
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	$10^{<3} - 1$		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	$10^{<3} - 1$		
<i>Lactobacillus jensenii</i>			1	$10^{<3} - 1$
<i>Corynebacterium falsenii</i>			1	$10^{<3} - 1$
<i>Bifidobacterium longum</i>			1	$10^{<3} - 1$
<i>Micrococcus luteus</i>			1	$10^{<3} - 1$
Выделенный микроорганизм	I группа (n=6)		II группа (n=0)	
	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n	Абс. число (n)	Концентрация КОЕ/мл - n
Отделяемое трахеобронхиального дерева				
<i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)	2	$10^{<3} - 2^*$		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	$10^{<3} - 1^*$		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	$10^{<3} - 1^*$		
<i>E. coli</i>	1	$10^{<3} - 1^*$		

Примечание: $10^{<3} - *$ - со среды обогащения $10^{<3}$ - скудный рост $10^3 - 10^4$ - умеренный рост $10^5 - 10^6$ - обильный рост

Как видно из данных, представленных в таблице 18, доля *S. agalactiae* (СГВ), выделенных в концентрации 10^{5-6} КОЕ/мл, составила 48% с

поверхности кожи заушной складки, 59% - из отделяемого полости рта. Из пуповинной крови и отделяемого трахеобронхиального дерева эти микроорганизмы выделялись в небольших количествах со среды обогащения.

Что же касается колонизации новорожденных, то *S.agalactiae* (СГВ) в I группе выделялся с поверхности кожи заушной складки в 32,3% (21/65), из отделяемого полости рта – в 28,8% (17/59), из пуповинной крови – в 19,6% (11/56), из аспирата трахеобронхиального дерева – в 33,3% (2/6), что было существенно выше, чем у детей II группы (таблица 18).

Следует отметить, что при бактериологическом исследовании материала с поверхности кожи заушной складки было выделено 2 и более микроорганизма у 15 детей I группы (23%) и 12 детей (34,3%) II группы. Также больше двух микроорганизмов было выделено при бактериологическом исследовании материала со слизистой полости рта: в I группе у 10 детей (16,9%), во II группе у 9 детей (25%), и содержимого трахеобронхиального дерева у 1 ребенка основной группы (20%).

Для установления влияния микробного фактора матери на колонизацию новорожденных мы проанализировали, как часто выделяются те или иные микроорганизмы как у матери, так и в разных локусах у ребенка. Эти данные представлены в таблице 19. Здесь также следует подчеркнуть основные микроорганизмы, возможные возбудители хориоамнионита, а именно *S.agalactiae* (СГВ), *Enterococcus faecalis* и *E.coli*.

Что касается *S.agalactiae* (СГВ), то нами проведены параллельные исследования по сравнению степени колонизации разных участков у детей, колонизированных этим микроорганизмом матерей. С этой целью обследовано 20 женщин (отделяемое влагалища) и их новорожденные дети. Материал с поверхности кожи заушной складки исследован у 18 детей этих женщин, отделяемое полости рта у 15 детей, пуповинная кровь – у 16 новорожденных, аспират трахеобронхиального дерева – у 2 младенцев. Тот же микроорганизм, что и у матери, а именно *S.agalactiae* (СГВ), был выделен с поверхности кожи заушной складки в 83,3% случаев (15/18), из отделяемого

полости рта – в 73,3% (11/15), из пуповинной крови – в 50% (8/16) и у всех двух детей из аспирата трахеобронхиального дерева (100%). Другие микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *E.coli*) выделялись одновременно из влагиалища матери и разных локусов у ребенка с частотой 18-50%, т.е. существенно реже.

Таблица 19 - Одновременное выделение микроорганизмов – основных возбудителей хориоамнионита из отделяемого влагиалища матери и разных локусов их новорожденных детей

Микроорганизм, выделенный из отделяемого влагиалища матери	Новорожденный			
	Поверхность кожи заушной складки	Отделяемо е полости рта	Пуповинная кровь	Аспират трахеобронхиального дерева
<i>S. agalactiae</i> (СГВ) (n=20)	15 (83,3%) (n=18)	11 (73,3%) (n=15)	8 (50%) (n=16)	2 (100%) (n=2)
<i>Enterococcus faecalis</i> (n=21)	7 (36,8%) (n=19)	5 (29,4%) (n=17)	6 (35,2%) (n=17)	1 (50%) (n=2)
<i>E.coli</i> (n=16)	3 (25%) (n=12)	2 (18,2%) (n=11)	3 (30%) (n=10)	-

Таким образом, результаты наших сравнительных исследований свидетельствуют о частой колонизации новорожденных детей *S.agalactiae* (СГВ) при наличии этого микроорганизма у матери – от 50 до 100%.

Результаты бактериологического исследования показали, что *S.agalactiae* (СГВ) в 2,3 раза чаще был выделен из отделяемого влагиалища рожениц I группы (95%ДИ 0,79-6,97; $p=0,119$), в сравнении с женщинами II группы. 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 клинко-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). Данные представлены в таблице 20 и рисунке 11.

Таблица 20 - Частота выделенного *Streptococcus agalactiae* (СГВ) у матери и ребенка из исследуемых локусов

	I группа Абс.число (%)	II группа Абс.число (%)	<i>p</i>	ОШ; 95% ДИ
Отделяемое влагалища (n=66)	20 (30,3%)	5 (15,6%)	0,119	
Внутренняя стенка матки (n=40)	5 (12,5%)	-		
Поверхность кожи заушной складки (n=65)	21 (32,3%)	4 (11,4%)	0,022	3,9 (1,24-12,66)
Отделяемое полости рта (n=59)	17 (28,8%)	4 (11,1%)	0,044	3,2 (0,99-10,56)
Пуповинная кровь (n=56)	11 (19,6%)	2 (5,7%)	0,065	4,0 (0,83-19,43)
Отделяемое ТБД (n=6)	2 (33,3%)	-		

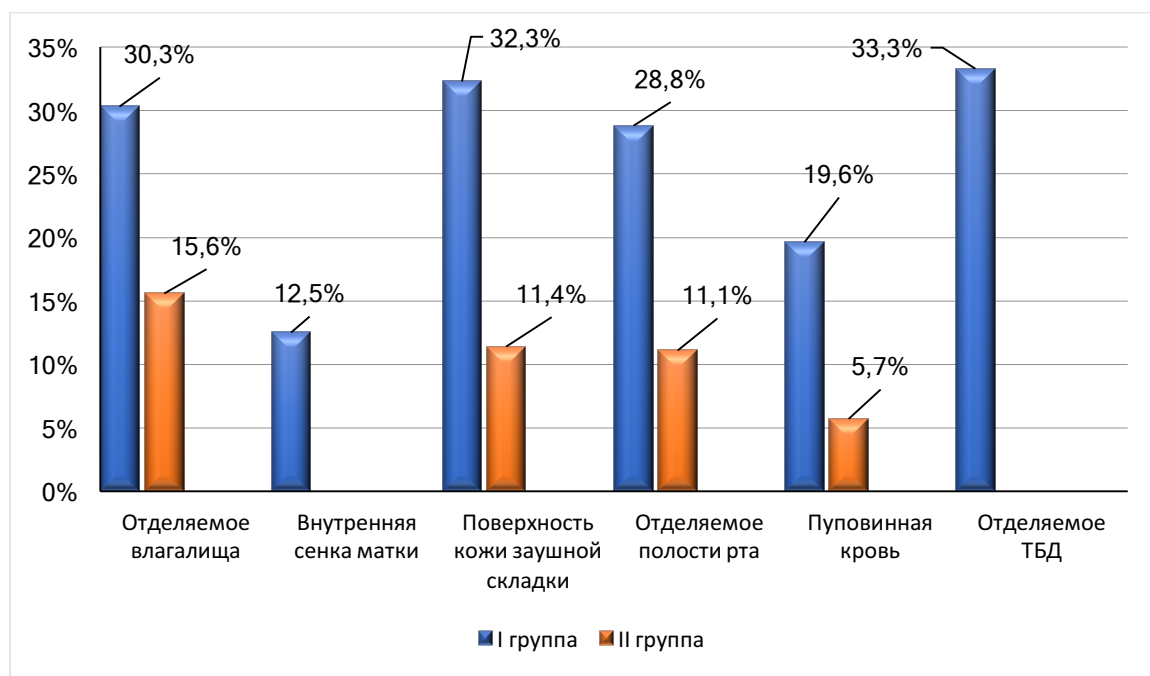


Рисунок 11 - Частота выделения *S.agalactiae* (СГВ) у матери и ребенка

Здесь следует отметить, что у 30,3% (20/66) женщин *S.agalactiae* (СГВ) был выделен из отделяемого влагалища и у 12,5% (5/40) – из полости матки. Этот микроорганизм можно считать возбудителем хориоамнионита, т.к. у 30% женщин наблюдается восходящее инфицирование *S.agalactiae* (СГВ) полости матки.

Нами также было установлено, что у всех детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом и наличием *S.agalactiae* (СГВ) в полости матки (n=5), эти микроорганизмы были также выделены из разных локусов их новорожденных

детей (во всех случаях с материала заушной складки и отделяемого полости рта и в трех случаях из пуповинной крови), однако клинические проявления инфекционного процесса не развил ни один ребенок.

При колонизации *S.agalactiae* (СГВ) влагалища рожениц I группы клиническая картина инфекционного процесса в виде врожденной пневмонии имела место у 1 ребенка (5%). При этом еще у двух детей (10%) было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного. У всех трех новорожденных выделены *S.agalactiae* (СГВ) с поверхности кожи заушной складки, и аспирата трахеобронхиального дерева у двух детей, включая ребенка с врожденной пневмонией. При микробиологическом исследовании пуповинной крови у ребенка с врожденной пневмонией не были выделены никакие микроорганизмы.

Еще у двух детей с врожденной пневмонией из отделяемого влагалища их матерей были выделены *Enterococcus faecalis* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. У ребенка от матери, колонизированной, *Enterococcus faecalis*, из исследованных локусов микроорганизмы не были выделены. А у ребенка от матери, колонизированной дрожжеподобными грибами рода *Candida*, с кожи заушной складки и ротовой полости были выделены *Staphylococcus hominis* (10^3 КОЕ/мл) и *Staphylococcus epidermidis* (10^3 КОЕ/мл), соответственно, а из аспирата трахеобронхиального дерева микроорганизмы не были выделены. Следует отметить, что все дети с диагностированной врожденной пневмонией родились через естественные родовые пути.

Кроме *S.agalactiae* (СГВ) у женщин I группы при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища были выделены *Enterococcus faecalis* (7/40) (17,5%) и *E.coli* (5/40) (12,5%). У их детей из различных локусов были выделены энтерококки в 71,4% случаев и в 60% - кишечная палочка. У одного ребенка было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного, при этом как из влагалища, так и с внутренней стенки матки женщины было выделено сочетание микроорганизмов *Enterococcus faecalis* и *E.coli*.

Еще двум детям было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного, при этом из влагалища матери одного ребенка был выделен *Staphylococcus epidermidis*, а у матери второго ребенка микроорганизмы не были выделены. У первого ребенка с поверхности кожи заушной складки, из отделяемого полости рта и из пуповинной крови были выделены *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*. У второго ребенка никаких микроорганизмов из исследуемых локусов выделено не было. Подавляющее большинство детей с диагнозом транзиторного тахипноэ родились путем операции кесарева сечения (60%).

Следует отметить, что 100% женщин основной группы (n=77) начали получать антибактериальную терапию, в среднем, за $3,95 \pm 5,21$ часов до родоразрешения при диагностировании акушерами-гинекологами хориоамнионита, согласно письму Министерства здравоохранения РФ от 6 февраля 2017 г. N 15-4/10/2-728 «Септические осложнения в акушерстве Клинические рекомендации (протокол лечения)» [17].

С целью уточнения характера внутриутробного инфицирования методом ПЦР определяли наличие в пуповинной крови ЦМВ. Исследование проведено у 80 новорожденных: из I группы – у 45 детей (58,4%), из группы сравнения – у 30 новорожденных (83,3%). В результате проведения ПЦР во всех случаях цитомегаловирус обнаружен не был.

3.1.3 Результаты нейросонографии обследованных детей

Среди сопутствующей патологии у обследованных новорожденных были выявлены изменения головного мозга в результате проведения нейросонографии в первые 72 часа жизни. В I группе чаще выявлялись геморрагические изменения в головном мозге в виде внутрижелудочкового кровоизлияния 1-й степени (7,6%). Умеренное повышение перивентрикулярной эхогенности в 8,5 раз чаще визуализировалось у детей основной группы (19,7% и 2,8%) (95%ДИ: 1,074-68,601).

По результатам проведенного анализа отмечались статистически значимые различия по частоте повышения перивентрикулярной эхогенности ($p^{I-II}=0,018$). Различия сравниваемых групп по наличию кист сосудистых сплетений правого и/или левого боковых желудочков, а также наличию субэпендимальных кист правого и/или левого боковых желудочков были статистически незначимыми ($p=0,085$ и $p=0,878$, соответственно). Эти данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Структура ультразвуковых изменений головного мозга у обследованных новорожденных (первые 72 часа жизни)

Патологические состояния	I группа (n=66)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
Без УЗ патологии	32	48,5	18	50	0,884
Внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени	5	7,6	0	0	0,091
Повышение перивентрикулярной эхогенности	13	19,7	1	2,8	0,018
Кисты сосудистых сплетений правого и/или левого боковых желудочков	12	18,2	12	33,3	0,085
Субэпендимальная киста правого и/или левого боковых желудочков	23	34,8	12	33,3	0,878

Из данных, приведенных в таблице 21, видно, что достоверно чаще у детей I группы имела место повышенная перивентрикулярная эхогенность. При определении связи выявленных изменений головного мозга у детей I группы (по данным проведения НСГ) с инфекционным фактором мы обнаружили, что повышенная перивентрикулярная эхогенность при НСГ у детей не коррелирует с какими-либо микроорганизмами, выделенными из влагалища их матерей (рисунок 12). Однако, нами была выявлена статистическая значимость в частоте повышенной перивентрикулярной эхогенностью при НСГ у детей и выделении *E.coli* из полости матки рожениц ($p=0,036$) (рисунок 13).

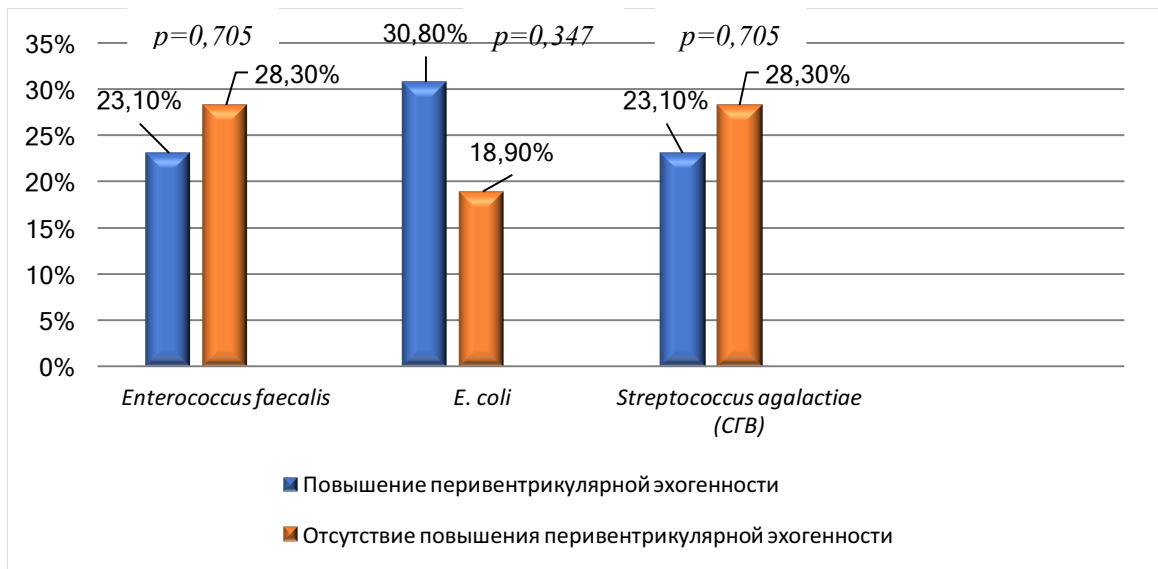


Рисунок 12 - Частота выделения микроорганизмов из влагалища у матерей при выявлении повышенной перивентрикулярной эхогенности при НСГ у новорожденных

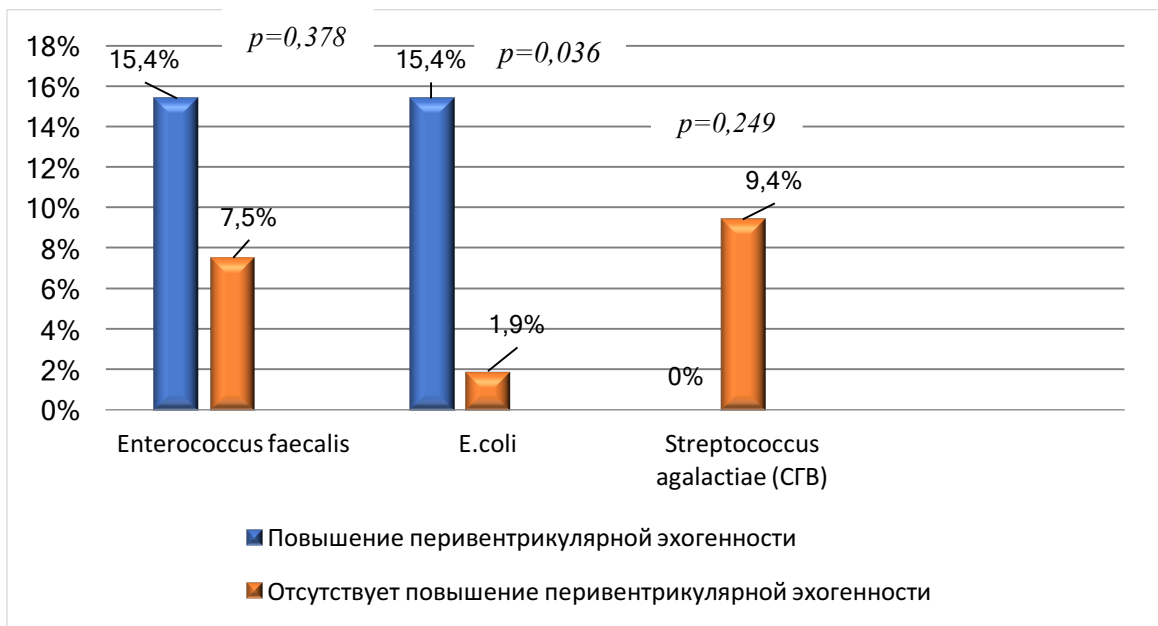


Рисунок 13 - Частота выделения микроорганизмов из полости матки матерей при выявлении повышенной перивентрикулярной эхогенности при НСГ у новорожденных

Таким образом, нами было выявлено, что высокая частота выделенных микроорганизмов из отделяемого влагалища - *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%) и *E. coli* (12,5%) рожениц может свидетельствовать об этиологии развившегося у нее хориоамнионита. Как и следовало ожидать, эти микроорганизмы чаще были

выделены из отделяемого влагалища, чем из полости матки (33,3% и 17,5% *Enterococcus faecalis*, 28,9% и 12,5% *E.coli*, 31,1% и 12,5% *Streptococcus agalactiae*), однако статистическая значимость была достигнута лишь по выделению СГВ ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что такой микроорганизм, как *Streptococcus agalactiae* (СГВ), самый частый возбудитель неонатального сепсиса, выделялся из полости матки у каждой третьей женщины, влагалище которой колонизировано этим микроорганизмом. Перинатальная колонизация разных локусов детей от матерей с хориоамнионитом наиболее часто была вызвана *S.agalactiae* (СГВ) и составила 50%-100% случаев, в более редких случаях имела место колонизация *Enterococcus faecalis* и *E.coli* – в 18%-50%. Однако, несмотря на выделенные микроорганизмы у женщины, клиническую картину инфекционного процесса, проявляющуюся в виде диагностированной врожденной пневмонии у их новорожденных детей, развили всего три ребенка (3,9%), которые получили антибактериальную терапию. При этом еще двум детям с признаками дыхательных нарушений, лабораторными отклонениями и установленным диагнозом транзиторного тахипноэ новорожденного, был проведен курс антибактериальной терапии в течение 72 часов с последующей отменой, учитывая нормализацию клинико-лабораторных данных.

