

Критерии диагностики внутриутробного инфицирования новорожденного

Е.А.РУСЕЛИК, Н.Н.ПРУТОВЫХ, Н.Ф.ДОБРОСКОКОВА

Criteria for the diagnosis of intrauterine infection newborn

E.A.RUSELIK, N.N.PRUTOVYKH, N.F.DOBROSKOKOVA

Новосибирский государственный медицинский университет
Детская городская клиническая больница №1, Новосибирск

Авторами доказана роль внутриутробного инфицирования новорожденного возбудителями, проникающими к плоду от инфицированной матери по родовым путям. Подтверждено, что риск инфицированности плода и возможность реализации инфекции в виде болезни у новорожденных обусловлены видом возбудителя, степенью его вирулентности, массивностью инфицирования, путями проникновения микроорганизмов (чаще восходящий и гематогенный), преморбидным фоном матери и характером осложнений течения беременности и родов. Показана диагностическая значимость маркеров внутриутробной инфекции, выработаны критерии диагностики внутриутробного инфицирования, с последующим формированием групп риска среди новорожденных. Особая диагностическая значимость отдана гистологическому исследованию плаценты, плодных оболочкам, пуповине. Кроме того, отмечена роль иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA, а также острофазовых белков - фибриногена и СРБ, являющихся маркерами воспаления и повреждения.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробное инфицирование, диагностика

Authors proved the role of intrauterine infection in the development of disease of the newborn agents, which penetrate to the fetus from an infected mother's birth canal. Confirmed that the risk of fetal infection and the possibility of infection in the form of the disease in newborns due to the type of pathogen, the degree of its virulence, the massiveness of the infection pathways of microorganisms (usually ascending and hematogenous), premorbid background of the mother and the nature of complications during pregnancy and childbirth. The diagnostic value of markers of intrauterine infection, developed criteria for the diagnosis of intrauterine infection, with subsequent formation of groups at risk of neonatal special diagnostic significance given to the histological examination of placenta, fetal membranes, umbilical cord. Also noted the role of immunoglobulins IgM, IgG, IgA, and acute phase proteins - fibrinogen and CRP are markers of inflammation and damage.

Key words: newborns, intrauterine infection, diagnosis

Внутриутробные инфекции (ВУИ) – заболевания и процессы, вызываемые возбудителями, проникающими к плоду от инфицированной матери до родов или при прохождении ребенка по родовым путям, определяющие развитие воспалительного процесса в органах ребенка [1, 3]. Для плода при внутриутробном поражении источником инфекции любой этиологии является беременная женщина (мать), перенесшая инфекцию в латентной или манифестной форме [14]. Инфекционные заболевания беременной опасны для ребенка, который может родиться с признаками текущего или завершеного инфекционного процесса. Инфицирование матери не всегда приводит к заболеванию у младенца. Параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода может не быть. Роль плода в этой ситуации пассивна и его «судьба» всегда определяется источником инфекции (матерью). Но даже легкая инфекция беременной способна привести к тяжелым поражениям, либо проявиться у ребенка спустя годы после рождения [2].

Возбудителями ВУИ, чаще других становятся стрептококки группы В, гемофильная палочка и вну-

триклеточные бактерии (микоплазма, уреоплазма, хламидии, токсоплазма), а также вирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса) и простейшие [11, 12, 13]. Наиболее частыми путями инфицирования плода являются восходящий и гематогенный. Процент инфекционных плацентитов достигает 70, из них 25% приходится на бактериальное поражение [8].

Частота ВУИ составляет около 10% всех беременностей. По литературным данным ВУИ развивается у 27,4-36,6% детей, рожденных живыми. В структуре причин смертности новорожденных инфекционная патология занимает 1-3-е место, обуславливая от 11 до 45% потерь [15]. Одним из осложнений ВУИ с поражением плода является сепсис, составляющие в структуре неонатальной смертности около 4-5 случаев на 1000 живорожденных [5]. Осложнения в период беременности считаются основной причиной ВУИ и составляют почти 40%. Из них 26,1% приходится на патологию плаценты и пуповины [10].

