

На правах рукописи

АГАФОНОВА
АННА ВЛАДИМИРОВНА

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1.22 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

Васильев Валерий Викторович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Афанасьева Ольга Ивановна - доктор медицинских наук, заведующий отделением респираторных вирусных инфекций у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тимченко Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ г. в _____ часов на заседании диссертационного Совета 21.2.050.02 при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал заседаний Ученого Совета, 6 этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 и на сайте <http://spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.050.02
доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Врожденные инфекционные заболевания (далее – ВИЗ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины [Беженарь В.Ф., 2020, Васильев В.В., 2021, Кузьмин В.Н., 2017 и др.]. Ассоциированные с ВИЗ репродуктивные потери в виде самопроизвольных прерываний беременности, согласно литературным данным, достигают 15-66% [Baud D., 2008, Giakoumelou S., 2016, Srinivas S.K., 2006], а перинатальная смертность и мертворождаемость составляют 8-24,3% и 16-46% соответственно [Кожарская О.В., 2020, Кравченко Е.Н., 2020, Мухамадиева С.М., 2020 и др.]. Кроме того, высокий тератогенный потенциал возбудителей ВИЗ нередко обуславливает формирование врожденных аномалий развития, а инфекционно-воспалительные поражения органов и систем становятся причиной развития стойкой хронической соматической патологии и в ряде случаев инвалидизации детей [Гулиев Н.Д., 2019, Alves J.V., 2018]. Это определяет не только возрастающую нагрузку на систему здравоохранения, но и значительный социально-экономический ущерб, поскольку во многих случаях дети, перенесшие ВИЗ, нуждаются в пожизненной помощи [Боймуродов Б.Н., 2021, Иванова М.В., 2019].

Отсутствие специфической симптоматики, полиэтиологичность, высокая частота латентных и субклинических форм заболеваний, отсутствие патогномичных симптомов, неоднозначность и противоречивость результатов лабораторных методов исследования затрудняют диагностику ВИЗ, приводя к несвоевременному проведению адекватной терапии и ухудшая прогноз заболевания [Валиева Н., 2023, Дмитриева Т.Г., 2020].

По мнению многих авторов патоморфологическое исследование плаценты является ценным методом для диагностики ВИЗ [Островская О. В., 2021, 69. Пшукова Е.М., 2022, Синюкова Т.А., 2020].

В настоящее время в широкой практической деятельности для исследования плаценты применяется метод световой микроскопии, позволяющий выявить воспалительные, инволютивные, дистрофические, компенсаторно-приспособительные изменения в хориальной ткани [Буркитова А.М., 2022, Каганова М.А., 2020]. Однако выявляемые гистологические находки в плаценте могут варьировать от клинически весьма значимых (диссоциированное созревание ворсинчатого хориона, хориоамниониты, кровоизлияния) до полного отсутствия морфологических изменений, что зачастую противоречит перинатальным исходам [Надеев А.П., 2015, Costa M.L., 2020]. С другой стороны, в ряде исследований показано, что частота выявления инфекционно-воспалительных поражений последа значительно преобладает над частотой реализации ВИЗ [Дадаева Д.Г., 2021, Колобов А.В., 2015, Цинзерлинг А.В., 2002].

Кроме того, зачастую при беременности доношенного срока к моменту родоразрешения воспалительные изменения в последе могут закономерно отсутствовать, а признаки плацентарной недостаточности могут служить единственным свидетельством перенесенной на более ранних сроках гестации инфекции [Надеев А.П., 2015, Островская О.В., 2018].

В последние годы большое внимание уделяется поражению эндотелия сосудистого русла плаценты [Joffre J., 2020, Kang S., 2021]. Показана эндотелиальная дисфункция хориальных сосудов при различных патологических состояниях - инфекционном поражении, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестационном сахарном диабете и др. [Cornejo M., 2021, Feng X., 2021, Opichka M.A., 2021].

Современные исследования демонстрируют возможности применения иммуногистохимических методов для диагностики патологии плаценты. Так, был разработан способ выявления ранних и скрытых форм хронической фетоплацентарной недостаточности путем определения иммуноэкспрессии маркера эндотелиальной дисфункции CD15 в плацентарной ткани [Камышанский Е.К., 2018, Seidmann L., 2014]. Продемонстрирована взаимосвязь экспрессии CD15 в сосудистом русле ворсин хориона с гистологическими проявлениями хронической гипоксии в плаценте [Ravikumar G., 2019].