Также мы выявили, что новорожденные от матерей с клиническими проявлениями хориоамнионита чаще рождаются в асфиксии умеренной степени, чем дети от матерей без диагностированного хориоамнионита (70,1% и 30,6%, соответственно). Дети основной группы достоверно чаще демонстрировали патологические клинические состояния раннего неонатального периода: дыхательную недостаточность с необходимостью в проведении респираторной терапии (10,4%) и гемодинамические нарушения, требующие медикаментозной коррекции (2,6%) ($p = 0,045$ и $p = 0,330$, соответственно). Однако статистически значимой связи между дыхательными, гемодинамическими нарушениями, и выделенными микроорганизмами у матери из отделяемого влагалища и полости матки не было выявлено ($p > 0,05$).

В результате проведения нейросонографии у детей основной группы в 8,5 раз чаще визуализировали повышение перивентрикулярной эхогенности в раннем неонатальном периоде, чем в группе сравнения (95%ДИ: 1,074-68,601). Статистически значимая связь повышения перивентрикулярной эхогенности при НСГ у детей была выявлена при выделении *E.coli* из полости матки женщин I группы ($p=0,036$).

3.2 Оценка лабораторных показателей обследованных новорожденных

Вследствие высокого риска реализации инфекционного процесса у новорожденных, матерям которых был диагностирован клинический хориоамнионит, нами была проведена оценка лабораторных анализов: изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) пуповинной крови, уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов капиллярной крови младенцев, а также С-реактивного белка (СРБ) венозной крови. С целью изучения влияния инфекционного фактора на повреждение глиальной ткани головного мозга у новорожденного был изучен уровень белка S100B в пуповинной крови.

3.2.1 Анализ содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в пуповинной крови новорожденных

При исследовании цитокинового статуса, а именно ИЛ-1 β (референтные пределы 0-50 пг/мл) и ИЛ-6 (референтные пределы 0 - 50 пг/мл) в пуповинной крови были выявлены колебания в сравниваемых группах. Отмечено повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в пуповинной крови, преимущественно в группе новорожденных детей от матерей с клиническим хориоамнионитом ($n=57$). Среднее значение ИЛ-1 β в I группе составило $63,9 \pm 294,29$ пг/мл (min 0; max 2228); тогда как во II группе ($n=36$) $10,833 \pm 24,57$ пг/мл (min 0; max 139). Среднее значение ИЛ-6 в I группе

составило $344,3 \pm 570,8$ пг/мл (min 1; max 2874), во II группе $35,5 \pm 106,8$ пг/мл (min 0; max 607). Согласно результатам проведенного анализа, отмечались статистически значимые различия по уровню содержания ИЛ-6 в пуповинной крови между сравниваемыми группами в зависимости от наличия/отсутствия хориоамнионита у женщины ($p=0,002$), тогда как различия по уровню ИЛ-1 β в пуповинной крови были статистически не значимыми ($p=0,223$).

Так же нами были установлены статистически значимые различия по повышенному содержанию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в пуповинной крови в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА матерей ($p = 0,021$ и $p = 0,000$, соответственно).

При наличии клинического хориоамнионита матерей существенно возрастал шанс повышения содержания провоспалительных цитокинов в пуповинной крови: ИЛ-1 β - в 8,4 раза (95% ДИ: 1,0-67,9) и ИЛ-6 – в 7,4 раз (95% ДИ: 2,5-21,7), в сравнении с группой детей без клинического хориоамнионита их матерей.

На рисунке 14 представлены повышенное содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА матерей обследованных детей.

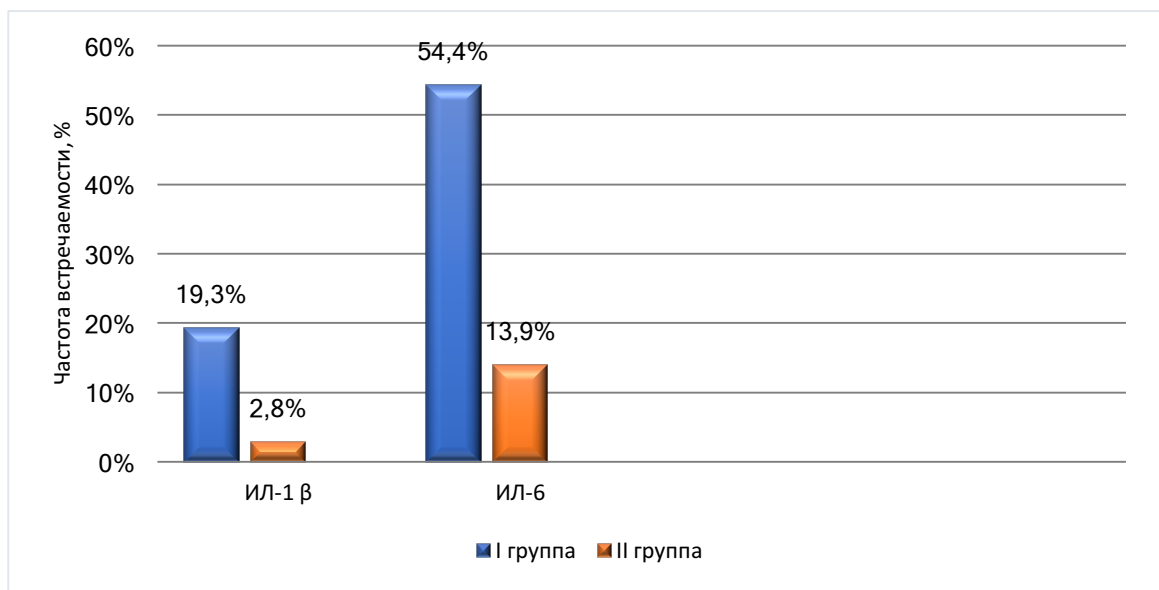


Рисунок 14 - Сравнение частоты повышенного содержания медиаторов воспаления в пуповинной крови в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА матерей

На рисунках 15, 16 сопоставлены значения ИЛ-1 β и ИЛ-6 в пуповинной крови в зависимости от наличия/отсутствия клинического хориоамнионита матерей обследованных новорожденных.

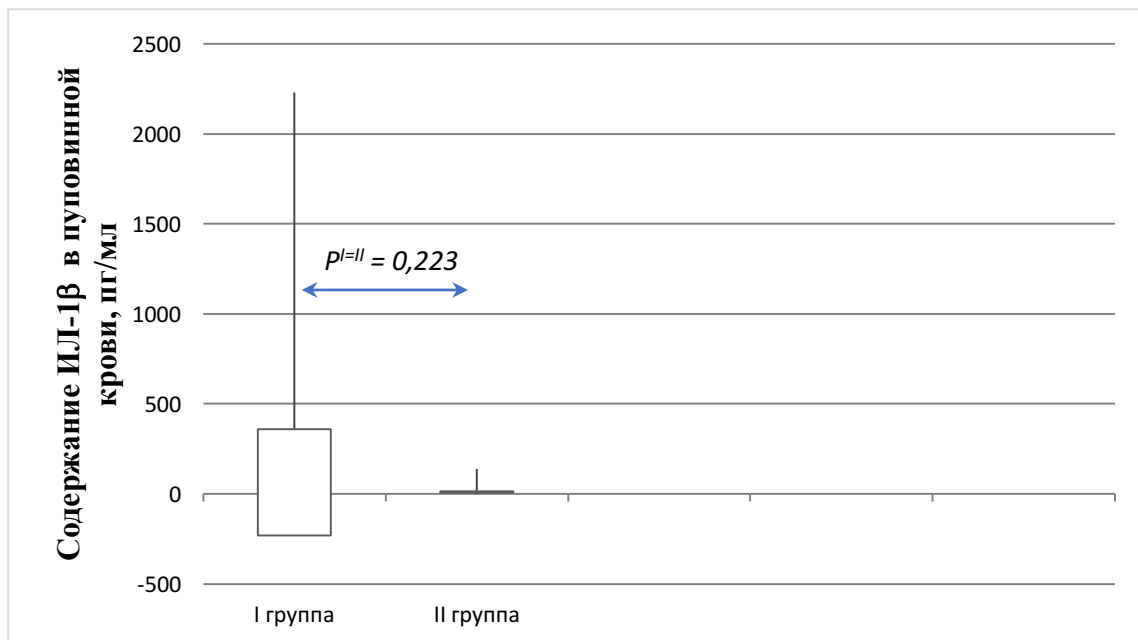


Рисунок 15 - Содержание ИЛ-1 β в пуповинной крови у обследованных новорожденных

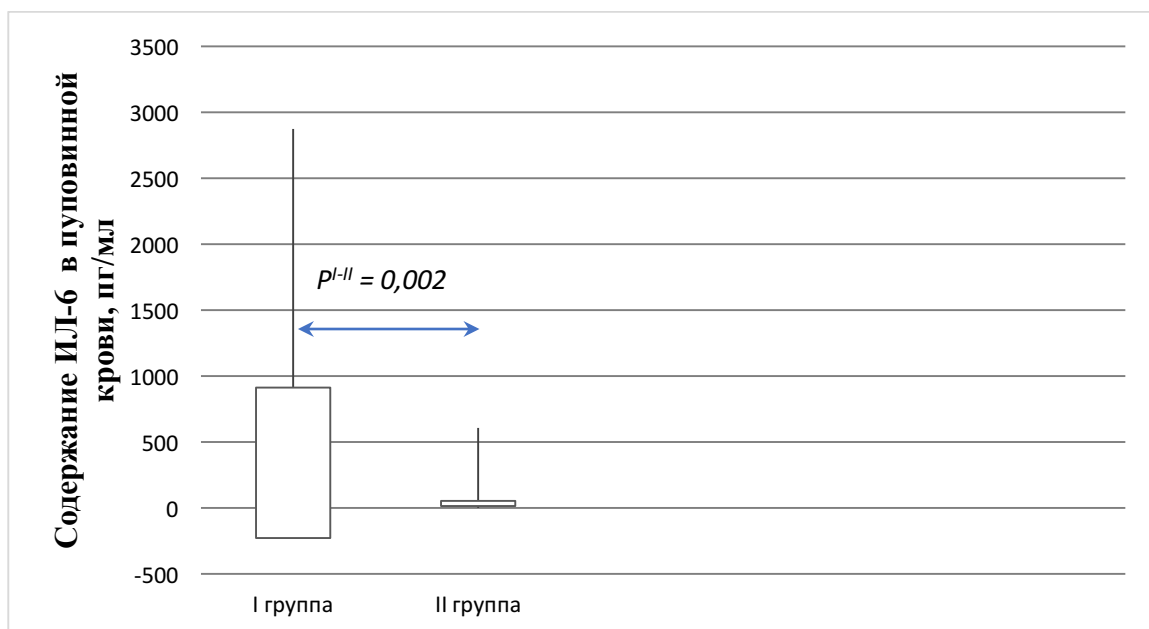


Рисунок 16 - Содержание ИЛ-6 в пуповинной крови у обследованных новорожденных

3.2.2 Анализ содержания белка S100B в пуповинной крови обследованных новорожденных

Для определения влияния внутриутробного инфекционного фактора на повреждение глиальной ткани головного мозга обследованных детей, нами был определен уровень белка S100B в пуповинной крови. При исследовании белка S100B в пуповинной крови (референтные значения 0,0-0,11 мкг/л) было выявлено повышенное содержание исследуемого показателя во всех сравниваемых группах: в I группе (n=57) среднее значение составило $0,60 \pm 0,51$ мкг/л (min 0,15, max 2,41), во II группе (n=36) $0,49 \pm 0,96$ мкг/л (min 0,19, max 3,3) (таблица 22). Следует отметить, что у всех детей, которым проводилось исследование данного показателя не было клинических проявлений инфекционного процесса.

Согласно результатам проведенного анализа, статистически значимых различий по среднему содержанию белка S100B пуповинной крови в сравниваемых группах выявлено не было ($p=0,702$).

Таблица 22 - Среднее содержание белка S100B в пуповинной крови у обследованных новорожденных ($M \pm SD$)

Показатель	I группа (n=57)	II группа, (n=36)	<i>p</i>
Белок S100B, мкг/л	$0,60 \pm 0,51$	$0,49 \pm 0,96$	<i>0,702</i>

На рисунке 17 сопоставлены значения белка S100B в пуповинной крови в зависимости от наличия/отсутствия клинического хориоамнионита матерей обследованных новорожденных.

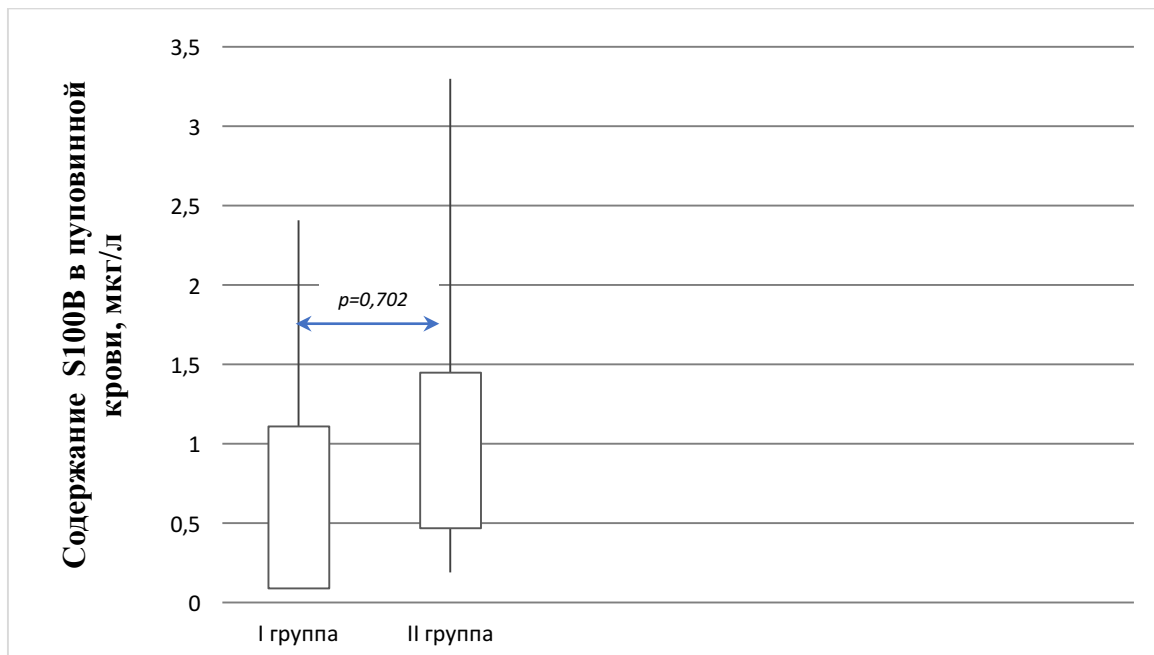


Рисунок 17 - Содержание белка S100B в пуповинной крови у обследованных новорожденных

3.2.3 Оценка клинического анализа крови у обследованных новорожденных (в первые 24 часа жизни)

Средние значения ($M \pm SD$) показателей клинического анализа капиллярной крови новорожденных детей в первые 24 часа жизни представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Среднее содержание показателей клинического анализа капиллярной крови у обследованных новорожденных в первые 24 часа жизни ($M \pm SD$)

Показатели гемограммы	I группа, (n=77) (min; max)	II группа, (n=36) (min; max)	<i>p</i>
1	2	3	4
Лейкоциты ($\cdot 10^9$)	20,25 \pm 7,36 (8,3; 40,2)	22,23 \pm 5,55 (11,1; 32)	0,153
Нейтрофилы, %	67,71 \pm 7,18 (45; 83)	67,72 \pm 7,63 (49; 80)	0,996
Абсолютное число нейтрофилов	13770,92 \pm 5552,55 (4980; 30618)	15261,80 \pm 4851,34 (7140; 24960)	0,170
Тромбоциты ($\cdot 10^9$)	245,09 \pm 60,74 (84; 370)	275,52 \pm 58,88 (182; 441)	0,014

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4
Лимфоциты (%)	20,53±6,97 (7; 44)	21,27±6,50 (9; 37)	0,590
Моноциты (%)	9,66±2,7 (4;19)	8,47±2,39 (4; 13)	0,026

Средний уровень показателей гемограммы в сравниваемых группах не имел выраженных отличий.

Лейкоцитоз ($Le > 34 \cdot 10^9$) в 1-ые 24 часа жизни был выявлен у 5 (6,5%) новорожденных детей основной группы, тогда как в группе сравнения уровень лейкоцитов не превышал $34 \cdot 10^9/л$. Статистической значимости между сравниваемыми группами выявлено не было ($p=0,118$).