Разноречивость показателей объясняется трудностью диагностики ВУИ [6]. Оценка течения беременности, состояние фетоплацентарного комплекса

имеют значение в прогнозировании групп риска, профилактики и лечении данных детей. Из неинвазивных методов пренатальной диагностики ВУИ информативны УЗИ и доплерография плода [4,9]. Перспективы раннего выявления ВУИ лежат в плоскости изучения функциональных и количественных характеристик иммунитета плода. В качестве иммунологического критерия ВУИ считается наличие специфических иммуноглобулинов класса М в любом титре, что свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген и может быть косвенным признаком инфекции [7, 16]. В тоже время, отсутствие специфических иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови новорожденных не исключает возможность внутриутробной или интранатальной инфекции. Решение проблемы ВУИ важно для здоровья будущих поколений. Однако и сейчас пути передачи инфекции к плоду зачастую не подкрепляются четкими критериями и маркерами.

Целью исследования явился поиск маркеров, выработка критериев диагностики ВУИ с последующим формированием групп риска развития воспалительных заболеваний неонатального периода.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе детской городской клинической больницы № 1 и родильного дома №6 г. Новосибирска, в период с 2003 по 2005 год. Анализированы наблюдения за 111 детьми, из них 91 новорожденный, 20 - дети до 4-х месяцев. Пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа (Н1) – 52 новорожденных, у которых после рождения в родильном зале забирали кровь из пуповины на исследование. Вторая группа (Н2) – 39 новорожденных, находившихся на лечении в детском хирургическом отделении по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различного характера и локализации. Третья группа (Н3) – 20 детей в возрасте от одного до 4-х месяцев, лечившихся в хирургическом отделении по поводу гнойных процессов.

Для изучения патологии беременности и плода проведен анализ карт беременных и рожениц. Для анализа материнского здоровья детей, лечившихся в детском хирургическом стационаре, изучена степень и характер инфицирования. Данная группа включала 102 женщины: 1). беременные – 47 женщин (М1); 2). матери, находившиеся вместе с детьми в хирургическом стационаре – 55 человек (М2), обследованные в первые месяцы послеродового периода, с ретроспективной оценкой течения беременности.

Из общего количества детей 85,6% родились доношенными; у 8 (7,2%) имелась I степень недоношенности, у 4 (3,6%) – II, у 2 (1,8%) – III; 2 (1,8%) были глубоконедоношенными, с массой тела менее 1000 г. Умерло 9 (8,1%) новорожденных: из них 7 девочек.

Согласно нашим исследованиям 66 (64,7%) детей от 102 матерей относились к категории риска реализации инфекционного процесса или уже имели клинические проявления ВУИ.

В группе у матерей можно отметить наличие высокого инфекционного индекса, о чем свидетельствует высокий процент заболеваний хроническим тонзиллитом (13,2%), хроническим пиелонефритом (17,5%), хроническим холециститом (20,6%). Практически все обследованные женщины перенесли в детском возрасте вирусные инфекции, а также отмечались обострения хронической инфекции: тонзиллит, пиелонефрит; ОРВИ, перенесенная во второй половине беременности. При анализе гинекологической патологии у женщин отмечено преобладание воспалительных заболеваний генитального тракта, таких как кольпит специфической и неспецифической этиологии, бактериальный вагиноз, хронический сальпингоофорит (44,1%), а также эрозия шейки матки (52,9%). У 44,0% матерей отмечался отягощенный акушерский анамнез в виде истмико-цервикальной недостаточности в 9,0% случаев, гестоза тяжелой степени – 43,2%; угрозы прерывания беременности – 41,4% и хронической фетоплацентарной недостаточности – 31,5%.

У 54 (48,6%) детей имелось перинатальное поражение ЦНС. 30 (27%) новорожденных находились в тяжелом состоянии в отделении реанимации на ИВЛ, и у 28 (25,2%) она была продолжена до 22 суток. У 10 (9%) проводились повторные интубации в связи с развитием респираторной недостаточности и системного воспалительного ответа с реализацией в неонатальный сепсис.