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

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время сохраняется большое число нерешенных вопросов ранней диагностики ВИЗ ввиду высокой частоты латентных форм, отсутствия специфической клинической картины, значительного многообразия проявлений, полиэтиологичности [Дмитриева Т.Г., 2020, Елизарова Т.В., 2020]. Вместе с тем раннее выявление и своевременная терапия ВИЗ зачастую имеет решающее значение в исходе заболевания [Нигметзянова Г.И., 2020, Тореева Т. Е., 2021].

По мнению многих авторов морфологическое исследование последа представляет собой эффективный и доступный способ ранней диагностики ВИЗ, отличающийся такими преимуществами как неинвазивность, относительно невысокая стоимость, высокая информативность [Островская О.В., 2021, Пшукова Е.М., 2022]. Однако, существует большое количество противоречивых данных о «специфичности» морфологических изменений в последе при инфекционном поражении, что обуславливает необходимость включения новых маркеров в схему исследования плаценты с целью более эффективной диагностики ВИЗ.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, дополняют имеющиеся современные данные о диагностике, особенностях течения и исходах ВИЗ. В результате проведенного анализа установлено, что при рождении доношенные дети с ВИЗ не отличаются от контрольной группы по антропометрическим данным и гестационному возрасту, при этом оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у детей с ВИЗ достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, а оценка по шкале Апгар на 5-й минуте не имеет статистически значимых межгрупповых отличий. Установлено, что у доношенных детей с ВИЗ клинические проявления в неонатальном периоде отличаются многообразием, среди них с достоверно более высокой частотой встречаются кардиопатии, воспалительные поражения легких и печени, дыхательные расстройства. Выявлено, что катамнестические показатели на 1-м году жизни у доношенных детей с ВИЗ отличаются высокой частотой неврологических нарушений, предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям. Показано, что плаценты доношенных детей с ВИЗ характеризуются разнородностью морфологических изменений (инволютивно-дистрофические, воспалительные изменения, расстройства кровообращения, нарушение дифференцировки ворсин), которые не имеют достоверных межгрупповых различий в сравнении с плацентами детей контрольной группы. При этом получены данные о достоверно более высокой частоте выявления компенсаторно-приспособительных изменений в плацентах доношенных детей с ВИЗ в сравнении с контрольной группой, что отражает адаптационную структурную перестройку в хориальной ткани в условиях плацентарной дисфункции инфекционного генеза. В результате проведенного исследования обоснована целесообразность иммуногистохимического исследования плаценты с применением маркера CD15, что повышает точность диагностики ВИЗ у доношенных новорожденных. Показано, что иммуногистохимическое исследование плаценты с определением уровня экспрессии маркера CD15 дополняет стандартные методы диагностики и позволяет идентифицировать патологическую эндотелиальную незрелость в хориальной ткани, развившуюся в исходе плацентарной дисфункции инфекционного генеза, в группе доношенных новорожденных с клинически низким риском перинатальных осложнений. Показано, что существует корреляция между состоянием при рождении, продолжительностью стационарного лечения у детей с ВИЗ и морфологическими изменениями в плаценте. Разработана и предложена для практического применения математическая модель прогнозирования развития ВИЗ у доношенных новорожденных, направленная на их раннее выявление для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

Методология и методы исследования

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

исследования, подвергались статистическому анализу с применением описательной статистики, включающей параметрические и непараметрические методы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Доношенные дети, матери которых переносили острые респираторные заболевания в период беременности, относятся к группе риска по реализации ВИЗ. Доношенные дети с ВИЗ сопоставимы с контрольной группой по массо-ростовым показателям и гестационному возрасту при рождении. В неонатальном периоде клинические проявления у доношенных детей с ВИЗ отличаются многообразием с преобладанием частоты воспалительных поражений легких и печени, кардиальной патологии и дыхательных нарушений. Катамнестические показатели у доношенных детей с ВИЗ на 1-м году жизни характеризуются высокой частотой неврологических нарушений, предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которых отражены результаты и выводы диссертационного исследования. В ходе выполнения работы получен патент на изобретение «Способ раннего прогнозирования врожденного инфекционного заболевания новорожденного» №2021127274 от 15.09.2021г.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автор лично участвовал в организации всех этапов исследования, анализировал медицинскую документацию (истории родов, истории развития новорожденных, истории развития ребенка). Автор лично осуществлял подготовку плацент к исследованию, их морфологическое и иммуногистохимическое исследование, катамнестическое наблюдение детей в течение 12 месяцев, которое проводилось с участием врача-невролога и педиатра. Автор самостоятельно набирал клинический материал для исследования, обрабатывал, анализировал и представлял полученные данные в виде научных публикаций. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы с написанием литературного обзора, формирование электронной базы данных, проведен статистический анализ, обобщение и интерпретация результатов исследования, написание текста и выводов диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методов исследования

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

I группа – дети с ВИЗ (основная группа);

II группа – дети без ВИЗ (контрольная группа).