Нейтрофилез за счет выявления в крови незрелых форм нейтрофилов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево) встречался в 4,2 раза чаще (95% ДИ: 1,557-11,154) в основной группе. Также в I группе отмечено повышение уровня моноцитов в 2,1 раз (95% ДИ: 0,756-6,164). По всем остальным сравниваемым критериям показателей гемограммы статистической значимости выявлено не было ($p > 0,05$).

Следует отметить, что детям I группы, у которых в 1-ые 24 часа жизни в клиническом анализе крови был выявлен лейкоцитоз ($> 34 \cdot 10^9$) ($n=5$) и/или нейтрофилез ($> 61\%$) ($n=65$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево проводилось контрольное исследование на 2-5 сутки жизни. При этом, при отсутствии у новорожденного клинических проявлений инфекционного процесса антибактериальная терапия не проводилась ($n=72$). В результате проведения контрольного анализа крови уровень лейкоцитов нормализовался на 2-3 сутки жизни в 100% случаев ($n=5$), один из этих детей получил курс антибактериальной терапии, а лейкоцитарная формула нормализовалась у детей на $2,5 \pm 1,0$ сутки жизни в 88,6% случаев ($n=31$) без назначения противомикробных препаратов.

В группе сравнения лейкоцитоз не имел ни один ребенок, тогда как нейтрофилез – 31 ребенок (86,1%), сдвиг лейкоцитарной формулы влево – 6

детей (16,7%). При контроле клинического анализа крови на 2 сутки жизни все показатели были в пределах возрастных нормальных значений.

Необходимо подчеркнуть, что лейкопения и нейтропения не была выявлена ни у одного обследованного ребенка.

Сравнение показателей клинического анализа крови (лейкоцитоза, нейтрофилия, тромбоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза) в исследуемых группах представлено в таблице 24.

Таблица 24 - Сравнение частоты лейкоцитоза, нейтрофилия, тромбоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза в исследуемых группах

Показатели	I группа (n=77) (%)	II группа (n=36) (%)	<i>p</i>	ОШ; 95% ДИ
Le ($\geq 34 \cdot 10^9$)	5 (6,5%)	0 (0%)	0,118	-
Le ($\leq 5 \cdot 10^9$)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Нейтрофилия (>61%)	65 (84,4%)	31 (86,1%)	0,815	0,8; (0,283-2,698)
Нейтропения (менее 1,0 x 10 ⁹ /л)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	35 (45,4%)	6 (16,7%)	0,004	4,2 (1,557-11,154)
Тромбоцитопения ($< 150 \cdot 10^9$)	5 (6,5%)	0 (0%)	0,118	-
Лимфоцитоз (>31%)	7 (9%)	3 (8,3%)	0,895	1,1 (0,267-4,526)
Моноцитоз (>6%)	68 (88,3%)	28 (77,8%)	0,145	2,1 (0,756-6,164)

3.2.4 Анализ уровня С-реактивного белка у обследованных новорожденных (на 3 и 5 сутки жизни)

При исследовании показателей СРБ (референтные пределы 0 - 10 мг/л) венозной крови у доношенных новорожденных на 3 сутки жизни среднее значение составило в I группе (n=64) $13,6 \pm 13,4$ мг/л (min 0,4, max 66,69), во II группе (n=36) $4,47 \pm 4,15$ мг/л (min 0,3, max 15,6).

Согласно результатам проведенного анализа, нами были установлены статистически значимые различия повышенного уровня СРБ венозной крови

новорожденных на 3 сутки жизни в зависимости от наличия/отсутствия клинического хориоамнионита их матерей ($p=0,000$). Повышение уровня СРБ венозной крови у детей основной группы встречался в 10,3 раза чаще (95% ДИ: 2,8-37,1), чем у новорожденных группы сравнения (таблица 25).

Таблица 25 - Сравнение частоты повышения показателей СРБ венозной крови на 3 сутки жизни у обследуемых новорожденных.

Показатель	I группа, (n=64)	II группа, (n=36)	<i>p</i>	ОШ; 95% ДИ
СРБ (>10мг/л)	31 (48,4%)	3 (8,3%)	0,000	10,3; (2,8-37,1)

31 доношенный ребенок (48,4%) основной группы и 3 ребенка из группы сравнения (8,3%) на 3 сутки жизни имели повышенный уровень СРБ в венозной крови $24,06 \pm 12,47$ мг/л (min 10,57, max 66,69) и $14,21 \pm 1,73$ мг/л (min 0,3, max 15,62), соответственно. В связи с чем всем детям проводился контроль исследуемого показателя на 4-5 сутки жизни. Среднее значение СРБ венозной крови на 5 сутки жизни составило в группе детей от матерей с хориоамнионитом (n=31) $9,32 \pm 4,08$ мг/л (min 3,76, max 20,76), во группе детей от матерей без диагностированного хориоамнионита (n=3) $4,4 \pm 1,0$ (min 3,44, max 5,45) (рисунок 18). У 90,3% детей основной группы СРБ нормализовался без назначения антибактериальной терапии.

Следует отметить, что в группе сравнения, у всех новорожденных детей клинических проявлений инфекций не наблюдалось, поэтому показаний к назначению антибактериальной терапии не было, несмотря на повышенный уровень СРБ на 3 сутки жизни у трех детей, нормализовавшийся в динамике.

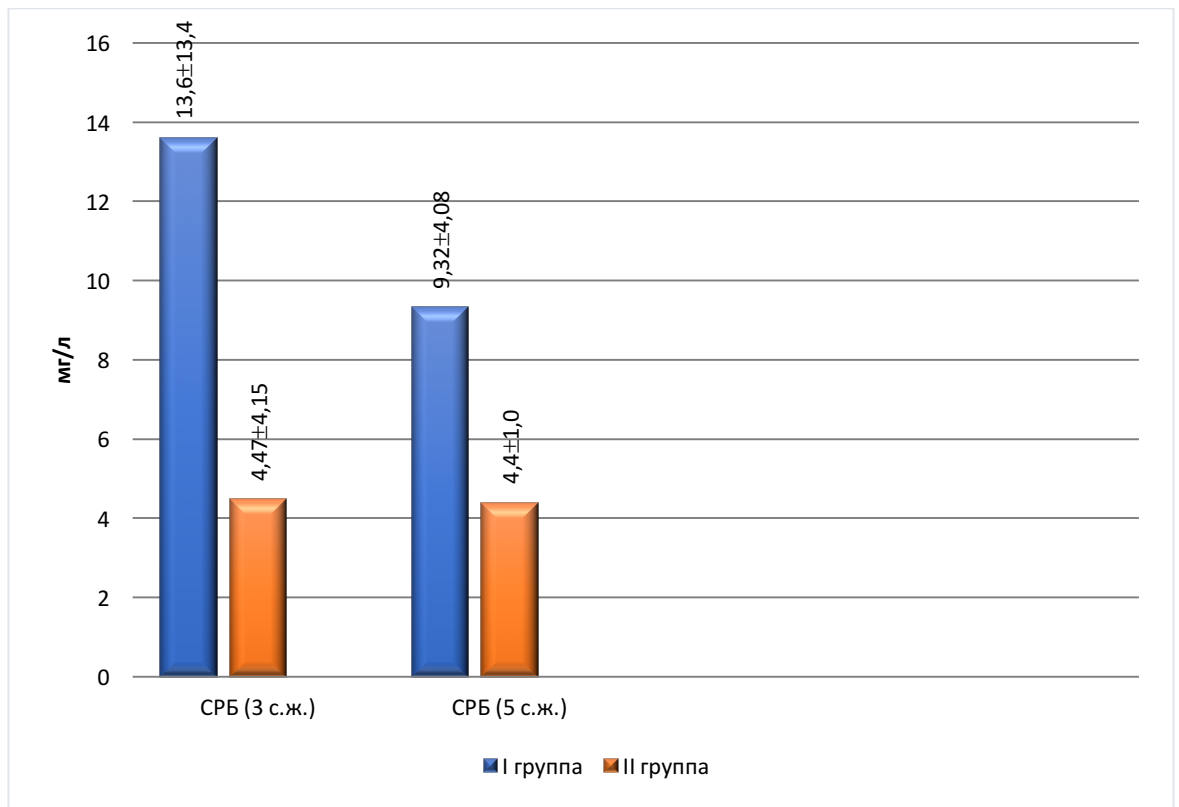


Рисунок 18 - Среднее содержание СРБ венозной крови новорожденных в сравниваемых группах (на 3 и 5 сутки жизни)

Таким образом, в результате оценки исследуемых лабораторных показателей нами сделаны следующие выводы: у новорожденных от матерей с клиническим хориоамнионитом чаще регистрируется повышенный уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β 19,3% и 2,8%; ИЛ-6 54,4% и 13,9%), С-реактивного белка венозной крови (48,4% и 8,3%), а также сдвиг лейкоцитарной формулы до незрелых форм нейтрофилов в капиллярной крови (45,4% и 16,7%), в сравнении с детьми, матерям которых не был диагностирован клинический хориоамнионит. При этом ни у одного обследованного ребенка не было выявлено снижения числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. Повышение концентрации белка S100B в пуповинной крови у всех новорожденных, независимо от наличия/отсутствия клинических признаков хориоамнионита свидетельствует об отсутствии влияния внутриутробного инфекционного фактора на повреждение глиальной ткани головного мозга детей.

3.3 Терапия и динамическое наблюдение обследованных новорожденных в раннем неонатальном периоде

Учитывая широкое изучение вопроса во всем мире о применении превентивной антибактериальной терапии новорожденным от матерей с ХА с первых часов жизни, одной из наших задач было обосновать алгоритм антибактериальной терапии доношенным новорожденным, родившимся от матерей с признаками клинического хориоамнионита.

Нами было обследовано 113 доношенных новорожденных. В I группу (основную) вошли новорожденные с отягощенным инфекционным анамнезом от матерей с клиническим хориоамнионитом ($n=77$), во II группу (сравнения) - новорожденные от матерей без клинических проявлений хориоамнионита. Стартовым препаратом антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных родильного дома был полусинтетический пенициллин + ингибитор бета-лактамаз широкого спектра действия - сультасин.

Из 77 новорожденных основной группы антибактериальную терапию получили 3 ребенка (3,9%), показанием к назначению которой послужила диагностированная врожденная пневмония, что является показанием к назначению противомикробных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденные Министерством Здравоохранения РФ [9]. 5 доношенным новорожденным основной группы было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного из них 3 детям антибактериальная терапия не была назначена и 2 ребенка получили курс антибактериальной терапии. У трех детей имелись только клинические проявления ДН без лабораторных отклонений, в связи с чем антибактериальная терапия не проводилась. Два младенца, получившие курс противомикробной терапии имели клинические проявления ДН в сочетании с лабораторными отклонениями: у одного - лейкоцитоз ($>34 \cdot 10^9$) в сочетании со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, но без повышенного уровня СРБ и у второго

ребенка - в гемограмме, так же отмечался лейкоцитоз в сочетании с нейтрофилезом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево, и повышением уровня СРБ в венозной крови. К третьим суткам клинических проявлений инфекционного процесса не отмечалось у обоих новорожденных, клинический анализ крови нормализовался, в связи с чем антибактериальная терапия была завершена, несмотря на повышенный уровень СРБ у одного младенца, который нормализовался в динамике (на 5 сутки жизни).

Учитывая отсутствие клинико-лабораторных данных за инфекционный процесс 72 ребенка (93,5%) основной группы антибактериальную терапию не получили. За этими детьми проводилось динамическое наблюдение врачом-неонатологом.

В группе сравнения ($n=36$) ни одному ребенку антибактериальная терапия не была назначена, ввиду отсутствия анамнестических, клинических и лабораторных показаний.

В результате проведенного анализа, статистически значимые различия в необходимости проведения антибактериальной терапии доношенным новорожденным в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА выявлено не было ($p=0,231$).

Помимо антибактериальной терапии, новорожденные с инфекционно-воспалительным и патологическим процессами раннего неонатального периода на этапе родильного дома получали респираторную терапию (ИВЛ, неинвазивная вентиляция, оксигенотерапия), инфузионную терапию, инотропную поддержку, фототерапию.

Согласно результатам проведенного анализа, нами были установлены статистически значимые различия в проведении респираторной терапии новорожденным в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА матерей ($p=0,033$). Различия сравниваемых групп в необходимости проведения комплексной терапии (инфузионная терапия, коррекция гемодинамических нарушений, антибактериальная терапия, фототерапии)

новорожденным от матерей с и без клинического ХА были статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Новорожденным I группы показанием для проведения инфузионной терапии явилась необходимость парентеральной дотации жидкости, электролитов в связи с отсутствием полного энтерального питания, а также необходимость проведения волемической нагрузки и обезболивающей терапии. В качестве центрального венозного доступа на этапе родильного дома проводилась катетеризация пупочной вены с соблюдением правил асептики, которая использовалась не более 1-2 дней и катетеризация периферической вены периферическим венозным катетером. Инфекционных осложнений катетеризации вен (флебит, абсцесс) у обследованных новорожденных зафиксировано не было.

Показанием к проведению инотропной терапии у 2 (2,6%) доношенных новорожденных основной группы явилось улучшение тканевой перфузии и оксигенации, а также увеличение сердечного выброса у новорожденных с артериальной гипотензией. Инотропная поддержка обеспечивалась введением препаратов добутамин, дофамин, адреналин. Дофамин и добутамин использовались как препараты с положительным инотропным эффектом в дозе 5-10 мкг/кг/мин и 5-15 мкг/кг/мин (в большей степени 5 мкг/кг/мин и 10 мкг/кг/мин соответственно).

Показанием для проведения консервативной терапии неонатальной желтухи явилось повышение уровня билирубина венозной крови у 3 детей (4,1%) основной группы и 2 детей (5,6%) группы сравнения.

Проводимая терапия обследованным новорожденным представлена в таблице 26.

Таблица 26 - Частота применения проводимой терапии обследованным новорожденным

Вид терапии	I группа (n=77)		II группа (n=36)		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
1	2	3	4	5	6

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6
Респираторная терапия (ИВЛ, неинвазивная вентиляция), кислородотерапия	8	10,4%	0	0%	0,045
Инфузионная терапия	13	16,9%	0	0%	0,009
Инотропная терапия + волемическая нагрузка	2	2,6%	0	0%	0,330
Антибактериальная терапия	5	6,5%	0	0%	0,118
Фототерапия	3	4,1%	2	5,6%	0,690

Всего в переводе в ОРИТН родильного дома нуждались 14 новорожденных детей I группы (18,2%), из которых 3 ребенка (3,9%) были переведены в другие стационары города для дальнейшего обследования и лечения с диагнозом «врожденная пневмония», а 11 детей (14,3%) были переведены в палаты совместного пребывания родильного дома и в дальнейшем выписаны домой.

Показаниями к переводу в ОРИТН из родильного зала для детей основной группы послужили: дыхательные и гемодинамические нарушения, необходимость в динамическом наблюдении за детьми, перенесших асфиксию умеренной степени при рождении, нарушения церебрального статуса новорожденного, проявляющийся в виде церебральной возбудимости. Средний койко-день пребывания в ОРИТН родильного дома, выписанных домой детей основной группы составил $1,8 \pm 0,7$ дней.

Новорожденные, включенные в исследование, были выписаны домой, или переведены в стационары детских больниц города. Из I группы были выписаны домой 74 ребенка (96,1%), из II группы 36 (100%) детей. 3 ребенка основной группы были переведены в детские городские больницы (3,9%). Сводные данные по исходам обследованных детей представлены на рисунке 20.

Средний койко-день выписанных домой из родильного дома детей 1 группы составил $5,6 \pm 1,1$ дней, 2 группы $4,2 \pm 0,7$ дней. Средний койко-день переведенных в ДГБ детей 1 группы составил 2 ± 1 дней. Данные представлены на рисунке 19.

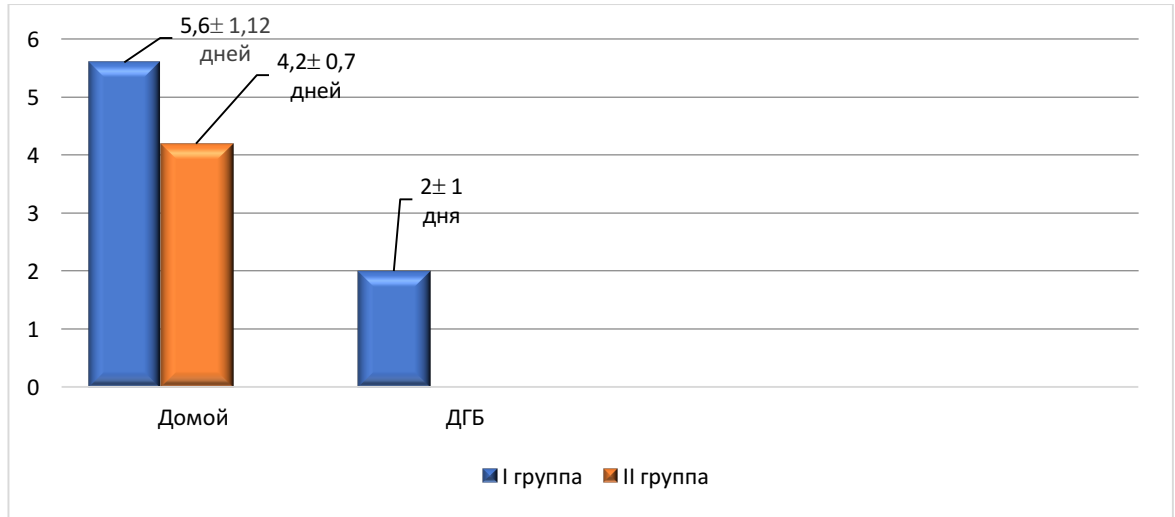


Рисунок 19 - Средний койко-день пребывания в родильном доме и выписанных домой/переведенных детей в ДГБ.