С конца первого, во втором и третьем триместрах беременности 71 (69,6%) женщине проведено УЗИ плода. У 39 (54,9%) пациенток патологии не выявлено. В остальных 32 (45,1%) наблюдениях имелись косвенные признаки инфицирования плода: аномальное количество околоплодных вод (чаще многоводие), нарушение структуры плаценты (раннее появление дольчатости, увеличение толщины плаценты, гиперэхогенные включения в паренхиме, раннее старение плаценты), снижение тонуса плода. А по данным доплерографии отмечалось нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, что, соответственно, сопровождалось гипоксией плода.

После рождения ребенка взята пуповинная кровь для определения иммуноглобулинов А, М, G; уровня фибриногена и С-реактивного белка (СРБ). Количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови методом радиальной иммунодиффузии в геле (по Манчини), полуколичественного определения СРБ сыворотки крови человека исследовалось «СРБ-латекс-тестом», фибриноген определялся гравиметрически по Рутбергу.

У детей из группы (Н1) проводился бактериологический посев пуповинной крови и из наружного слу-

Показатели уровня иммуноглобулинов класса А, М, G в пуповинной крови новорожденного

Иммуноглобулины	Норма (г/л) (М)	Результаты (г/л) (М)
Класса А (n-2)	Следовое количество	0–0,64 (0,32)
Класса G (n-10)	0,86–12,94 (6,9)	2,7–20,0 (11,3)
Класса М (n-14)	0,06–0,39 (0,22)	0–1,4 (0,7)
Индекс иммуноглобулинов	0,31–4,44 (2,38)	0,9–7,35 (4,13)

Примечание: вычислен индекс иммуноглобулинов, который по трем показателям возрос в 1,7 раз по сравнению с нормой.

хового прохода. У матерей второй группы проведен бактериологический посев из зева и грудного молока.

В работе изучено 60 плацент. Оценивалось её макросостояние, дольчатость; наличие кальцификатов, псевдоинфарктов; гиперемия, наличие кровоизлияний, консистенция, вычислялся плацентарно-плодный индекс (ППИ). В момент «рождения» последа производился посев с ворсинчатого хориона на бактериальную флору (21 случай) и брались с него мазки - соскобы в 23 случаях. Для световой микроскопии препарат окрашивали методом Селлера, где оценивали состояние клеток, наличие бактериальной флоры и фуксиновые включения, характерные для вирусных инфекций.

Для гистологического исследования кусочки последа заливали в парафин. Срезы толщиной 3-4 мкм окрашивали по методу ван Гизона и изучали под микроскопом (при увеличении 200-640) с микрофото-съемкой по программе сканирования для сканера «Унискон» (AutoScan v1. 07. h). Исследование включало определение срока гестации; созревание ворсин; наличие инволютивно-дистрофических изменений в виде: отека, фибрина, псевдоинфарктов, кальцификатов, тромбоза, дистрофических изменений, склероза ворсин, наличие лейкоцитарных или лимфоцитарных инфильтратов. Обращалось внимание на наличие компенсаторных реакций: васкуляризации, гиперемии. Выявлялись расстройства кровообращения. Оценивалось морфо-функциональное состояние последа с косвенной интерпретацией бактериального или вирусного поражения последа.

Результаты и их обсуждение.

При ВУИ ребенок чаще рождается в тяжелом состоянии. У детей первой группы при рождении состояние асфиксии имелось у 2 детей (3,9%) – Апгар 2/4 балла. Состояние при рождении в 5 (9,6%) наблюдениях оценивалось как средней степени тяжести, тяжелое – в 2 (3,8%) случаях, очень тяжелое – в одном (1,9%). В удовлетворительном состоянии родилось 44 (84,7%) ребенка. У новорожденных второй группы при поступлении в клинику состояние расценивалось как тяжелое у 20 (33,9%) детей, а у 5 (8,5%) – как крайней степени тяжести.

Результаты исследования пуповинной крови

Определен уровень трёх классов иммуноглобулинов в пуповинной крови у 49 (94,2%) новорожденных (Н1). Нормальные показатели выявлены в 29

(59,2%) случаях. В 14 наблюдениях отмечалось повышение Jg М – (26,9%), Jg G – у 10 (19,2%), Jg А – у 2 (3,8%) (табл. 1).