В рамках исследования производился анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей, осуществлялось клиническое наблюдение за детьми с ВИЗ, выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент детей обеих клинических групп, проводилось катамнестическое наблюдение на 1-м году жизни.

Критерии исключения из исследования:

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

Критерии врожденной ЦМВИ:

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

Критерии врожденной герпетической инфекции:

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

Критерии микоплазменной инфекции:

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

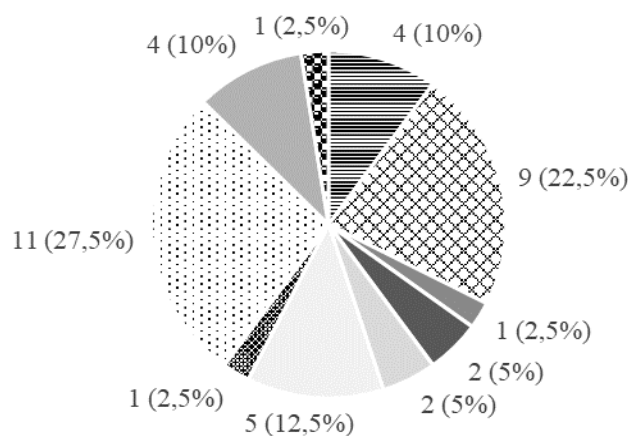
Критерии хламидийной инфекции:

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

Критерии сочетанного ВИЗ:

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

Наблюдаемые дети основной группы преимущественно переносили сочетанные ВИЗ 24 (60%), моноинфекция имела место у 16 (40%) детей. Этиология ВИЗ у детей основной группы представлена на рисунке 1.



- | | |
|---|-------------------------------|
| = CMV + HSV 1 | ~ CMV + HSV 2 |
| ■ CMV + HSV 1 + HSV 2 | ■ CMV + Chlamydia trachomatis |
| ■ CMV + Mycoplasma hominis | ■ HSV 1 + HSV 2 |
| * HSV 1 + HSV 2 + Chlamydia trachomatis | ·: CMV |
| ■ HSV 2 | ■ HSV 1 |

Рисунок 1. - Этиология ВИЗ у детей основной клинической группы.

Клиническое наблюдение

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

Методы клинической лабораторной диагностики

Лабораторное исследование капиллярной и венозной крови, мочи, ликвора и других биологических субстратов (по показаниям) производилось по стандартной методике. К обязательным исследованиям у детей с ВИЗ относились: клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с исследованием уровней общего белка, билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, глюкозы, мочевины, креатинина. Интерпретация результатов клинических лабораторных исследований осуществлялась путем сопоставления с референсными значениями анализаторов, с учетом возраста ребенка. Производилась оценка основных гематологических и биохимических показателей на 1 сутки жизни ребенка.

Этиологическая верификация врожденных инфекционных заболеваний

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

Инструментальные методы диагностики

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

Гистоморфологическое исследование плацент

Забор плацент осуществлялся сразу после родов. Плаценты доставлялись в патологоанатомическое отделение в нефиксированном виде. На первом этапе выполнялось макроскопическое исследование последов. Производилось раздельное взвешивание и измерение пуповины и плацентарного диска, подсчет плацентарно-плодового коэффициента. Материал фиксировался в 4% забуференном формалине.

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

Макро- и микроскопическое исследование плаценты проводилось в соответствии с общепринятой методикой [Vogel M., 1996]. При гистологическом исследовании оценивалась степень дифференцировки и васкуляризации ворсин хориона, наличие компенсаторных, инволютивных, циркуляторных, воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменений.