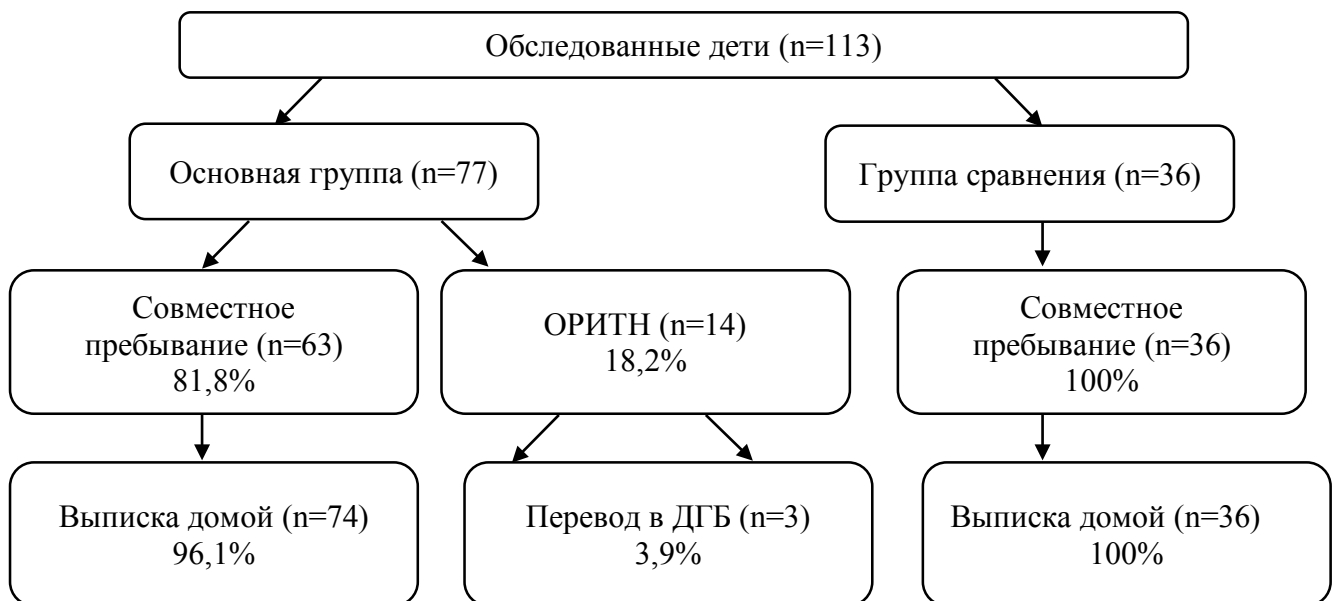


Рисунок 20 - Исходы обследованных детей

Таким образом, новорожденные дети от матерей с ХА чаще нуждаются в проведении комплексной терапии (респираторной, инотропной, инфузионной

терапии, а также антибактериальной терапии) в сравнении с детьми, матерям которых не был диагностирован клинический хориоамнионит.

При сравнении доношенных новорожденных от матерей с клиническим ХА и детей без отягощенного инфекционного материнского анамнеза мы выявили, что в антибактериальной терапии нуждались только 3 ребенка основной группы с диагностированной врожденной пневмонией, что является прямым показанием к назначению антибиотикотерапии, согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом Российской Федерации, а также 2 ребенка с клиническими проявлениями инфекционного процесса (дыхательная недостаточность) в сочетании с лабораторными отклонениями (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня СРБ в венозной крови).

Мы полагаем, что хориоамнионит у женщины при отсутствии клинико-лабораторных данных за наличие инфекционного процесса у ее доношенного новорожденного не является показанием для проведения антибактериальной терапии. Тактика динамического наблюдения неонатолога в родильном доме/перинатальном центре является предпочтительной альтернативой превентивному назначению противомикробных препаратов. Подобный дифференцированный подход позволит снизить частоту назначения антибактериальной терапии доношенным новорожденным, что приведет к нормальной колонизации микробиома кишечника ребенка, снижению антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также продолжительности пребывания в стационаре детей. Выполнение таких мероприятий может увеличить оборот койки, снизить нагрузку на медицинский персонал и финансовые затраты учреждения.

3.4 Состояние здоровья обследованных детей на первом году жизни

Заключительным этапом настоящего исследования было изучение катамнеза новорожденных детей, которые родились от матерей с клиническим

хориоамнионитом. Катамнестическое наблюдение проводилось на основании неврологического и физического осмотров детей врачом-неврологом и врачом-педиатром на первом году жизни, а также на основании результатов проведения нейросонографии в 1,6,12 месяцев, анализа медицинской документации. При анализе медицинской документации, беседе с родителями во время проведения осмотра, оценивали частоту острых респираторных заболеваний, частоту инфекций мочевыделительной системы и острых кишечных инфекций на 1-ом году жизни, а также необходимость в назначении антибактериальной терапии. Проанализированы случаи госпитализации детей, а также длительность грудного вскармливания. Проведена оценка физического (на основании графиков, разработанных ВОЗ) и психомоторного развития детей на 1-ом году жизни с помощью шкал Журбы Л.Т. и Мастюковой Е.М. [4].

Под нашим наблюдением в течение 1 года жизни находился 61 ребенок (46,9%). В I группу (n=43) были включены дети от матерей с хориоамнионитом (45,7%), 2 группу (n=18) – дети от матерей без хориоамнионита (50%). В остальных 52 случаях катамнестические данные получить не удалось, в связи с изменением места жительства детей (n=3), отсутствием возможности родителей прийти на прием (n=48), летального исхода детей в раннем неонатальном периоде (n=1)

В возрасте 1 месяц жизни были осмотрены 43 ребенка (55,8%) из I группы и 17 детей (47,2%) – II группы. В 6 месяцев осмотрено 38 детей (49,3%) I группы и 18 детей (50%) II группы. В 1 год были осмотрены 33 (42,8%) ребенка I группы и 15 детей (41,6%) – II группы.

Проанализирована 61 история развития ребенка (ф112/у) (46,9%), включенных в катамнестическое наблюдение детей.

В результате проведенного анализа выявили, что дети от матерей с хориоамнионитом на первом году жизни чаще болели ОРЗ и ОКИ, чем дети от матерей без хориоамнионита. Данные представлены в таблице 27 и на рисунке 21.

Пациенты I группы характеризовались развитием ОРЗ в более раннем возрасте, в отличие от пациентов II группы ($4,6 \pm 2,6$ мес. и $7 \pm 2,8$ мес., $p=0,026$). Большая частота госпитализаций в связи с развитием тяжелого течения о.гастроэнтерита, о.ринофарингита и развития бронхообструктивного синдрома наблюдалась также в группе детей от матерей с хориоамнионитом, различия между сравниваемыми группами были статистически не значимыми ($p=0,253$). В проведении антибактериальной терапии дети нуждались с одинаковой частотой как в I, так и во II группах (17% и 17,6%). Аллергических заболеваний, заболеваний системы крови, а также развития пневмоний и патологии других систем органов у наблюдаемых детей зарегистрировано не было.

Следует отметить, что в течение первого месяца жизни ни у одного ребенка, находящегося под наблюдением, не было проявлений ОРЗ, ИМВС и ОКИ.

Таблица 27 - Данные катамнеза обследованных новорожденных в течение первого года жизни по заболеваемости (ОРЗ, ИМВС, ОКИ)

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

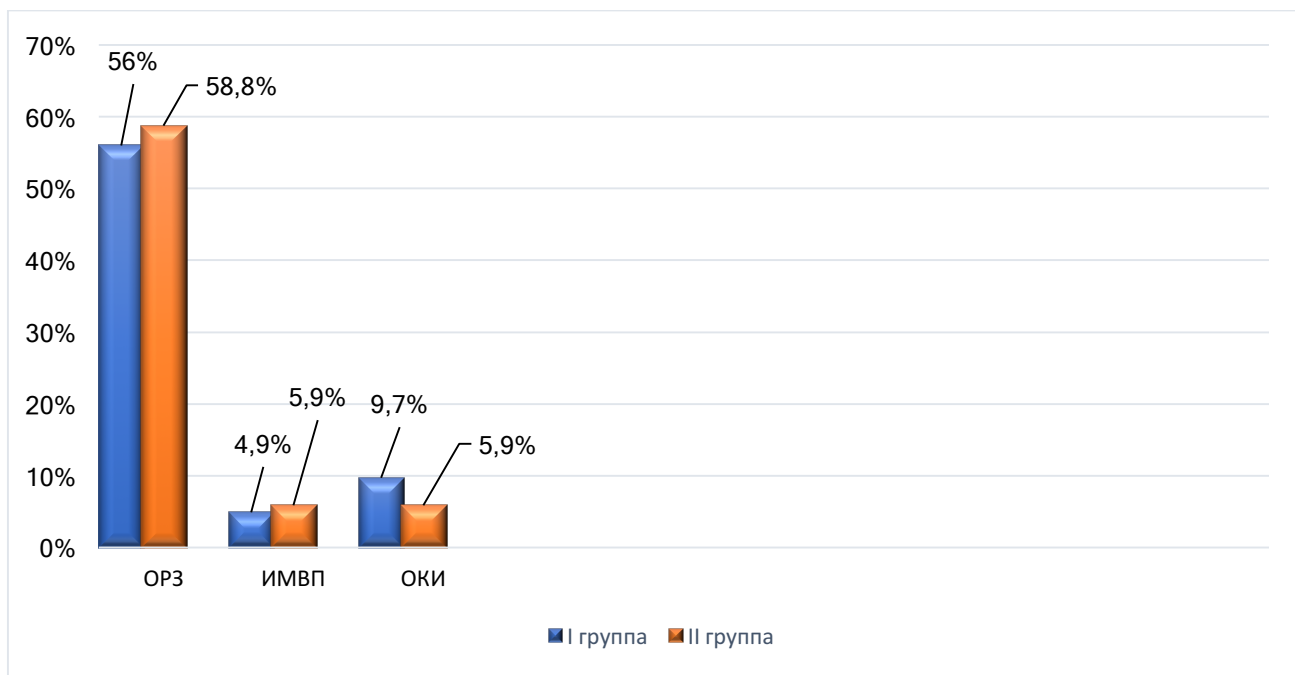


Рисунок 21 - Частота встречаемости заболеваний на 1-ом году жизни у обследованных детей

Кроме частоты перенесенных ОРЗ, ИМВС, ОКИ в нашем исследовании проводилась оценка физического развития у обследованных детей. Отклонения от нулевого значения (медиана) в пределах $\pm 1\sigma$ расценивалось как вариант нормы. Отклонения в пределах $+2\sigma$ – избыток массы тела 1 степени, -2σ – недостаточное питание умеренной степени – истощенный (дефицит массы тела 2 степени). Отклонения в пределах $+3\sigma$ – избыток массы тела 2 степени (ожирение), -3σ – Недостаточное питание тяжелой степени – крайне истощенный (дефицит массы тела 2 степени). Интерпретация показателей физического развития детей от 0 до 5 лет представлена в таблице 28.

Оценка физического развития (ФР) с помощью графиков масса тела – длина тела (z-scores) показала, что у детей от матерей с хориоамнионитом в возрасте 1 месяц жизни в 2,5 раз чаще показатели отношения массы тела к длине находились в зоне ниже 2σ , что соответствует дефициту массы тела 2ст., в сравнении со 2 группой (13,6% и 5,3%). Тогда как к 12 месяцам жизни у 2 наблюдаемых детей (5,9%) 1 группы параметры масса тела-длина тела находятся в диапазоне Z-критерия выше $+3\sigma$, что соответствует избытку

массы тела 2 степени (ожирение) и ниже -1σ у 2 детей (5,9%) первой группы, что соответствует дефициту массы тела 1 степени (таблица 29).

Таблица 28 - Интерпретация показателей физического развития детей от 0 до 5 лет (по данным ВОЗ)

Значение Z отклонения	Масса тела к длине/росту
Выше 3σ	Избыток массы тела 2 степени (ожирение)
Выше 2σ	Избыток массы тела 1 степени
Выше 1σ	Риск избыточной массы тела
0 (медиана) $\pm 1\sigma$	Норма
Ниже -1σ	Недостаточное питание легкой степени (дефицит массы тела 1 степени)
Ниже -2σ	Недостаточное питание умеренной степени – истощенный (дефицит массы тела 2 степени)
Ниже -3σ	Недостаточное питание тяжелой степени – крайне истощенный (дефицит массы тела 2 степени)

Таблица 29 - Данные катамнеза обследованных новорожденных в течение первого года жизни по физическому и психомоторному развитию

	I группа	II группа	<i>p</i>
Физическое развитие 1 мес	n=44	n=19	
- дефицит массы тела 2ст	6 (13,6%)	1 (5,3%)	0,332
- дефицит массы тела 1 ст	12 (27,3%)	5 (26,3%)	0,938
- норма	25 (56,8%)	13 (68,4%)	0,388
- избыток массы тела 1 ст	1 (2,3%)		0,508
Физическое развитие 6 мес	n=39	n=16	
- дефицит массы тела 2ст	1 (2,6%)		0,519
- дефицит массы тела 1 ст	5 (12,8%)	1 (6,3%)	0,478
- норма	31 (79,5%)	15 (93,7%)	0,195
- избыток массы тела 1 ст	2 (5,1%)		0,357
Физическое развитие 12 мес	n=34	n=14	
- дефицит массы тела 1 ст	2 (5,9%)		0,354
- норма	29 (85,3%)	14 (100%)	0,130
- избыток массы тела 1 ст	1 (2,9%)		0,517
- избыток массы тела 2 ст	2 (5,9%)		0,354
Психомоторное развитие 1 мес	n=43	n=17	
- вариант нормы	43 (100%)	17 (100%)	
- задержка развития			
Психомоторное развитие 6 мес	n=37	n=18	
- вариант нормы	37 (100%)	18 (100%)	
- задержка развития			
Психомоторное развитие 12 мес	n=33	n=15	
- вариант нормы	33 (100%)	15 (100%)	

Количественная оценка психо-моторного развития по шкале Журбы Л.Т. и Мастюковой Е.М. проводилась с учетом динамики нормального возрастного

развития на основе показателей, которые оценивались по четырехбалльной системе (оптимальное развитие функции – 3 балла, ее отсутствие – 0 баллов). Оптимальная оценка соответствовала 30 баллам. Варианту возрастной нормы соответствовала оценка 27-29 баллов. При оценке 23-26 баллов дети были отнесены к группе риска; оценка 13-22 балла свидетельствовала о задержке психо-моторного развития; оценка ниже 13 баллов составляла детей с тяжелой общей задержкой развития в результате органического поражения центральной нервной системы [4]. В пролонгированном наблюдении за детьми в 100% случаев количество баллов соответствовало варианту возрастной нормы.

В комплексном неврологическом обследовании всем детям проводилось ультразвуковое исследование головного мозга на первом году жизни в возрасте 1,6,12 месяцев. Было проведено сравнение результатов ультразвуковых изменений головного мозга у наблюдаемых детей в зависимости от наличия/отсутствия клинического хориоамнионита матерей. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Структура ультразвуковых изменений головного мозга у обследованных новорожденных

Ультразвуковые изменения головного мозга	I группа		II группа		<i>p</i>
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%	
1	2	3	4	5	6
1 месяц	n=44		n=25		
- Без УЗ патологии	18	40,9%	11	44%	0,803
- Кисты сосудистых сплетений ПБЖ и/или ЛБЖ	7	15,9%	5	20%	0,667
- Субэпендимальная киста ПБЖ и/или ЛБЖ	8	18,2%	7	28%	0,342
- Увеличение размеров ликворосодержащих пространств	2	4,5%	1	4%	0,915
- Кисты сосудистых сплетений + субэпендимальная киста ПБЖ и/или ЛБЖ	9	20,5%	1	4%	0,062

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
6 месяцев	n=40		n=18		
- Без УЗ патологии	28	70%	14	77,8%	0,540
- Кисты сосудистых сплетений ПБЖ и/или ЛБЖ	3	7,5%	0		0,233
- Субэпендимальная киста ПБЖ и/или ЛБЖ	2	5%	3	16,7%	0,144
- Увеличение размеров ликворосодержащих пространств	3	7,5%	0	0%	0,233
- Кисты сосудистых сплетений + субэпендимальная киста ПБЖ и/или ЛБЖ	4	10%	1	5,6%	0,577
12 месяцев	n=36		n=17		
- Без УЗ патологии	36	100%	17	100%	-

При сопоставлении данных ультразвукового исследования головного мозга на первом году жизни (1,6,12 месяцев) с клиническими осмотрами обследованных детей мы выявили, что патологические изменения головного мозга на первом году жизни (кисты сосудистых сплетений и/или субэпендимальные кисты боковых желудочков, увеличение размеров ликворосодержащих пространств) не вызывают нарушения физического и психомоторного развития детей. В результате проведенной оценки было выявлено, что отсутствие ультразвуковых патологических изменений в возрасте 1 год жизни имели 100% детей, находящиеся под наблюдением. Имеющиеся изменения в 1 и 6 месяцев не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Нами была проанализирована длительность грудного вскармливания на первом году жизни. В результате проведенного анализа было выявлено, что в группе детей от матерей с хориоамнионитом частота грудного вскармливания была ниже, чем во II группе (71,1% и 88,9%), однако различия между сравниваемыми группами по грудному вскармливанию в возрасте 1, 6 и 12 месяцев жизни были статистически незначимыми ($p=0,134$; $p=0,330$; $p=0,306$ соответственно). Данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Данные катамнеза обследованных новорожденных в течение первого года жизни по виду вскармливания

	I группа	II группа	<i>p</i>
1 месяц жизни	n=45	n=18	
- Исключительно грудное вскармливание	32 (71,1%)	16 (88,9%)	0,135
- Искусственное вскармливание	9 (20%)	0	0,041
- Смешанное вскармливание	4 (8,9%)	2 (11,1%)	0,787
6 месяцев жизни	n=43	n=18	
- Грудное вскармливание + прикормы	28 (65,1%)	14 (77,8%)	0,331
- Искусственное вскармливание	12 (27,9%)	4 (22,2%)	0,646
- Смешанное вскармливание	3 (7%)	0	0,251
12 месяцев жизни	n=40	n=17	
- Грудное вскармливание + прикормы	25 (62,5%)	13 (76,5%)	0,307
- Искусственное вскармливание	13 (32,5%)	4 (23,5%)	0,499
- Смешанное вскармливание	2 (5%)	0	0,348

На рисунке 22 сопоставлена частота грудного вскармливания у наблюдаемых детей на первом году жизни в зависимости от наличия/отсутствия у матери хориоамнионита.