Уровень трёх классов иммуноглобулинов в крови детей второй группы (Н 2) определен у 3 новорожденных. Повышение Jg М было у 2 детей, Jg G – у 1, Jg А – у 1.

Определен фибриноген у 41 (78,8%) ребенка в первой группе наблюдения. У 30 (73,2%) результат был в пределах нормы, у 11 (26,8%) этот показатель был более 3,0 г/л и суммарно превысил норму в 1,6 раз, что может косвенно говорить о начальной стадии воспалительной активности.

С - реактивный белок изучен у 45 (40,5%) новорожденных: у 7 (6,3%) он был повышен и колебался в пределах от 6,0 до 24 мг/л.

Если во время внутриутробного развития началась внутриматочная инфекция, то плод вступал в контакт с чужеродными антигенами. Это индуцировало синтез антител с преобладанием ответа IgM, возрастание острофазовых белков - фибриногена и СРБ, являющихся маркерами воспаления и повреждения.

У 47 (90,4%) детей (Н1) сразу же после рождения производился посев из наружного слухового прохода. Результаты предоставлены в таблице 2.

Результаты исследования плаценты

При инфицировании плода структурные изменения наблюдались во всех последах в той или иной степени проявления. Исследовано 54,1% плацент, во всех случаях целостность её сохранена. По цвету оболочек последа отмечалась следующая картина: серые - 63,4%

Микрофлора, выделенная из наружного слухового прохода

Микрофлора	Количество больных (n=26)
S. Epidermidis	14 (29,8 %)
Str. Faecalis	4 (8,4 %)
Str. Viridans	2 (4,3 %)
E. Coli	2 (4,3 %)
Str. Anhaemolyticus	2 (4,3 %)
Candida Albicans	1 (2,1 %)
S. Saprophyticus	1 (2,1 %)

Примечание: получены следующие результаты: не было роста – у 21 (44,7%) ребенка; и у 26 (55,3%) детей выделены данные возбудители.

**Сравнительная оценка результатов бактериологических посевов
из наружного слухового прохода новорожденных и последов их матерей**

Полученный возбудитель	Микрофлора наружного слухового прохода (n=47)	Микрофлора тканей последа (n=21)
Нет роста	21 (44,7 %)	16 (76,2 %)
<i>S. epidermidis</i>	14 (29,8 %)	1 (4,8 %)
<i>Str. faecalis</i>	4 (8,4 %)	--
<i>Str. viridans</i>	2 (4,3 %)	--
<i>Str. Anhaemolyticus</i>	2 (4,3 %)	--
<i>Str. haemolyticus</i>	--	1 (4,8 %)
<i>S. saprophyticus</i>	1 (2,1 %)	--
<i>Candida albicans</i>	1 (2,1 %)	--
<i>E. coli</i>	2 (4,3 %)	--
<i>Str. agalactiae</i>	--	1 (4,8 %)
<i>Str. faecium</i>	--	1 (4,8 %)
<i>Str. pyogenes</i>	--	1 (4,8 %)

Примечание: при сопоставлении результатов высевов, совпадения флоры не выявлено, но, учитывая большой процент отсутствия роста, что могло объясняться наличием анаэробной флоры, которую специально не изучали или различием источников инфицирования плаценты, плода или новорожденного.

случаев, жёлтые – 18,3%, зеленые – 18,3%. Прикрепление пуповины: центральное – 21, 7%, парацентральное – 31,6%, краевое - 45,0% наблюдений, оболочечное – 1,7%. В 13,3% оболочки были утолщены. Масса последов колебалась от 200 до 700 г (среднее значение 436). ППИ для всех групп был равен в среднем 0,13, что соответствует норме.

В 36 случаях выполнен бактериологический посев с ворсинчатого хориона, амниотической и децидуальной оболочек. В 12 наблюдениях выявлен рост патогенных бактерий, а также определялось множество лейкоцитов с грампозитивной и грамотрицательной флорой в мазках - соскобах. Из 21 последа в 16 (76,2%) наблюдениях роста нет. В 5 случаях выделены: *S. epidermidis*, *Str. haemolyticus*, *Str. agalactiae*, *Str. faecium*, *Str. pyogenes*.