Иммуногистохимическое исследование плаценты

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

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

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

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

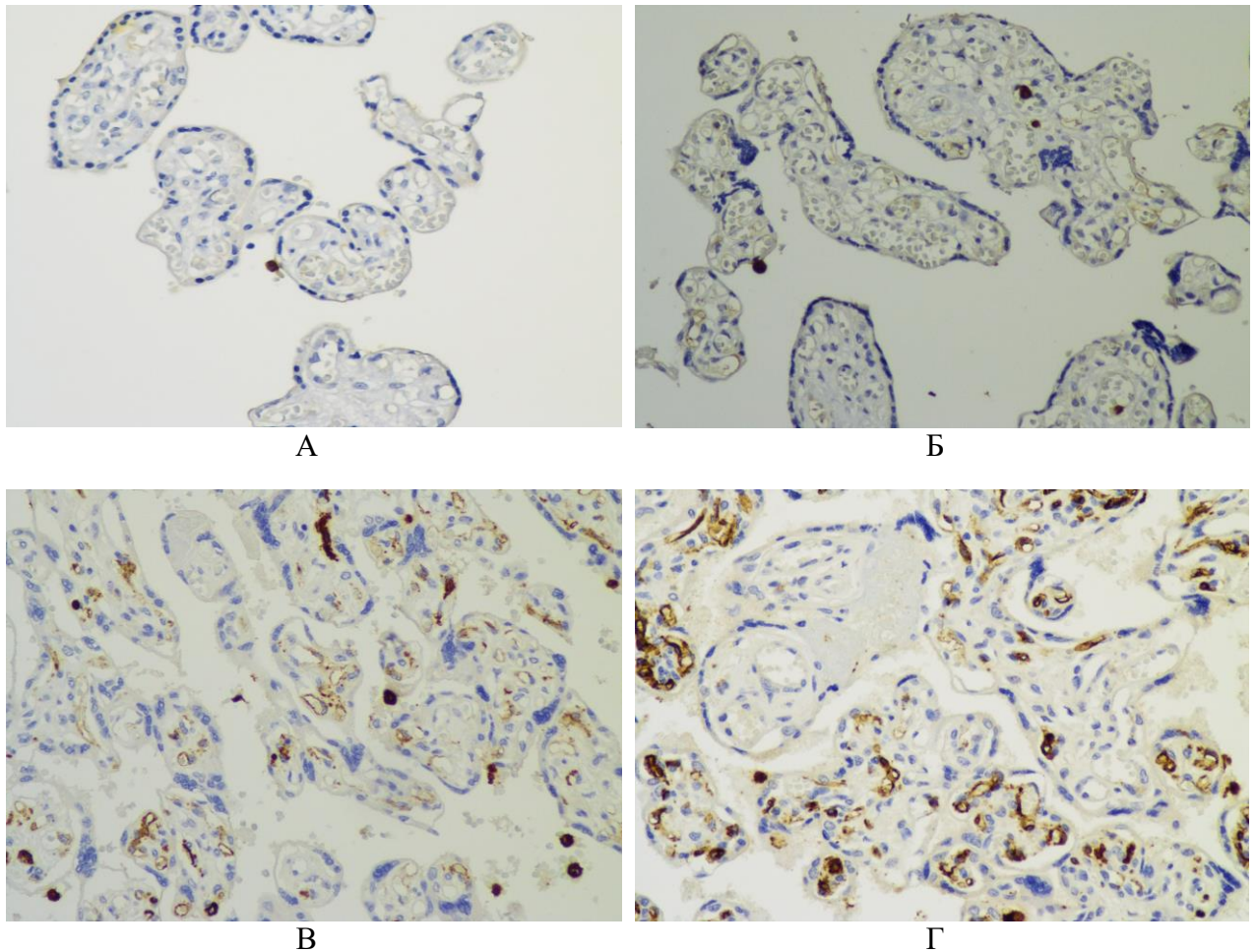


Рисунок 2. - Экспрессия маркера CD15 в эндотелии сосудов хориальных ворсин: А – отсутствие окрашивания (0 баллов), Б – минимальное окрашивание (1 балл), В – окрашивание средней интенсивности (2 балла), Г – выраженное окрашивание (3 балла), ув. х50.

Статистическая обработка полученных данных

Накопление, хранение и обработка данных производились при помощи персонального компьютера и программы Excel 16.0 (Microsoft Office 2016). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью стандартного пакета программ IBM SPSS Statistica 20.0.