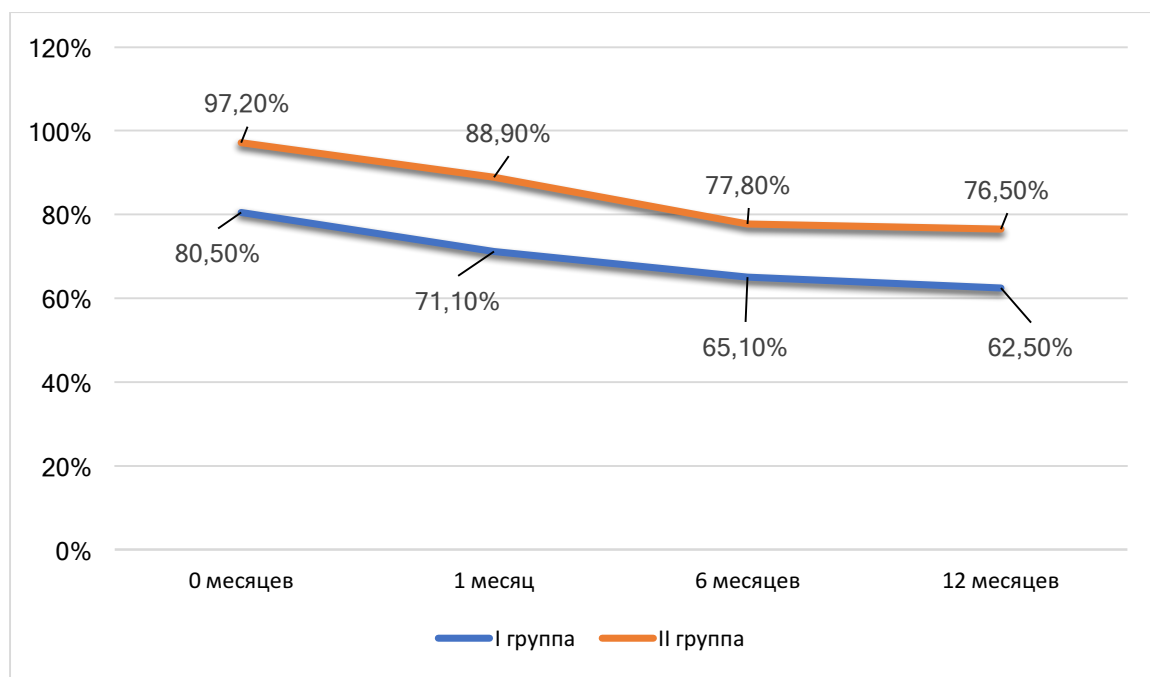


Рисунок 22 - Частота грудного вскармливания у детей на первом году жизни в зависимости от наличия/отсутствия ХА у матери

Таким образом, при наблюдении детей в течение 1-го года жизни, у матерей которых был диагностирован хориоамнионит, было установлено, что эти дети демонстрируют благоприятные физическое развитие, общее состояние здоровья и неврологические исходы. Эта группа детей не требует дополнительного диспансерного наблюдения на первом году жизни.

Также выявлено, что дети, рожденные от матерей с хориоамнионитом, чаще находились на искусственном вскармливании, что может быть обусловлено временным прекращением грудного вскармливания в раннем неонатальном периоде в связи с проведением антибактериальной терапии метронидазолом 47 роженицам (61%), при применении которого, согласно инструкции к препарату, кормление грудью рекомендуется прекратить.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день отсутствует единый подход ведения доношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде от матерей с хориоамнионитом, что может отражаться на состоянии ребенка и ухудшать его прогноз. Это обусловлено полиэтиологичностью, многообразием клинических проявлений, отсутствием ассоциации между клиническими признаками инфекции у матери и степенью поражения плода, а также отсутствием патогномичных симптомов [10]. В связи с чем актуальным вопросом современной неонатологии является целесообразность назначения антибактериальной терапии новорожденным без клинических проявлений инфекционного процесса от матерей с хориоамнионитом. Так, в 2016 году появились данные о том, что для доношенных и «поздних» недоношенных новорожденных, не имеющих клинические проявления инфекционно-воспалительного процесса от матерей с повышением температуры тела в родах, или предполагаемой инфекцией предпочтительной альтернативой профилактическому назначению противомикробных препаратов является динамическое наблюдение неонатологом [82].

Усовершенствовать диагностику и тактику ведения новорожденных детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом на основании клинико-лабораторного мониторинга в раннем неонатальном периоде явилось целью нашего исследования.

Адаптация новорожденных к внеутробной жизни требует определенных компенсаторных возможностей, ресурсы которых быстро заканчиваются под воздействием факторов, влияющих на развитие плода в пренатальном периоде его развития. В настоящее время, одним из наиболее изучаемых таких факторов является внутриамниотическое инфицирование, но, следует отметить, что у большинства детей оно не реализуется в клинически выраженный инфекционно-воспалительный процесс. Также остается

открытым вопрос о том, всегда ли у новорожденного без клинических проявлений инфекций активация воспалительного процесса должна интерпретироваться как манифестация инфекционного процесса и, является ли обоснованным назначение антибактериальной терапии.

В последние годы увеличилась неонатальная заболеваемость, вызванная *Streptococcus agalactiae* (группы В). Этот микроорганизм является лидирующим возбудителем перинатальных инфекций [5]. В большинстве случаев ранним проявлением стрептококковой инфекции у новорожденных является неонатальный сепсис и внутриутробная пневмония [8,21]. Основным профилактическим мероприятием неонатальной заболеваемости, ассоциированной со СГВ, является скрининг беременных женщин и назначение антибактериальных препаратов во время родов [139]. В нашей стране в январе 2021 года вступил в силу Приказ МЗРФ №1130н от 20.10.2020 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [18], в котором регламентировано обследование на СГВ всех женщин в сроке беременности 35-37 недель, что должно привести к снижению риска контаминации плода в пре- и интранатальном периоде с дальнейшей реализацией СГВ-инфекции у новорожденных.

В соответствии с поставленными целью и задачами настоящего исследования были изучены клинико-анамнестические и лабораторные данные 113 пар (матери и ребенка), из них 77 – доношенные новорожденные дети от матерей с клиническим хориоамнионитом, которые составили основную группу, 36 – доношенные новорожденные, матерям которых не был диагностирован клинический хориоамнионит, которые составили группу сравнения. Нами были изучены клинико-анамнестические данные матерей с диагностированным хориоамнионитом и выявлены особенности течения раннего неонатального периода их новорожденных детей, проведено исследование видового состава микрофлоры разных локусов новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом, и определена этиологическая значимость микроорганизмов матери в перинатальной и неонатальной

патологии, изучены лабораторные данные, включающие показатели провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, клинического анализа крови и белка S100B, на основании результатов которых проведена корреляция фетального воспалительного ответа с клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденных, а также проведена оценка состояния здоровья детей на первом году жизни и обоснована целесообразность антибактериальной терапии новорожденным от матерей с признаками клинического хориоамнионита.

По данным, полученным нами на основании анкетирования практикующих врачей-неонатологов ($n=149$) разных регионов нашей страны мы выявили, что антибактериальная терапия назначается новорожденным от матерей с хориоамнионитом с первых часов жизни в 27,8% случаев (обоснованием антибактериальной терапии опрошенных респондентов явился ответ с «профилактической» целью), после проведения лабораторного обследования в первые 24 часа жизни (при уровне лейкоцитов $\geq 30 \cdot 10^9/\text{л}$) – 47,6%, вовсе не назначают только 18%. Эти данные показывают об отсутствии единого подхода к ведению новорожденных от матерей с клиническим хориоамнионитом в нашей стране, что явилось причиной изучения влияния хориоамнионита матери на течение раннего неонатального периода доношенных детей и разработки практических рекомендаций для ведения этой категории пациентов при отсутствии клинических проявлений инфекции.

В ходе изучения клинико-анамнестических данных рожениц с хориоамнионитом ($n=113$) - все женщины находились в одном возрастном периоде, средний возраст женщин I группы составил $29,4 \pm 5,3$ лет, II группы – $30,9 \pm 5,4$ лет ($p=0,155$). Существенных различий в социальных и клинических характеристиках течения беременности не наблюдалось. Однако, женщины с диагностированным клиническим хориоамнионитом чаще находились в незарегистрированном браке (22% и 19,4%) ($p^{I-II} > 0,05$) и чаще имели среднее и начальное образование (39% и 27,8%) ($p^{I-II} > 0,05$), в сравнении со II группой. Вместе с тем самопроизвольные выкидыши, внематочные и замершие

беременности так же чаще наблюдались у женщин основной группы, в отличие от группы сравнения (16,9% и 11,1%, $p^{I-II} > 0,05$). Было отмечено, что хориоамнионит чаще диагностируется у первородящих рожениц (84,4% и 69,4%, $p^{I-II} > 0,05$), а предыдущие беременности у женщин I группы чаще заканчивались преждевременными родами (2,6% и 0%, $p^{I-II} > 0,05$). При оценке течения беременности (гинекологической и урогенитальной патологии) были установлены статистически значимые различия по эктопии шейки матки у рожениц с хориоамнионитом, в отличие от группы сравнения ($p = 0,002$). Следует отметить, что заболевания влагалища (вагиноз/вагинит, в т.ч. ассоциированные с *Ureaplasma urealyticum*) с одинаковой частотой встречались как в I, так и во II группах (55,8% и 55,5%, $p > 0,05$). Роженицы с признаками хориоамнионита значительно чаще имели преждевременный разрыв плодных оболочек (39% и 8,3%, $p < 0,05$), а их дети чаще нуждались в проведении лечения в условиях ОРИТН.

По нашим данным, дети основной группы в 5,3 раз чаще имели оценку по шкале Апгар, соответствующую асфиксии умеренной степени (4-7 баллов в конце первой минуты жизни), в сравнении с детьми не подверженные влиянию хориоамнионита (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,2-12,6; $p < 0,001$). Так же нами выявлено, что у доношенных новорожденных в сочетании с клиническим хориоамнионитом матери выше риск развития патологических клинических состояний раннего неонатального периода, чем у доношенных детей от матерей без хориоамнионита: дыхательная недостаточность с необходимостью в проведении респираторной терапии (10,4%) и гемодинамические нарушения, требующие медикаментозной коррекции (2,6%) ($p = 0,045$ и $p = 0,330$, соответственно). При этом статистически значимой связи между выделенными микроорганизмами у матери из отделяемого влагалища и полости матки и патологическими клиническими состояниями раннего неонатального периода (дыхательными и гемодинамическими нарушениями), а также рождением детей с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов выявлено не было ($p > 0,05$).

Всем роженицам и их новорожденным детям, участвующим в исследовании, были проведены лабораторные и инструментальные методы диагностики в раннем неонатальном периоде, а также проведены параллельные микробиологические исследования у детей и их матерей.

В ходе изучения видового состава микрофлоры влагалища женщин основной группы была выявлена высокая доля выделенных микроорганизмов из отделяемого влагалища (*Enterococcus faecalis* (31,8%), *S.agalactiae* (СГВ) (30,3%) и *E.coli* (24,2%) и с внутренней поверхности стенки матки (*Enterococcus faecalis* (17,5%), *S.agalactiae* (СГВ) (12,5%), *E.coli* (12,5%) и *Klebsiella pneumoniae* (5%), что может предполагать этиологию развившегося хориоамнионита у роженицы. Результаты бактериологического исследования показали, что *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 (30,3% и 12,5%), что соответствует литературным данным, где указывается колонизация урогенитального тракта и нижних отделов ЖКТ беременных женщин - 10-30% [139]. Также следует отметить, что у 30% женщин наблюдалось восходящее инфицирование *S.agalactiae* (СГВ) полости матки. Полученные нами данные в некоторой мере противоречат данным международных исследований, в которых наиболее частыми возбудителями хориоамнионита являются генитальные микоплазмы (*Ureaplasma* spp.) и *Gardnerella vaginalis* [152,153]. Однако существуют исследования, подтверждающие роль СГВ в развитии хориоамнионита [192].

Для определения влияния микроорганизмов, выделенных у матери на колонизацию новорожденных мы выявили, что существенно чаще встречалось одновременное выделение *Streptococcus agalactiae* (группы В) из влагалища матери и разных локусов у ребенка (50%-100%), чем других микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecalis*, *E.coli* (18%-50%). При этом антибактериальная терапия женщинам с хориоамнионитом была начата в 100% случаев (77/77) после установления диагноза. По данным зарубежных авторов, частота

колонизации ребенка СГВ при рождении через родовые пути составляет 37-75% [139,144].

Кроме того мы выявили, что при выделении *S.agalactiae* (СГВ) из полости матки (12,5%, n=5) этот микроорганизм был также выделен из разных локусов их новорожденных детей, однако клинические проявления инфекционного процесса не развил ни один ребенок. Тогда как при колонизации *S.agalactiae* (СГВ) влагалища роженицы только у 1 ребенка (5%) была диагностирована врожденная пневмония.

До 10-15% всех новорожденных проходят обследование для исключения раннего неонатального сепсиса [36]. Однако чувствительность бактериологического исследования крови новорожденного после проведения антибактериальной терапии его матери во время родов низкая [87], как и прогностическая ценность общего анализа крови у клинически здоровых новорожденных из групп инфекционного риска [136]. Гемограмма представляет собой информацию о риске сепсиса преимущественно более чем через 4 часа после рождения [134,142], поскольку при быстрой реализации инфекционного процесса (септического) истощение резервов костного мозга приводит к снижению количества незрелых форм нейтрофилов, а, следовательно, и к ложноотрицательному значению отношения незрелых форм нейтрофилов к их общему количеству. Следовательно, сроки проведения исследования анализа крови и подсчета количества лейкоцитов имеет важное значение для ранней диагностики неонатального сепсиса. Общее число лейкоцитов, при диагностировании раннего неонатального сепсиса, имеет большее информативное значение лишь при их очень низких значениях [134]. А нейтропения может рассматриваться, как важный признак неонатального сепсиса, который обладает большей специфичностью в сравнении с повышенным числом нейтрофилов [2]. Что же касается числа тромбоцитов, то, несмотря на частоту снижения тромбоцитов у инфицированных новорожденных, этот показатель является неспецифичным, обладает низкой чувствительностью и является поздним индикатором сепсиса [134]. По

результатам нашего исследования было отмечено, что при исследовании клинического анализа крови в первые 24 часа жизни ни у одного обследованного ребенка как основной, так и группы сравнения, не было выявлено лейкопении и абсолютной нейтропении, а низкое число тромбоцитов имели 5 детей основной группы (6,5%). Исходя из полученных результатов, мы можем говорить о низкой вероятности развития раннего неонатального сепсиса у обследованных новорожденных детей, поскольку, согласно литературным данным, влияние хориоамнионита на доношенный плод и новорожденного в большинстве случаев не реализуется в клинически выраженный инфекционный процесс, особенно если при рождении отсутствуют клинические проявления инфекции [107]. Также ранний неонатальный период может протекать без клинической реализации инфекции ребенка, колонизированного СГВ в интранатальном периоде, при рождении через естественные родовые пути [5,139,144].

Повышенные значения СРБ венозной крови имели 48,4% (n=31) доношенных новорожденных, подверженных влиянию хориоамнионита и 8,3% (n=3) детей без высокого инфекционного риска. Без назначения антибактериальной терапии показатель нормализовался в 100% случаев в группе сравнения и в 90,3% случаев – в основной группе. Учитывая, что у 93,5% детей I группы и 100% детей II группы отсутствовали клинические проявления инфекции, повышение уровня СРБ венозной крови у обследованных новорожденных не всегда нужно интерпретировать как маркер инфекционного процесса [84], а эти дети нуждаются преимущественно в динамическом наблюдении, что является преимущественным выбором назначению антибактериальной терапии.

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

100% детей основной и 100% новорожденных группы сравнения, у которых проводилось исследование данного показателя, не имели клинических проявлений инфекции. Наши результаты опровергают данные литературы о том, что нельзя исключить влияние внутриматочной инфекции на повреждение головного мозга плода [3] и подтверждают, что здоровые доношенные новорожденные имеют высокий уровень белка S100B, что может быть обусловлено, как считает Maschmann J с соавт., незрелостью гематоэнцефалического барьера [118]. Однако, причина повышенной концентрации белка S100B в сыворотке венозной/пуповинной крови под влиянием инфекционного фактора остается малоизученной и требует более масштабных исследований с отдаленным наблюдением за детьми.

Повышенные показатели исследуемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6), как маркеров системного фетального воспалительного ответа были выявлены как в основной, так и группе сравнения (ИЛ-1 β 19,3% и 2,8%; ИЛ-6 54,4% и 13,9%). Из результатов исследования получается, что согласно лабораторным данным более 50% обследуемых новорожденных от матерей с хориоамнионитом развили СФВО, а значит более 50% детей должны были получить антибактериальную терапию. Однако, Н.П. Шабалов [25], среди пограничных транзиторных состояний новорожденных выделяет и физиологический неонатальный синдром системного воспалительного ответа (ФНССВО), который развивается как стрессорный, и уместен при антигенной агрессии – переходе из условий внутриутробной жизни к внеутробной, где происходит первичное заселение барьеров при контакте с внешней средой сапрофитной бактериальной флорой. Исходя из этого, наши измененные лабораторные данные также можно интерпретировать, как физиологический неонатальный синдром системного воспалительного ответа, который развился в ответ на стрессовую реакцию (рождение).

С учетом изложенных результатов нашего исследования, подтверждена необходимость клинико-лабораторного обследования новорожденных детей из группы высокого инфекционного риска, однако, динамическое наблюдение

за этими детьми является преимущественной необходимостью, что соответствует современным рекомендациям ведения детей из групп высокого риска по реализации инфекционного процесса [37,40,90,93].

В качестве выявления сопутствующей патологии в ходе нашего исследования всем, включенным в исследование новорожденным, проводилась нейросонография головного мозга в раннем неонатальном периоде и на первом году жизни (1,6,12 месяцев).

В результате проведения НСГ мы выявили, что в группе новорожденных детей от матерей с хориоамнионитом в 8,5 раз чаще встречалось повышение перивентрикулярной эхогенности (95%ДИ: 1,074-68,601, $p^{I-II}=0,018$) в раннем неонатальном периоде в отличие от новорожденных детей группы сравнения. Также по результатам НСГ мы не обнаружили статистически значимой связи выявленных изменений головного мозга у детей I группы с выделенными микроорганизмами из влагалища их матерей. Статистически значимая связь повышения перивентрикулярной эхогенности при НСГ у детей была выявлена лишь при выделении *E.coli* из полости матки женщин I группы ($p=0,036$).

Заключительным этапом и особенностью нашего исследования было наблюдение на первом году жизни за обследованными детьми. По данным научной литературы, исследования, которые описывали бы отдаленное развитие детей от матерей с диагностированным хориоамнионитом, имеются в ограниченном количестве [53,76,127], а в нашей стране подобных работ нам найти вовсе не удалось. Мы получили данные о том, что ни один ребенок, участвующий в исследовании, несмотря на отсутствие проведения антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде, не развил септического состояния за период наблюдения в течение первого года жизни, что в очередной раз подтверждает отсутствие в необходимости рутинного назначения антибактериальных препаратов клинически здоровым новорожденным из группы высокого инфекционного риска. В исследовании было выявлено, что дети от матерей с хориоамнионитом на первом году жизни раньше ($4,6\pm 2,6$ и $7\pm 2,8$ мес) и чаще ($1,17\pm 1,43$ и $0,76\pm 0,83$ раз) болеют

острыми респираторными заболеваниями и острыми кишечными инфекциями в сравнении с детьми из группы сравнения.

При сопоставлении данных ультразвукового исследования головного мозга на первом году жизни (1,6,12 месяцев) с клиническими осмотрами включенных в исследование детей нами отмечено, что патологические изменения головного мозга в течение 1-ого года жизни (кисты сосудистых сплетений и/или субэпендимальные кисты боковых желудочков, увеличение размеров ликворосодержащих пространств) не сопровождаются отклонениями в нарушении физического и психомоторного развития детей. Следует отметить, что отсутствие ультразвуковых патологических изменений в возрасте 1 года жизни имели 100% детей, находящихся под наблюдением. Имеющиеся изменения в 1 и 6 месяцев не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

В результате проведенного исследования были определены этиологически значимые микроорганизмы развившегося хориоамнионита у рожениц, определено их влияние на патологию новорожденных в раннем неонатальном периоде; показаны клиничко-лабораторные особенности ранней адаптации новорожденных от матерей с хориоамнионитом; проведена оценка инструментального обследования, путем проведения нейросонографии головного мозга в раннем неонатальном периоде и на первом году жизни; проведена оценка состояния детей от матерей с хориоамнионитом на первом году жизни. Результаты нашего исследования позволили обосновать отсутствие в необходимости назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с хориоамнионитом без клинических проявлений инфекции и разработать практические рекомендации по ведению этой категории детей.

Выполненная работа ориентирована на практикующих врачей-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, работающих в акушерско-физиологических отделениях, отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных родильных домов и перинатальных центров,

отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей многопрофильных стационаров, а также педиатров первичного звена здравоохранения, которые сталкиваются с детьми из групп высокого инфекционного риска в своей ежедневной практике.

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 перивентрикулярной эхогенности 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 хориоамнионита у матери. Клинический хориоамнионит 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 хориоамнионитом не требуют дополнительного диспансерного наблюдения на первом году жизни на амбулаторном этапе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для решения вопроса о проведении антибактериальной терапии новорожденным, родившимся от матерей с хориоамнионитом, 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 хориоамнионитом должно включать микробиологические исследования поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева при проведении традиционной ИВЛ, клинический анализ крови в первые 24 часа жизни и определение уровня С-реактивного белка 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 антибактериальную терапию 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 23 - Алгоритм ведения доношенных новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом (без клинической манифестации инфекции)

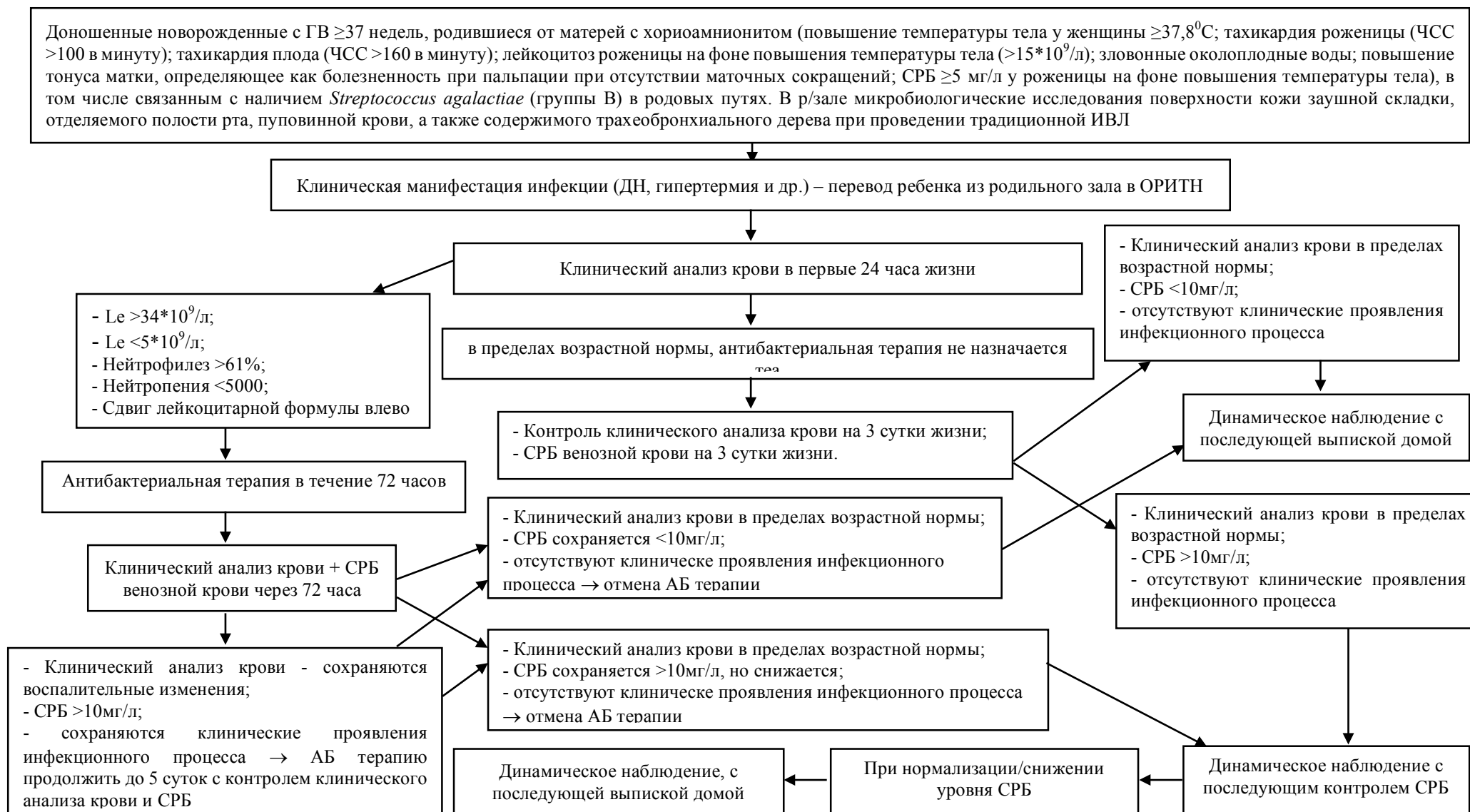


Рисунок 24 - Алгоритм ведения доношенных новорожденных, родившихся от матерей с хориоамнионитом (с клинической манифестацией инфекции)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБТ – антибактериальная терапия
- БЛД – бронхолёгочная дисплазия
- ВАИ – внутриамниотическая инфекция
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ГВ – гестационный возраст
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДГБ – детская городская больница
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ – интерлейкин
- ИМВС – инфекции мочевыделительной системы
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- ИФА - иммуноферментный анализ
- МКБ-10 – Международная классификация болезней X пересмотра
- НСГ – нейросонография
- НЭК – некротический энтероколит
- ОКИ – острые кишечные инфекции
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ОПВ – околоплодные воды
- ОРЗ – острые респираторные заболевания
- ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
- ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод
- ПЦР- полимеразная цепная реакция
- РДС – респираторный дистресс синдром

РН – ретинопатия недоношенных

РНС – ранний неонатальный сепсис

СГВ – стрептококк группы В

СРБ – С-реактивный белок

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

СФВО – синдром фетального воспалительного ответа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ФНССВО - физиологический неонатальный синдром системного воспалительного ответа

ФР – физическое развитие

ХА – хориоамнионит

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦП – церебральный паралич

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ААР - американская академия педиатрии

ACOG - американский колледж акушеров и гинекологов

CDC – центр по контролю и профилактике заболеваний

IGF – инсулиноподобный фактор роста

НСРАР - назальное непрерывное положительное давление в дыхательных путях

NICE - Национальный институт здоровья и клинического совершенствования

NICHID - Национальный институт здоровья ребенка и человеческого развития

SMFM - Общество медицины матери и плода

TRIPLE I - внутриутробное воспаление, инфекция или и то, и другое.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова, Н.В. Диагностическая значимость белка s100b при критических состояниях / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриева, Е.А. Черневская // Общая реаниматология. — 2011. — Vol. 7, № 6. — Р. 72–76.
2. Голубцова, Ю.М. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса / Ю.М. Голубцова, Д.Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2014. — №2. — С. 15–25.
3. Дмитриева, И.Б. Биомаркеры прокальцитонин и белок s100β в клиничко=лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных / И.Б. Дмитриева, Н.В. Белобородова, Е.А. Черневская // Общая реаниматология. — 2013. — Vol. 9, № 3. — Р. 58–65.
4. Журба, Л.Т. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т. Журба, Е.А. Мастюкова. — М.: Медицина. — 1981. — 271 с.
5. Зациорская, С.Л. Диагностика и профилактика инфекций, вызванных *Streptococcus agalactiae*, у беременных и новорожденных / С.Л. Зациорская, А.А. Крысанова, В.О. Хван [и др.] // Педиатр. — 2014. — Vol. 5, № 3. — Р. 33–36.
6. Иванов, Д.О. Руководство по перинатологии / Д.О. Иванов. — СПб.: Информ-Навигатор, 2015. — 1216 с.
7. Клименко, Л.Л. Класс нейроспецифических белков s100 и металлолигандный гомеостаз в этиопатогенезе ишемического инсульта: обзор литературы / Л.Л. Клименко, А.И. Деев, И.С. Баскаков [и др.] // Микроэлементы в медицине. — 2019. — Т. 20, № 4. — Р. 3–13.
8. Клинические рекомендации «Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы В у беременных и новорожденных» [Электронный ресурс]. — 2017. — 65 с. — Режим доступа: <https://docplayer.com/40411572-Klinicheskie-rekomendacii->

mikrobiologicheskaya-diagnostika-infekciy-vyzvannyh-streptokokkom-gruppy-b-u-beremennyh-i-novorozhdennyh.html.

9. Клинические рекомендации. Врожденная пневмония [Электронный ресурс]. — Министерство здравоохранения РФ, 2017. — 40 с. — Режим доступа: <https://rkpcufa.ru/wp-content/uploads/2020/03/Врожденная-пневмония.pdf>.
10. Лобзин Ю.В. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика. Учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное / под ред. засл. деят. науки РФ акад. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Тактик-Студио, 2013. — 104 с.
11. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://mkb-10.com>.
12. Методические рекомендации. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [Электронный ресурс]. — 2019. — Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
13. Методическое письмо Министерства здравоохранения РФ от 4 марта 2020 г. N 15-4/И/2-2570 «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [Электронный ресурс] // Под редакцией проф. Байбариной Е.Н. — 54 с. — Режим доступа: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2020/03/letter_resuscitation_newborn_delivery_2020.pdf.
14. Нечаев, В.Н. Антибиотикотерапия у новорожденных и детей раннего возраста / В.Н. Нечаев. — М.: Практическая медицина, 2009. — 143 с.
15. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
16. Перепелица, С.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной

- недостаточностью / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз [и др.] // *Общая реаниматология*. — 2012. — Т. 8, № 3. — С. 18–24.
17. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 февраля 2017 г. N 15–4/10/2–728 «Септические осложнения в акушерстве Клинические рекомендации (протокол лечения) [Электронный ресурс]. — Министерство здравоохранения РФ, 2017. — 45 с. — Режим доступа: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/12.pdf>.
 18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://base.garant.ru/74840123>.
 19. Савичева А.М. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии / А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, Н.И. Тапильская [и др.]. — М.: Гэотар-Медиа, 2016. — 320 с.
 20. Савичева, А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного / А.М. Савичева // *Педиатр*. — 2014. — Т. 5, № 3. — С. 3–9.
 21. Садова, Н.В. Перинатальная инфекция, вызванная стрептококками группы В. / Н.В. Садова, А.Л. Заплатников, О.Ю. Шипулина [и др.] // *РМЖ*. — 2010. — Т. 18, № 1. — С. 25–27.
 22. Сергеева, В.А. Роль системного фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в развитии критических состояний у новорожденных : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.08 / Сергеева Вера Алексеевна. — СПб., 2011. — 300 с.
 23. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002 — 352 с.
 24. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2т. / Н.П. Шабалов. — 6–е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — Т. 2. — 736 с.

25. Шабалов, Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека / Н.П. Шабалов // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 26–31.
26. Ahlin, K. Cerebral Palsy and Perinatal Infection in Children Born at Term / K. Ahlin, K. Himmelmann, G. Hagberg [et al.] // Obstet Gynecol. — 2013. — Vol. 122, № 1. — P. 41–49.
27. Ahya, K.P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives / K.P. Ahya, P. Suryawanshi // Research and Reports in Neonatology. — 2018. — Vol. 8. — P. 1–8.
28. Alvarez-Diaz, A. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain — key vascular and cellular players / A. Alvarez-Diaz, E. Hilario // Neonatology. 2007. — Vol. 92. — P. 227–235.
29. Arai, H. Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis / H. Arai, T. Matsuda, R. Goto, G. Takada // Pediatr. Int. — 2008. — Vol. 50, № 2. — P. 184–188.
30. Arayici, S. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants ≤ 32 weeks: a single-center study / S. Arayici, G.K. Simsek, M.Y. Oncel [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2014. — Vol. 27, № 11. — P. 1129–1133.
31. Ballabh, P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage / P. Ballabh // Clin. Perinatol. — 2014. — Vol. 41. — P. 47–67.
32. Bass, W.T. Periventricular leukomalacia / W.T. Bass // NeoReviews. — 2011. — Vol. 12, № 2. — P. 76–83.
33. Been, J.V. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants / J.V. Been, I.G. Rours, R.F. Kornelisse [et al.] // The journal of pediatrics. — 2010. — Vol. 156. — P. 10–15.
34. Been, J.V. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants / J.V. Been, I.G. Rours, R.F. Kornelisse [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 2009. — Vol. 201, № 6. — P.e581–588.

35. Benitz, W.E. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis / W.E. Benitz, J.L. Wynn, R.A. Polin // *J Pediatr.* — 2015. — Vol. 166. — P. 1070–1074.
36. Berardi, A. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis / A. Berardi, S. Fornaciari, C. Rossi [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* — 2014. — Vol. 28, № 10. — P. 1123–1127.
37. Berardi, A. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis / A. Berardi, A.M. Buffagni, C. Rossi [et al.] // *World J Clin Pediatr.* — 2016. — Vol. 5, № 4. — P. 358–364.
38. Botet F. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birth weight infants: a case-control study / F. Botet, J. Figueras, X. Carbonell-Estrany [et al.] // *J. Perinat. Med.* — 2010. — Vol. 38. — P. 269–273.
39. Braun D. Low Rate of Perinatal Sepsis in Term Infants of Mothers With Chorioamnionitis / D. Braun, P. Bromberger, N.J. Ho, D. Getahun // *Am J Perinatol.* — 2016. — Vol. 33, № 2. — P. 143–50.
40. Cantoni, L. Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with Group B Streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations / L. Cantoni, L. Ronfani, Da R. Rioli, S. Demarini // *J Pediatr.* — 2013. — Vol. 163, № 2. — P. 568–573.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Group B Strep (GBS): Clinical Overview. (Updated: Jun 1, 2014.) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/clinical-overview.html>.
42. Chaiworapongsa, T. The role of granulocyte colony-stimulating factor in the neutrophilia observed in the fetal inflammatory response syndrome /

- T. Chaiworapongsa, R. Romero, S.M. Berry [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2011. — Vol. 39, № 6. — P. 653–666.
43. Chau, V. Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants / V. Chau, D.E. McFadden, K.J. Poskitt, S.P. Miller // *Clin Perinatol*. — 2014. — Vol. 41, № 1. — P. 83–103.
 44. Chiesa, C. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders / C. Chiesa, F. Signore, M. Assumma [et al.] // *Clin Chem*. — 2001. — Vol. 47. — P. 1016–1022.
 45. Clark, R.H. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death / R.H. Clark, B.T. Bloom, A.R. Spitzer [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 117, № 1. — P. 67–74.
 46. Cohen-Cline H.N. A population-based study of the risk of repeat clinical chorioamnionitis in Washington State, 1989–2008 / H.N. Cohen-Cline, T.R. Kahn, C.M. Hutter // *Am J Obstet Gynecol*. — 2012. — Vol. 207. — P. 473.
 47. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection [Электронный ресурс] // *Obstet Gynecol*. — 2017. — Vol. 130, № 2. — P. e95–e101. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2874267>.
 48. Cotten, C.M. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely-low-birth-weight infants / C.M. Cotten, McS. Donald, B. Stoll [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118, № 2. — P. 717–722.
 49. Cuna, A. Clinical dilemma of positive histologic chorioamnionitis in term newborn / A. Cuna, L. Hakima, Y.A. Tseng [et al.] // *Front Pediatr*. — 2014. — Vol. 2. — P. 27.

50. Czikk M.J. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment / M.J. Czikk, F.P. McCarthy, K.E. Murphy // *Clinical Microbiology and infection*. — 2011. — Vol. 17. — P. 1304–1311.
51. Dammann, O. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis / O. Dammann, M.J. Brinkhaus, D.B. Bartels [et al.] // *Early Hum Dev*. — 2009. — Vol. 85, № 5. — P. 325–329.
52. De Felice, C. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis / C. De Felice, P. Toti, R.N. Laurini [et al.] // *J Pediatr*. — 2001. — Vol. 138, № 1. — P. 101–104.
53. De Felice, C. Recurrent otitis media with effusion in preterm infants with histologic chorioamnionitis-a 3 years follow-up study / C. De Felice, De B. Capua, D. Costantini [et al.] // *Early Hum Dev*. — 2008. — Vol. 84, № 10. — P. 667–671.
54. De Felice, C. Subclinical chorioamnionitis: an unrecognised risk factor for severe pulmonary haemorrhage in extremely low birth weight infants / C. De Felice, G. Latini, C. Ginanneschi [et al.] // *Eur J Pediatr*. — 2005. — Vol. 164. — P. 111–112.
55. Dempsey, E. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis / E. Dempsey, M.F. Chen, T. Kokottis [et al.] // *Am J Perinatol*. — 2005. — Vol. 22. — P. 155–159.
56. Di Naro, E. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome / E. Di Naro, A. Cromi, F. Ghezzi [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 2006. — Vol. 194. — P. 153–159.
57. Didier, C. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics / C. Didier, M.-P. Streicher, D. Chognot [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. — 2011. — P. 171, № 4. — P. 681–687.
58. Donato, R. S100: a multigenic family of calciummodulated proteins of the EFhand type with intracellular and extracellular functional roles / R. Donato // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. — 2001. — Vol. 33, № 7. — P. 637–668.