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

Результаты собственных исследований

Клинико-лабораторные проявления и течение врожденных инфекционных заболеваний

Анализ клинико-анамнестических данных матерей наблюдаемых детей показал, что роженицы обеих сравниваемых групп были статистически сопоставимы по возрасту: средний возраст матерей детей I группы составил $30,8 \pm 3,5$, во II группе - $29,6 \pm 3,8$ ($p \geq 0,05$). Существенных межгрупповых различий в акушерском анамнезе и исходах предыдущих беременностей не наблюдалось ($p \geq 0,05$). Однако, среди матерей детей I группы было вдвое больше повторнобеременных женщин, у которых настоящая беременность была 3-й и более по счету (52,5% против 25%, $p \geq 0,05$). Большинство женщин обеих клинических групп имели разнообразную соматическую патологию: 33 (82,5%) в I группе и 13 (65%) во II группе ($p \geq 0,05$). При этом статистически значимых отличий в структуре фоновых соматических состояний при беременности не выявлено ($p \geq 0,05$). Осложнения беременности регистрировались вдвое чаще у матерей детей I группы (72,5% против 35%, $p < 0,05$), однако достоверных различий в частоте отдельных неблагоприятных факторов осложненного течения беременности у матерей детей исследуемых групп не выявлено ($p \geq 0,05$), за исключением того, что матери детей с ВИЗ достоверно более часто переносили острые респираторные заболевания во время беременности (60% против 20%, $p < 0,05$). Патология родов в 1,5 раза чаще встречалась у рожениц I группы (47,5% против 30%, $p \geq 0,05$). При этом частота оперативного родоразрешения и других интранатальных осложнений не имела статистически значимых межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

Новорожденные дети сравниваемых групп статистически не отличались по полу: в I группе было 22 (55%) мальчика и 18 (45%) девочек, во II группе 9 (45%) мальчиков и 11 (55%) девочек ($p \geq 0,05$). При межгрупповом сопоставлении средних показателей массы и длины тела при рождении (Таблица 1) также не получено достоверных различий ($p \geq 0,05$).

Таблица 1. - Антропометрические показатели и гестационный возраст при рождении у обследованных детей

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

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

Таблица 2. - Состояние детей при рождении

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

Как следует из таблицы 3, у детей с ВИЗ при рождении клинические симптомы отличались многообразием, однако при сопоставлении между группами установлено, что достоверно более часто диагностировались воспалительные поражения легких и печени, кардиопатии и дыхательные нарушения ($p < 0,05$). Кроме того, у детей с ВИЗ с высокой частотой выявлялись ППЦНС (42,5%), гипербилирубинемия (32,5%), анемия (22,5%), нарушения гликемического профиля (20%), врожденные аномалии развития (20%), хотя частота встречаемости перечисленных патологических состояний достоверно не отличалась в сравнении с контрольной группой ($p \geq 0,05$).

Таблица 3. – Патологические состояния в неонатальном периоде у обследованных детей

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

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

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

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

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

В годовалом возрасте дети I группы существенно не отличались по массо-ростовым показателям в сравнении с детьми II группы ($p \geq 0,05$) (Таблица 4), при этом показатели роста у девочек и веса у мальчиков и девочек были несколько ниже у детей I группы ($p \geq 0,05$).

Таблица 4. - Массо-ростовые показатели детей в возрасте 1 год

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

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

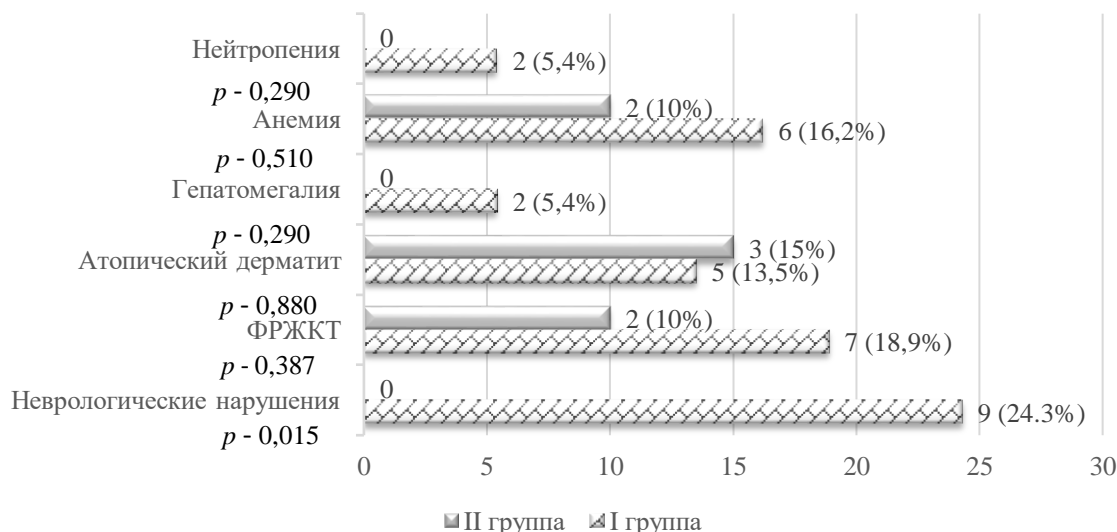


Рисунок 3. - Клинические проявления у наблюдаемых детей на 1-м году жизни.