59. Eastman, N.G. The etiology of cerebral palsy / N.G. Eastman, M. DeLeon // *Am J Obstet Gynecol.* — 1955. — Vol. 69, № 5. — P. 950–961.
60. Eberly, M.D. The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease / M.D. Eberly, M. Rajnik // *Clin Pediatr (Phila).* — 2009. — Vol. 48. — P. 369–375.
61. Edwards, M. Postnatal bacterial infections// *Fanaroff and Martins neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infants* / M. Edwards, R. Martin, A. Fanaroff, M. Walsh. — 9th ed. — Saunders Elsevier, 2011. — 793 p.
62. El-Haieg, D.O. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes / D.O. El-Haieg, A.A. Zidan, M.M. El-Nemr // *BJOG.* — 2008. — Vol. 115, № 7. — P. 836–841.
63. Elimian, A. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes / A. Elimian, U. Verma, D. Beneck [et al.] // *Obstetrics and Gynecology.* — 2000. — Vol. 96, № 2. — P. 333–336.
64. Ericson, J.E. Chorioamnionitis: implications for the neonate Jessica / J.E. Ericson, M.M. Laughon // *Clin Perinatol.* — 2015. — Vol. 42, № 1. — P. 155–165.
65. Fahey J.O. Clinical Management of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis: A Review of the Literature / J.O. Fahey // *J of Midwifery Womens Health.* — 2008. — Vol. 53, № 3. — P. 227–235.
66. Fajardo, C. Prolonged use of antibiotics after birth is associated with increased morbidity in preterm infants with negative cultures / C. Fajardo, B. Alshaikh, A. Harabor // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2018. — P. 1–7.
67. Francis, F. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates — a prospective analytical study / F. Francis, V. Bhat, N. Mondal [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019. — Vol. 32, № 3. — P. 488–492.
68. Friel, L.A. The calcium binding protein, S100B, is increased in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection/inflammation and preterm labor

- with intact or ruptured membranes / L.A. Friel, R. Romero, S. Edwin [et al.] // J. Perinat. Med. — 2007. — Vol. 35. — P. 385–393.
69. Geethanath, R.M. Intrapartum antibiotics for prolonged rupture of membranes at term to prevent Group B Streptococcal sepsis / R.M. Geethanath, I. Ahmed, M. Abu-Harb [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2019. — Vol.39, № 5. — P. 1–4.
 70. Gerdes, J.S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate / J.S. Gerdes // Pediatr Clin North Am. — 2004. — Vol. 51, № 4. — P. 939–959.
 71. Gibbs R.S. Management of clinical chorioamnionitis at term / R.S. Gibbs // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2004. — Vol. 191. — P. 1–2.
 72. Gibbs, R.S. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection / R.S. Gibbs, M.J. Dinsmoor, E.R. Newton, R.S. Ramamurthy // Obstet Gynecol. — 1988. — Vol. 72. — P. 823–828.
 73. Gomez, R. The fetal inflammatory response syndrome / R. Gomez, R. Romero, F. Ghezzi [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 194–202.
 74. Gotsch, F. The fetal inflammatory response syndrome / F. Gotsch, R. Romero, J.P. Kusanovic [et al.] // Clin Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 50. — P. 652–683.
 75. Greenberg, M.B. A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians / M.B. Greenberg, B.L. Anderson, J. Schulkin [et al.] // Infect Dis Obstetr Gynecol. — 2012. — P. 1–9.
 76. Haar, V.E. Chorioamnionitis and Neurocognitive Development at Age 2 Years / V.E. Haar, G.C. Bannerman // Obstet Gynecol. — 2016. — Vol. 127, № 3. — P. 437–441.
 77. Haque, K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn / K.N. Haque // Pediatr Crit Care Med. — 2005. — Vol. 6. — P. 545–549.

78. Hartling, L. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis / L. Hartling, Y. Liang, T. Lacaze-Masmonteil // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 2012. — Vol. 97, № 1. — P. F8–f17.
79. Hellgren, G. Increased postnatal concentrations of pro-inflammatory cytokines are associated with reduced IGF-I levels and retinopathy of prematurity / G. Hellgren, C. Löfqvist, I. Hansen-Pupp [et al.] // Growth Hormone & IGF Research. — 2018. — Vol. 39. — P. 19–24.
80. Henriquez, G.M.G. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives / G.M.G. Henriquez, F.G.M. Rodrigo // Research and Reports in Neonatology. — 2017. — Vol. 7. — P. 41–52.
81. Heyden, van der J.L. Is it useful to measure C-reactive protein and leukocytes in patients with prelabor rupture of membranes? / van der J.L. Heyden, van S.S. Teeffelen, A.C. Coolen [et al.] // Am J Perinatol. — 2010. — Vol. 27. — P. 543–547.
82. Higgins, R.D. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis / R.D. Higgins, G. Saade, R.A. Polin [et al.] // Obstetrics & Gynecology. — 2016. — Vol. 127, № 3. — P. 426–436.
83. Hodyl, N.A. Child neurodevelopment outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? / N.A. Hodyl, N. Aboustate, T. Bianco-Miotto [et al.] // Placenta. — 2017. — Vol. 57. — P. 79–86.
84. Hofer, N. Resch An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks / N. Hofer, E. Zacharias, W.B. Müller // Neonatology. — 2012. — Vol. 102. — P. 25–36.
85. Hofer, N. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates / N. Hofer, R. Kothari, N. Morris [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 2013. — Vol. 209, № 6. — P. 542.e1–542.e11.
86. Hooven, T.A. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices / T.A. Hooven, T.M. Randis, R.A. Polin // J Perinatol. — 2018. — Vol. 38, № 6. — P. 614–622.

87. Hsu, K.K. Detection of group B Streptococcal bacteremia in simulated intrapartum antimicrobial prophylaxis / K.K. Hsu, S.I. Pelton, D.S. Shapiro // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 2003. — Vol. 45. — P. 23–27.
88. Inomata, K. Patterns of increases in interleukin-6 and C-reactive protein as predictors for white matter injury in preterm infants / K. Inomata, M. Mizobuchi, S. Tanaka [et al.] // *Pediatr Int.* — 2014. — Vol. 56, № 6. — P. 851–855.
89. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. Clinical Guideline 190 [Электронный ресурс] // London (UK): National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2014. — Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>.
90. Jan, A.I. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥ 35 Weeks Without Empiric Antibiotics / A.I. Jan, R. Ramanathan, R.G. Cayabyab // *Pediatrics.* — 2017. — Vol. 140, № 1. — P. e20162744.
91. Jeppesen, D.L. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study / D.L. Jeppesen, H. Hasselbalch, S.D. Nielsen [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2003. — Vol. 92. — P. 817–822.
92. Jobe, A.H. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol / A.H. Jobe, J.P. Newnham, K.E. Willet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162, № 5. — P. 1656–1661.
93. Joshi, N.S. Clinical Monitoring of Well-Appearing Infants Born to Mothers With Chorioamnionitis / N.S. Joshi, A. Gupta, J.M. Allan [et al.] // *Pediatrics.* — 2018. — P. 141, № 4. — P. e20172056
94. Jung, E.Y. Amniotic Fluid Infection, Cytokine Levels, and Mortality and Adverse Pulmonary, Intestinal, and Neurologic Outcomes in Infants at 32 Weeks' Gestation or Less / E.Y. Jung, K.H. Park, B.R. Han [et al.] // *Journal of Korean Medical Science.* — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 480–487.
95. Kacerovsky, M. Oligohydramnios in women with preterm prelabor rupture of membranes and adverse pregnancy and neonatal outcomes / M. Kacerovsky, I. Musilova, C. Andrys [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 8. —

P. e105882.

96. Kacerovsky, M. The fetal inflammatory response in subgroups of women with preterm prelabor rupture of the membranes / M. Kacerovsky, T. Cobo, C. Andrys [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2013. — Vol. 26. — P. 795–801.
97. Kadhim, H. Inflammatory cytokines in the pathogenic of periventricular leukomalacia / H. Kadhim, B. Tabaraki, G. Verellen [et al.] // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 1278e85.
98. Kallapur, S.G. Fetal immune response to chorioamnionitis / S.G. Kallapur, P. Presicce, C.M. Rueda // *Semin Reprod Med.* — 2014. — Vol. 32, № 1. — P. 56–67.
99. Kallapur, S.G. Intra-amniotic endotoxin: chorioamnionitis precedes lung maturation in preterm lambs / S.G. Kallapur, K.E. Willet, A.H. Jobe [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 3. — P. L527–L536.
100. Kaukola, T. Cord immunoproteins as predictors of respiratory outcome in preterm infants / T. Kaukola, J. Tuimala, R. Herva [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 200. — P. e101–e108.
101. Kermorvant-Duchemin, E. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock / E. Kermorvant-Duchemin, S. Laborie, M. Rabilloud [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* — 2008. — Vol. 9, № 2. — P. 186–191.
102. Kim C.J. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinic significance / C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* — 2015. — Vol. 213, Suppl.4. — P. S29–52.
103. Kim, Y.M. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes / Y.M. Kim, R. Romero, T. Chaiworapongsa [et al.] // *Histopathology.* — 2006. — Vol. 49. — P. 506–514.
104. Kingman, D. The S100protein family / D. Kingman, D.C. Hilt // *The Trends Biochem Sci.* — 1988. — Vol. 11. — P. 437–443.

105. Kiser, C. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis / C. Kiser, U. Nawab, K. McKenna, Z.H. Aghai // *Pediatrics*. — 2014. — Vol. 133. — P. 992–998.
106. Kuppala, V.S. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants / V.S. Kuppala, M.-J. Derr, A.L. Morrow [et al.] // *J Pediatr*. 2011. — Vol. 159, № 5. — P. 720–725.
107. Kuzniewicz, M.W. Antibiotic Stewardship for Early-Onset Sepsis / M.W. Kuzniewicz, K.M. Puopolo // *Semin Perinatol*. — 2020. — Vol. 44, N 8. — P. 151325.
108. Kuzniewicz, M.W. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates / M.W. Kuzniewicz, E.M. Walsh, S. Li [et al.] // *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. — 2016. — Vol. 42, № 5. — P. 232–239.
109. Kwak, D.W. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes / D.W. Kwak, H.S. Hwang, J.Y. Kwon [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2014. — Vol. 27, № 4. — P. 333–337.
110. Lahra, M.M. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study / M.M. Lahra, P.J. Beeby, H.E. Jeffery // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 1314–1319.
111. Lahra, M.M. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10 year hospital cohort study / M.M. Lahra, P.J. Beeby, H.E. Jeffery // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. — 2009. — P. 94.
112. Laibl V.R. Recurrence of clinical chorioamnionitis in subsequent pregnancies / V.R. Laibl, J.S. Sheffield, S. Roberts [et al.] // *Obstet Gynecol*. — 2006. — Vol. 108, № 6. — P. 1493–1497.

113. Lee, J. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity / J. Lee, O. Dammann // *Semin Fetal Neonatal Med.* — 2012. — Vol. 17, № 1. — P. 26–29.
114. Lee, S.E. Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes / S.E. Lee, R. Romero, S.M. Lee, B.H. Yoon // *J. Perinat. Med.* — 2010. — Vol. 38. — P. 39–44.
115. Lu, H. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes / H. Lu, Q. Wang, J. Lu[et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* — 2016. — Vol. 25, № 4. — P. 807–812.
116. Lynch, A.M. The role of the maternal and fetal inflammatory response in retinopathy of prematurity / A.M. Lynch, A.A. Berning, T.S. Thevarajah // *Am J Reprod Immunol.* — 2018. — Vol. 80, № 3. — P. e12986.
117. Masaoka, N. The impact of intrauterine infection on fetal brain damage assessed by S100B protein concentrations in umbilical cord arteries / N. Masaoka, Y. Nakajima, M. Morooka [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2016. — Vol. 29, № 15. — P. 2464–2469.
118. Maschmann, J. Evaluation of protein S100 serum concentrations in healthy newborns and seven newborns with perinatal acidosis / J. Maschmann, M.A. Erb, M.K. Heinemann [et al.] // *Acta Pediatr.* — 2000. — Vol. 89. — P. 553–555.
119. Mastrolia, S.A. Ultrasonographic approach to diagnosis of Fetal Inflammatory Response Syndrome: a tool for at risk fetuses? / S.A. Mastrolia, O. Erez, G. Loverro [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2016. — Vol. 215, N 1. — P. 9–20.
120. Mendz, G.L. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women / G.L. Mendz, N.O. Kaakoush, J.A. Quinlivan // *Front Cell Infect Micro-biol.* — 2013. — Vol. 3. — P. 58.

121. Menon, R. Chorioamnionitis — a complex pathophysiologic syndrome / R. Menon, R.N. Taylor, S.J. Fortunato // *Placenta*. — 2010. — Vol. 31. — P. 113–120.
122. Michetti, F. S100B Protein in Biological Fluids: A Tool for Perinatal Medicine / F. Michetti, D. Gazzolo // *Clinical Chemistry*. — 2002. — Vol. 48. — P. 2097–2104.
123. Mitra, S. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Mitra, D. Aune, C.P. Speer, O.D. Saugstad // *Neonatology*. — 2014. — Vol. 105. — P. 189–199.
124. Mittendorf, R. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children / R. Mittendorf, A.G. Montag, W. MacMillan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1438–1446.
125. Moscuza, F. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns / F. Moscuza, F. Belcari, V. Nardini [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* — 2011. — Vol. 27, № 5. — P. 319–323.
126. Mu, S.C. Impact on neonatal outcome and anthropometric growth in very low birth weight infants with histological chorioamnionitis / S.C. Mu, C.H. Lin, Y.L. Chen [et al.] // *J Formos Med Assoc.* — 2008. — Vol. 107. — P. 304–310.
127. Mu, S.C. Sung Impact on neonatal outcome and anthropometric growth in very low birth weight infants with histological chorioamnionitis / S.C. Mu, C.H. Lin, Y.L. Chen [et al.] // *J Formos Med Assoc.* — 2008. — Vol. 107, № 4. — P. 304–310.
128. Mukhopadhyay, S. Neonatal early-onset sepsis: epidemiology and risk assessment / S. Mukhopadhyay, K.M. Puopolo // *Neoreviews*. — 2015. — Vol. 16. — P. e221–30.

129. Müller, A.L. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome / A.L. Müller, B.M. Pde, L.M. Kliemann [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2010. — Vol. 36, № 1. — P. 26–31.
130. Murabayashi, M. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions / M. Murabayashi, Y. Minato, Y. Okuhata [et al.] // *Pediatr Int.* — 2008. — P. 17–22.
131. Naccasha, N. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood / N. Naccasha, R. Hinson, A. Montag [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 220–224.
132. Nasef N. Effect of Clinical and Histological Chorioamnionitis on the Outcome of Preterm Infants / N. Nasef, A.E. Shabaan, P. Schurr [et al.] // *Am J Perinatol* 2013. — Vol. 30. — P. 59–68.
133. Neufeld, M.D. Maternal infection and risk of cerebral palsy in term and preterm infants / M.D. Neufeld, C. Frigon, A.S. Graham, B.A. Mueller // *J Perinatol.* — 2005. — Vol. 25, № 2. — P. 108–113.
134. Newman, T.B. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis / T.B. Newman, K.M. Puopolo, D. Draper, G.J. Escobar // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126. — P. 903–909.
135. Ogunyemi, D. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants / D. Ogunyemi, M. Murillo, U. Jackson [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* — 2003. — Vol. 13, № 2. — P. 102–109.
136. Ottolini, M.C. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn / M.C. Ottolini, K. Lundgren, L.J. Mirkinson [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 430–434.
137. Ozalkaya, E. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome / E. Ozalkaya, G. Karatekin, S. Topcuoğlu [et al.] // *Pediatr Int.* — 2016. — Vol. 58, № 9. — P. 850–854.

138. Pacora, P. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome / P. Pacora, T. Chaiworapongsa, E. Maymon [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2002. — Vol. 11. — P. 18–25.
139. Patras, K.A. Group B Streptococcal Maternal Colonization and Neonatal Disease: Molecular Mechanisms and Preventative Approaches / K.A. Patras, V. Nizet // *Front Pediatr.* — 2018. — Vol. 6. — P. 27.
140. Pilypiene, I. The significance of fetal inflammatory response syndrome in early and later adaptation of premature infants / I. Pilypiene, N. Drazdiene, I. Dumalakiene [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* — 2015. — Vol. 291, № 1. — P. 67–72.
141. Polam, S. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants / S. Polam, A. Koons, M. Anwar [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 2005. — Vol. 159. — P. 1032–1035.
142. Polin, R.A. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early onset bacterial sepsis / R.A. Polin // *Pediatrics.* — 2012. — Vol. 129, № 5. — P. 1006–1015.
143. Popowski, T. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study / T. Popowski, F. Goffinet, F. Maillard [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2011. — Vol. 11. — P. 26.
144. Raabe, V.N. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) / V.N. Raabe, A.L. Shane // *Microbiology Spectrum.* — 2019. — Vol. 7, № 2. — P. 1–13.
145. Raines D.A. Intraamniotic infection and Term Neonate / D.A. Raines, A. Wagner, A. Salinas // *Neonatal Netw.* — 2017. — Vol. 36, № 6. — P. 385–387.
146. Randis, T.M. Chorioamnionitis: time for a new approach / T.M. Randis, R.A. Polin, G. Saade // *Curr Opin Pediatr.* — 2017. — Vol. 29, № 2. — P. 159–164.