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

Морфологическая характеристика плацент детей с врожденными инфекционными заболеваниями

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

Анализ гистологических изменений в последах показал, что в I группе нарушение структуры ворсинчатого хориона отмечалось в 11 (27,5%) случаях, что было больше, чем во II группе (3 (15%)), но не имело статистической разницы ($p \geq 0,05$). Инволютивно-дистрофические изменения, которые могут являться проявлениями старения плаценты, а также формироваться в исходе воспалительного процесса, встречались несколько чаще в I группе (47,5% против 35%), что достоверно не отличалось при межгрупповом сравнении ($p \geq 0,05$). Вместе с тем компенсаторно-приспособительные изменения, которые являются проявлением механизма адаптации в ответ на дефицит кровообращения в хориальной ткани, выявлялись достоверно более часто в плацентах детей с ВИЗ в сравнении с плацентами детей II группы (57,5% и 15% соответственно, $p < 0,05$). Нарушение кровообращения в хориальной ткани определялось в 2 раза чаще в плацентах детей I группы (42,5% против 20%, $p \geq 0,05$), что подтверждает наличие васкулярно-эндотелиальной дисфункции в сосудистом русле ворсинчатого хориона при ВИЗ.

Обращает на себя внимание, что воспалительные изменения в последах у детей сравниваемых групп регистрировались практически с одинаковой частотой: 17 (42,5%) плацент детей I группы и 7 (35%) II группы ($p \geq 0,05$). В обеих сравниваемых группах наиболее часто регистрировались воспалительные изменения, соответствующие восходящему инфицированию: 11 (27,5%) в I группе и 6 (30%) во II группе ($p \geq 0,05$). В структуре воспалительного процесса восходящего типа в обеих группах преобладало поражение амниотической оболочки (Рисунок 4А) – 11 (27,5%) в I группе и 5 (25%) во II группе ($p \geq 0,05$), отмечены единичные случаи воспалительного поражения интервиллезного пространства – 3 (7,5%) и 1 (5%) соответственно ($p \geq 0,05$). При этом воспалительные изменения в пупочном канатике присутствовали только в плацентах детей I группы в 3 (7,5%) случаях ($p \geq 0,05$). Маркеры гематогенного инфицирования вирусного типа обнаруживались в 5 (12,5%) случаях в I группе и в 1 (5%) случае во II группе.

($p \geq 0,05$) и проявлялась развитием продуктивного базального децидуита. В плацентах детей I группы также обнаруживались явления продуктивного виллузита в 2 (5%) случаях и десквамативно-фибринозного интервиллузита в 3 (7,5%) случаях ($p \geq 0,05$) (Рисунок 4Б). В 1 (2,5%) плаценте I группы обнаружена картина сочетанного инфицирования, морфологически проявившаяся сочетанием продуктивного базального децидуита и серозного париетального хориодецидуита ($p \geq 0,05$).

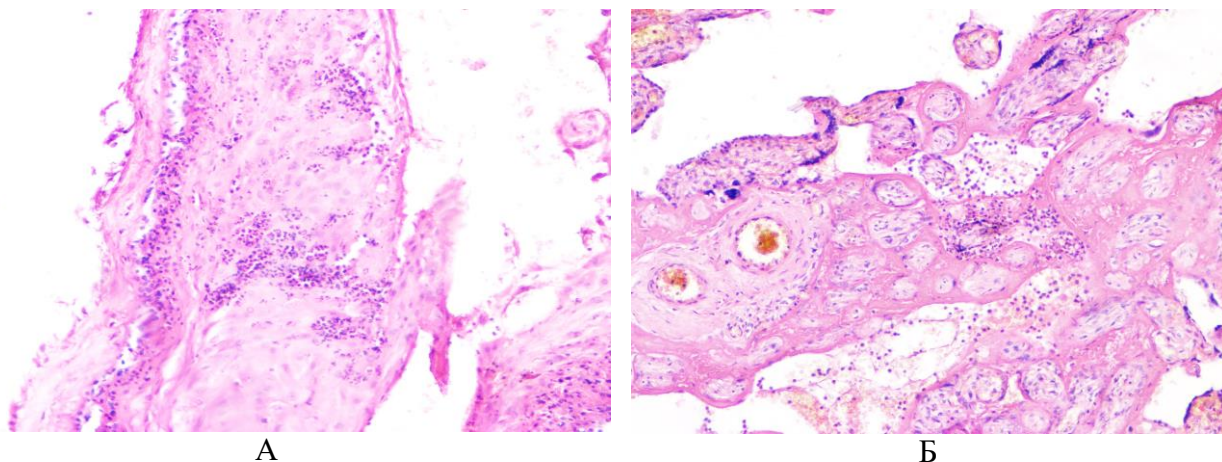


Рисунок 4. - Воспалительные изменения в плацентах: А – экссудативный париетальный хориодецидуит, Б – десквамативно-фибринозный интервиллузит, ув. х50.

При анализе иммуногистохимических показателей установлено, что плаценты детей I группы характеризуются достоверно более высоким уровнем эндотелиальной экспрессии CD15 ($6,9 \pm 0,9$ против $2,7 \pm 2,6$, $p < 0,05$, что свидетельствует о патологической незрелости эндотелия хориальных сосудов, развившейся в условиях плацентарной дисфункции инфекционного генеза.

В ходе проведения ROC-анализа определен уровень порогового значения коэффициента экспрессии CD15 в плаценте, который соответствовал 6,0 ($S_e - 77,5\%$, $S_p - 80\%$, $TPR - 77,5\%$, $FPR - 20\%$, $AUC = 0,918$, общая точность модели – 88,5%). При данном значении коэффициента экспрессии CD15 можно судить о высоком риске развития ВИЗ.

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

Прогноз развития врожденного инфекционного заболевания у детей

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

церкуляторных, инволютивно-дистрофических, компенсаторно-приспособительных) в плаценте ($p \geq 0,05$).

В ходе проведения корреляционного анализа обнаружена умеренная обратная связь ($r = 0,445/0,434$, $p < 0,05$) между показателями экспрессии маркера CD15 и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни, а также слабая прямая связь ($r = 0,299$, $p \geq 0,05$) между продолжительностью госпитализации детей с ВИЗ и коэффициентом экспрессии CD15 в плаценте, что позволяет судить о том, что в ряде случаев тяжесть поражения эндотелия сосудов в плаценте может клинически сопровождаться более низкими показателями состояния здоровья детей при рождении, а также затяжными формами ВИЗ с пролонгацией периода госпитализации.

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

Установленные при проведении однофакторного анализа потенциально значимые предикторы реализации ВИЗ, имеющие наименьшее значение p , определяющее их статистическую значимость, были включены в множественный регрессионный анализ. Признаки, включенные в модель и их коэффициенты с уровнем значимости представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Признаки, включенные в модель прогноза развития ВИЗ

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

Получена модель прогнозирования реализации ВИЗ у новорожденного:
 $y = \exp(-1,22 + X1 \times 2,27 + X2 \times 0,91 + X3 \times 1,19) / (1 + \exp(-1,22 + X1 \times 2,27 + X2 \times 0,91 + X3 \times 1,19))$.

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

Проведена оценка качества созданной модели путем построения ROC-кривой (Рисунок 5).