147. Resch, B. Challenges in the Diagnosis of sepsis of the neonate [Электронный ресурс] / B. Resch, N. Hofer, W. Muller // Sepsis — An Ongoing and Significant Challenge. — Ch 11. — 2012. — P. 233–248. — Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/39663>.
148. Rocha G. Chorioamnionitis and lung injury in preterm newborns / G. Rocha // Crit Care Res Pract. — 2013. — P. 890987.
149. Rodrigo F.G.M. Morbidity and Mortality Among Very-Low-Birth-Weight Infants Born to Mothers with Clinical Chorioamnionitis / F.G.M. Rodrigo, G.M.G. Henriquez, C.G. Ospina // Pediatr Neonatol. — 2014. — Vol. 55, № 5. — P. 381–386.
150. Rodrigo F.G.M. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study / F.G.M. Rodrigo, G.G. Henriquez, J.F. Aloy, A.G.A. Perez // Neonatology. — 2014. — Vol. 106. — P. 229–234.
151. Romero, R. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques / R. Romero, J. Miranda, J.P. Kusanovic [et al.] // J Perinat Med. — 2015. — Vol. 43. — P. 19–36.
152. Romero, R. Clinical chorioamnionitis at term X: microbiology, clinical signs, placental pathology, and neonatal bacteremia - implications for clinical care / R. Romero, P. Pacora, J.P. Kusanovic [et al.] // J Perinat Med. — 2021. — Vol. 49, № 3. — P. 275–298.
153. Romero, R. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory / R. Romero, G.-N. Lopez, J.P. Kusanovic [et al.] // Responses. Nagygyaszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle. — 2018. — Vol. 20, № 3. — P. 103–112.
154. Romero, R. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra amniotic infection? / R. Romero, P. Chaemsaitong, S.J. Korzeniewski [et al.] // J Perinat Med. — 2016. — Vol. 44. — P. 23–32.
155. Romero, R. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of

- membranes / R. Romero, J. Espinoza, L.F. Gonzales [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2004. — Vol. 16, № 3. — P. 146–157.
156. Romero, R. Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome / R. Romero, Z.A. Savasan, T. Chaiworapongsa[et al.] // J. Perinat. Med. — 2012. — Vol. 40. — P. 19–32.
 157. Shakib, J. Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: is it time for a kinder, gentler approach? / J. Shakib, K. Buchi, E. Smith, P.C. Young // Acad Pediatr. — 2015. — Vol. 15, № 3. — P. 340–344.
 158. Shi, Z. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review / Z. Shi, L. Ma, K. Luo [et al.] // Pediatrics. — 2017. — Vol. 139. — P. e20163781.
 159. Shimoya, K. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration / K. Shimoya, T. Taniguchi, N. Matsuzaki [et al.] // Hum Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 2234–2240.
 160. Silveira, R.C. Assessment of the contribution of cytokine plasma levels to detect retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / R.C. Silveira, J.B. Fortes Filho, R.S. Procianoy // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2011. — Vol. 52. — P. 1297–1301.
 161. Sood, B.G. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity / B.G. Sood, A. Madan, S. Saha [et al.] // Pediatr Res 67. — 2010. — P. 394–400.
 162. Soper D. Risk factors for intraamniotic infection: A prospective epidemiologic study / D. Soper, C. Mayhall, H. Dalton // Am J Obstet Gynecol. — 1989. — Vol. 161. — P. 562–568.
 163. Soraisham, A.S. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants / A.S. Soraisham, N. Singhal, D.D. McMillan [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 2009. — Vol. 200. — P. 372.
 164. Speer C.P. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: An Inflammatory Disease? / C.P. Speer // Neonatology. — 2011. — Vol. 99. — P. 316–319.

165. Stoll, B.J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126, № 3. — P. 443–456.
166. Su, B.H. Histological chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants / B.H. Su // *Pediatrics and Neonatology*. — 2014. — Vol. 55. — P. 154–155.
167. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* — 2014. — Vol. 6. — P. a016295.
168. Tapiainen T. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants / T. Tapiainen, P. Koivusaari, L. Brinkac [et al.] // *Sci Rep*. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 10635.
169. Taylor, J.A. Choriophobia: a 1-act play / J.A. Taylor, D.J. Opel // *Pediatrics*. — 2012. — Vol. 130, № 2. — P. 342–346.
170. Thomas, W. Chorioamnionitis: Important Risk Factor or Innocent Bystander for Neonatal Outcome? / W. Thomas, C.P. Speer // *Neonatology*. — 2011. — Vol. 99. — P. 177–187.
171. Tita, A.T.N. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis / A.T.N. Tita, W.W. Andrews // *Clin. Perinatology*. — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 339–354.
172. Torricelli M. Histologic chorioamnionitis at term: implications for the progress of labor and neonatal wellbeing / M. Torricelli, C. Voltolini, N. Conti [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2013. — Vol. 26. — P. 188–192.
173. Toti, P. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis / P. Toti, C. De Felice, M. Stumpo [et al.] // *Hum Pathol*. — 2000. — Vol. 31. — P. 1121–1128.
174. Trujillo, R.A. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R.A. Trujillo,

- T. Cobo, I. Vives [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2016. — Vol. 95. — P. 926–933.
175. Tsiartas, P. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes / P. Tsiartas, M. Kacerovsky, I. Musilova [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2013. — Vol. 26, № 13. — P. 1332–1336.
 176. Tudela, C.M. Intrapartum Evidence of Early-Onset Group B Streptococcus / C.M. Tudela, R.D. Stewart, S.W. Roberts [et al.] // *Obstet Gynecol.* — 2012. — Vol. 119. — P. 626–629.
 177. Verani, J.R. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010 / J.R. Verani, McL. Gee, S.J. Schrag // *MMWR Recomm Rep.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1–36.
 178. Villamor-Martinez, E. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / E. Villamor-Martinez, G. Cavallaro, G. Raffaelli[et al.] // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13, № 10. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205838>
 179. Villamor-Martinez, E. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Villamor-Martinez, M. Fumagalli, M.O. Rahim[et al] // *Front Physiol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 1253.
 180. Volpe, J.J. *Neurology of the newborn* / J.J. Volpe. — 5th edition. — Philadelphia: Elsevier, 2008. — 1094 p.
 181. Volpe, J.J. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants / J.J. Volpe // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 153. — P. 60–63.

182. Watterberg K.L. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops / K.L. Watterberg, L.M. Demers, S.M. Scott, S. Murphy // *Pediatrics*. 1996. — Vol. 97, № 2. — P. 210–215.
183. Watterberg, K.L. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants / K.L. Watterberg, S.M. Scott, R.L. Naeye // *Pediatrics*. — 1997. — Vol. 99. — P. E6.
184. Woo, S.J. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity / S.J. Woo, K.H. Park, H.J. Jung [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. — 2012. — Vol. 250. — P. 915–923.
185. Wright, A.J. Maternal antibiotic exposure and risk of antibiotic resistance in neonatal early-onset sepsis: a case-cohort stud / A.J. Wright, S. Unger, B.L. Coleman [et al.] // *Pediatr Infect J. Dis*. — 2012. — Vol. 31, № 11. — P. 1206–1208.
186. Wu, Y.W. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants / Y.W. Wu, G.J. Escobar, J.K. Grether [et al.] // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 2677–2684.
187. Wynn, J.L. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early-Onset Neonatal Sepsis / J.L. Wynn, O. Levy // *Clinics in Perinatology*. — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 307–337.
188. Yoon, B.H. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin- 6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy / B.H. Yoon, J.K. Jun, R. Romero [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 1997. — Vol. 177. — P. 19–26
189. Yoon, B.H. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments / B.H. Yoon, Y.A. Kim, R. Romero [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 1999. — Vol. 181. — P. 784–788.
190. Yoon, B.H. Interleukin- 6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular

leukomalacia / B.H. Yoon, R. Romero, S.H. Yang // *Am J Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 174. — P. 1433–1440.

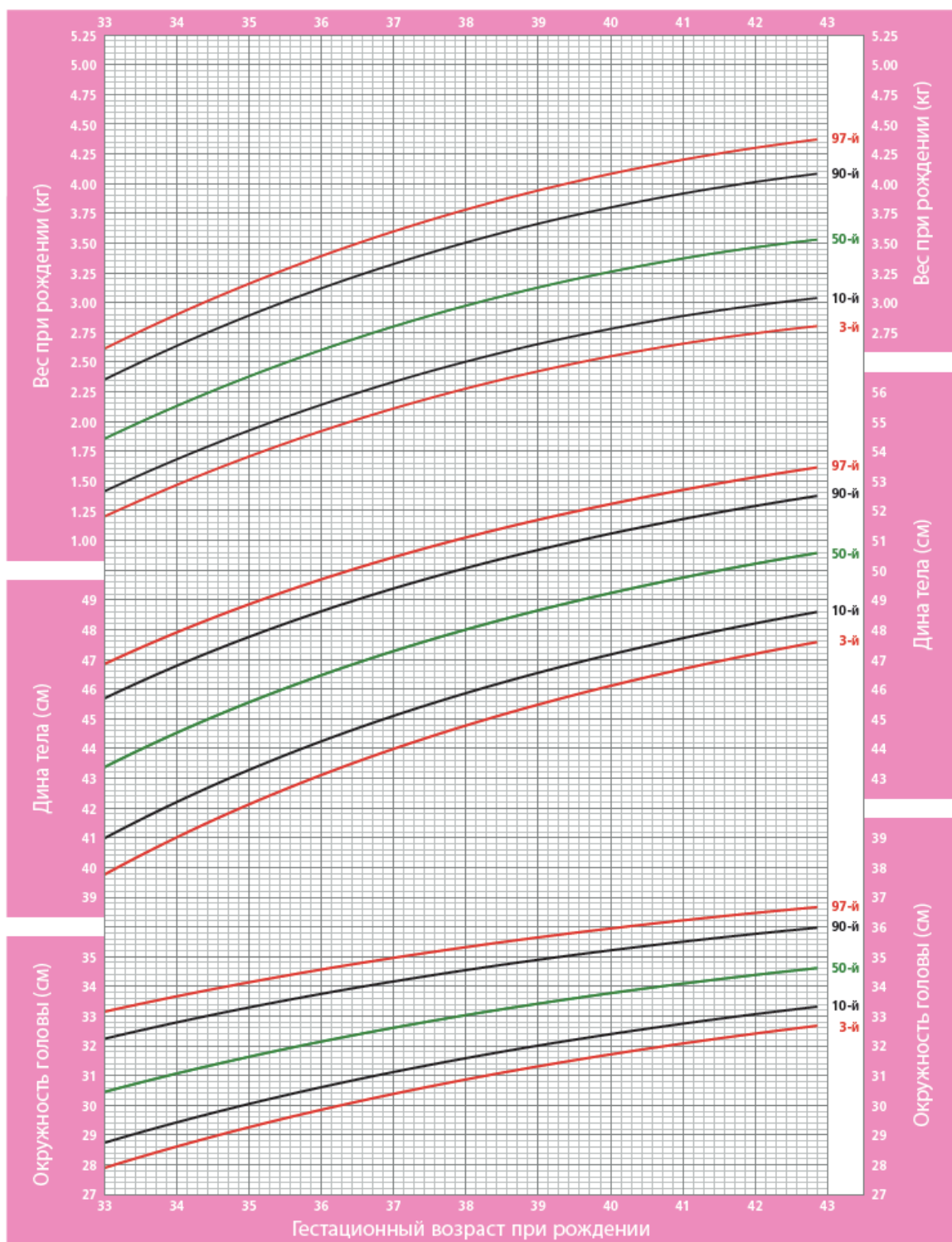
191. Yum, S.K. Impact of histologic chorioamnionitis on pulmonary hypertension and respiratory outcomes in preterm infants / S.K. Yum, M.S. Kim, Y. Kwun [et al.] // *Pulm. Circ.* — 2018. — Vol. 8, № 2. — P. 1–7.
192. Zhu, Y. Group B Streptococcus Colonization in Late Pregnancy and Invasive Infection in Neonates in China: A Population-Based 3–Year Study / Y. Zhu, J. Huang, X.-Z. Lin, C. Chen // *Neonatology.* — 2019. — Vol. 115, № 4. — P. 301–309.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А Международные стандарты физического развития новорожденного (девочки)



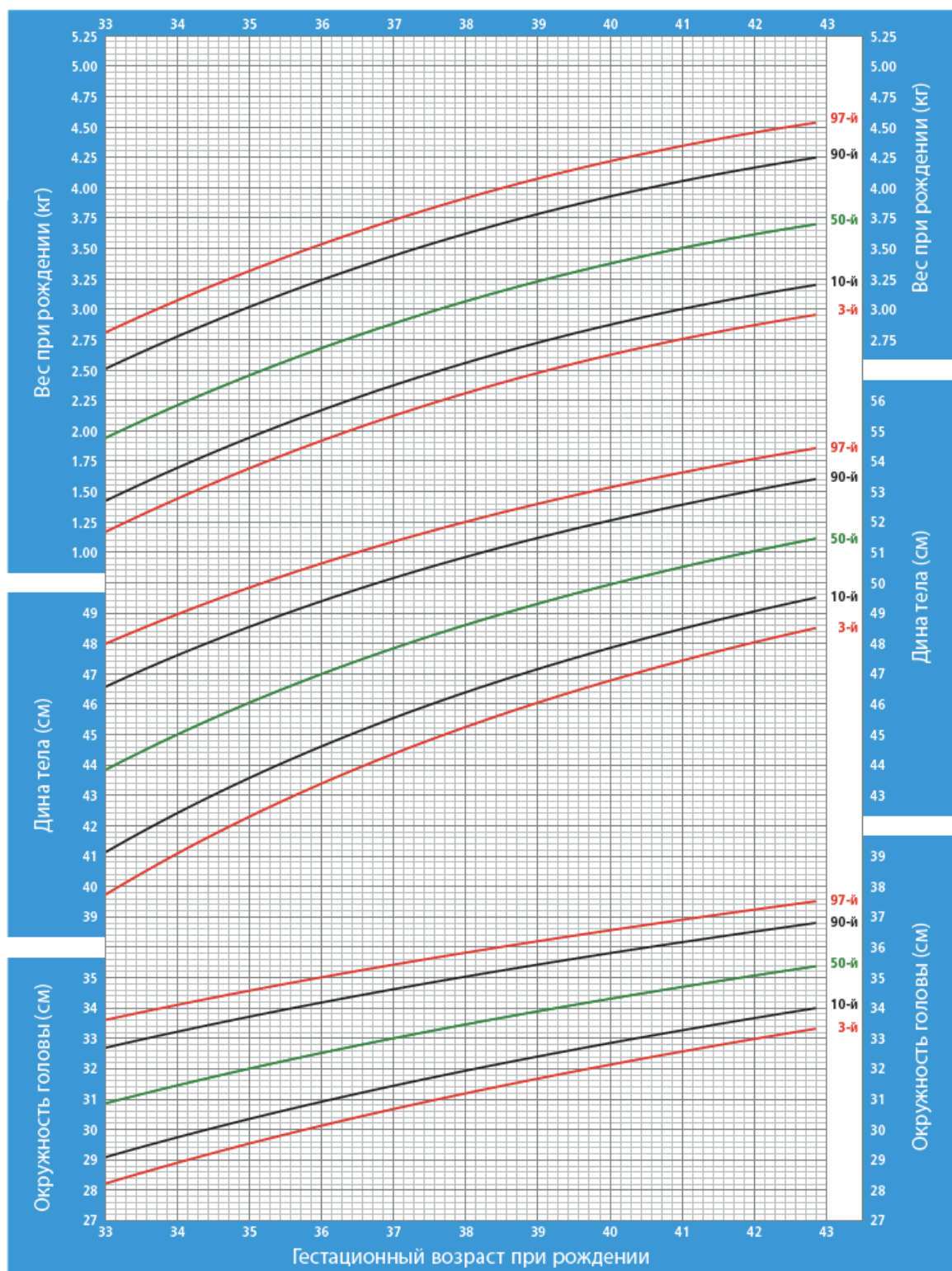
Международные стандарты физического развития новорожденного (девочки)

INTERGROWTH-21st

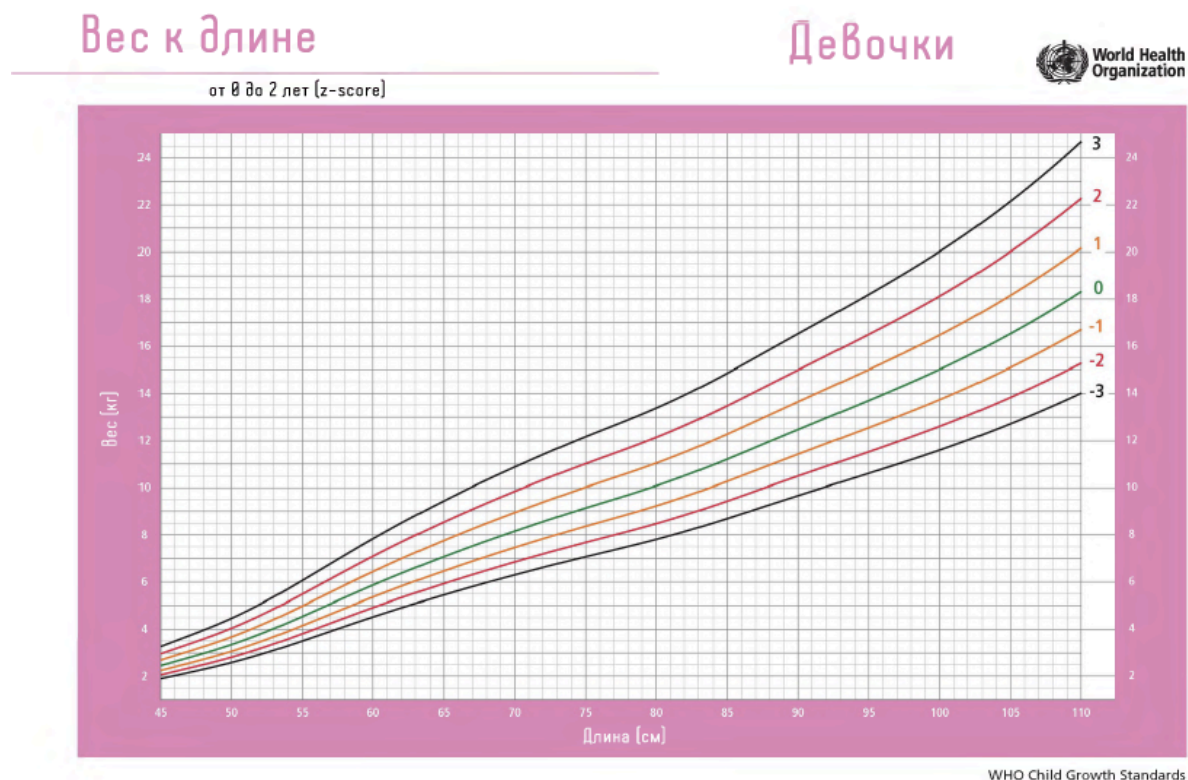
Приложение Б Международные стандарты физического развития новорожденного (мальчики)



Международные стандарты физического развития новорожденного (мальчики)

INTERGROWTH-21st

Приложение В График для оценки массы тела по длине девочек (от рождения до 2-х лет (z =score))



Приложение Г График для оценки массы тела по длине мальчиков (от рождения до 2-х лет (z =score))