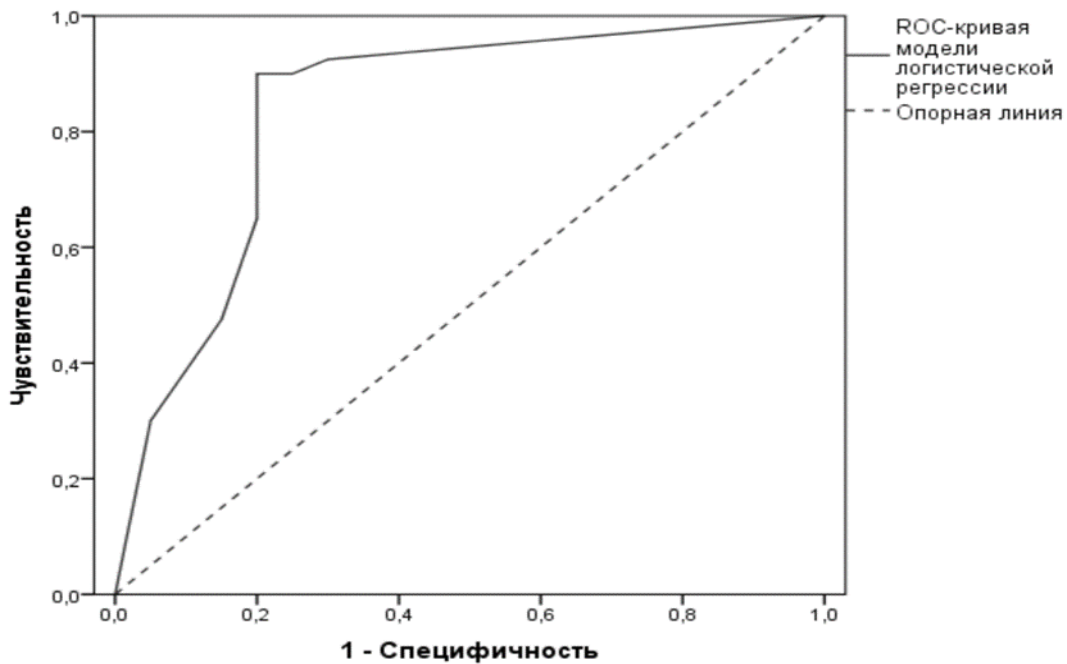


Рисунок 5. - ROC-кривая модели логистической регрессии для прогнозирования развития ВИЗ.

Чувствительность модели (S_e) составила 90%, специфичность (S_p) - 80%. Общая точность модели - 90%. Площадь под кривой, равная 0,839, подтверждает высокое качество модели.

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Дети с ВИЗ, в плацентах которых выявлялись признаки нарушения созревания ворсин хориона, имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни и более продолжительные сроки нахождения на стационарном лечении в сравнении с детьми, в

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Агафонова А.В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / А.В. Агафонова, В.В. Васильев, Н.В. Рогозина // Практическая медицина. – 2021. – Т.19. - №1. – С. 8-14.
2. Агафонова А.В. Морфологические изменения в последе у новорожденных с внутриутробной инфекцией / В.В. Васильев, А.В. Агафонова, Н.В. Рогозина, А.А. Гринева, О.Б. Жидкова, Н.В. Белитченко // Материалы XVIII Конгресса детских инфекционистов России. Детские инфекции. – 2019. – 18(1S):1. - С. 27-28.
3. Агафонова А.В. Клинико-морфологическая характеристика и CD 15-иммунофенотип плацент доношенных новорожденных с врожденными инфекционными заболеваниями / А.В. Агафонова, Н.В. Рогозина, В.В. Васильев // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика / Материалы XI всероссийского ежегодного конгресса. Журнал инфектологии. – 2020. – 12(4S1):1. – С. 29-30.
4. Агафонова А.В. Морфологическая характеристика и эндотелиальная экспрессия CD 15 в плацентах детей с врожденными инфекционными заболеваниями / А.В. Агафонова, В.В. Васильев, Н.В. Рогозина, А.А. Гринева // Материалы Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». Журнал инфектологии. – 2021. – 13(1S):3. – С. 8-9.
5. Агафонова А.В. Клинико-морфологическая характеристика плаценты и катамнез детей с врожденными инфекционными заболеваниями / А.В. Агафонова, В.В. Васильев, Н.В. Рогозина, А.А. Гринева // Материалы VIII Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектологии. – 2022. – 14(2S):1. – С.6.
6. Агафонова А.В. Способ раннего прогнозирования врожденного инфекционного заболевания новорожденного / А.В. Агафонова, Н.В. Рогозина, В.В. Васильев // Патент на изобретение RU 2775215 С1, 28.06.2022. Заявка № 2021127274 от 15.09.2021.
7. Агафонова А.В. Клинико-морфологическая характеристика плацент доношенных детей при врожденных инфекционных заболеваниях / А.В. Агафонова, В.В. Васильев, Н.В. Рогозина // Детские инфекции. - 2022. - № 2 (79). - С. 23-27.
8. Агафонова А.В. Особенности перинатального периода и морфология плаценты у детей с врожденными инфекционными заболеваниями А.В. Агафонова Н.В. Рогозина В.В. Васильев Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – 2022. – С. 224-225.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаргатаминотрансфераза
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЗ – врожденное инфекционное заболевание
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
МВС – мочевыделительная система
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
УЗИ – ультразвуковое исследование
AUC – area under curve
CMV – cytomegalovirus
FPR – false positives rate
HSV - herpes simplex virus
IgG – immunoglobulin G
IgM – immunoglobulin M
PPV - positive predictive value
 S_e - чувствительность
 S_p - специфичность
TPR – true positives rate