При сравнении результатов бактериологических высевов из наружного слухового прохода у новорожденных и последов этих детей мы пытались проследить интранатальный путь передачи инфекции (табл. 3).

При гистологическом исследовании в 7 случаях плацента была без патологии - зрелая. В остальных 53 (88,3%) наблюдениях обнаружены признаки инфекционных плацентитов различной этиологии. Условно эти плаценты можно было разделить на три варианта. К первой группе относились плаценты с признаком ВУИ, что проявлялось в виде фуникулита и амниохориодецидуита – 11 (21,6%) наблюдений; вторая 22 (43,1%) случая – признаки гнойного или гнойно-некротического плацентита; Третья – в виде продуктивного плацентита в 18 (35,3%). По морфологическим изменениям в 14 (27,5%) наблюдениях плацента имела бактериальное поражение с отчетливой лейкоцитарной инфильтрацией. Вирусное поражение имело место в 7 (13,7%) наблюдениях. Микоплазма выявлена в 8

(15,7%) случаях, хламидии – в 3 (5,9%). В остальных – 37,2% изменения носили сочетанный этиологический характер: бактериально-вирусный, бактериально-микоплазменный, вирусно-микоплазменный, вирусно-хламидийный.

Методом УЗИ плода выявлено 45,1% случаев патологии в виде косвенных признаков его инфицирования, но «золотым стандартом» явилось гистоморфологическое изучение последов. Обнаружено 87,9% признаков инфекционного поражения, которые могут привести к развитию заболеваний, протекающих хронически со снижением иммунного ответа. Сравнительная характеристика представлена на рис. 1.

Из 102 обследованных у 45 (44,1%) женщин беременность протекала на фоне хронической внутриматочной инфекции. Признаки бактериального вагиноза и неспецифического кольпита – 32,4%. Реже обнаруживались вагиниты, этиологически обусловленные: трихомонадами – 13,7%, гарднереллами – 1,9%, грибами рода *Candida* – 9,8%, а так же уреоплазмами – 17,7%, микоплазмами – 7,8%, хламидиями – 7,9%.

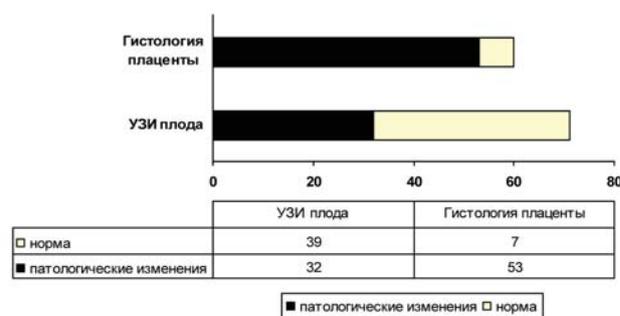


Рис. 1. Сравнительная оценка выявления патологических изменений в пренатальном периоде по данным УЗИ плода и постнатальном по данным гистоморфологического изучения плацент.



Рис. 2. Алгоритм исследования беременных для выделения группы риска внутриутробного инфицирования.

Выявленный нами факт наличия очагов острой или хронической инфекции в анамнезе у женщин с ВУИ плода, с одной стороны, свидетельствует о недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности у матери, а с другой, является свидетельством наличия персистирующей инфекции.

Факторами высокого риска ВУИ, имеющими диагностическое значение, оказались, помимо наличия в анамнезе матери хронических соматических заболеваний и воспалительных заболеваний женской половой сферы, повторная беременность, осложненное течение настоящей беременности с угрозой её прерывания, кольпитом, анемией, ОРЗ; клиническими факторами высокого риска ВУИ у новорожденных явились среднетяжелое и тяжелое состояния в первые сутки, морфофункциональная незрелость, синдром срыгивания, нарушение неонатальной адаптации, синдром дыхательных расстройств, пневмония, развитие в первый месяц жизни гнойно-воспалительных заболеваний.

Исходя из этих наблюдений в группе матерей каждому признаку, выявленному у матери присвоен балл. В результате каждая женщина имела ту или иную сумму. При рождении ребенку на основании клинических проявлений аналогичным образом присваивался балл, и соответственно у каждого ребенка имелась определенная сумма. Сопоставив результаты матери-ребенка, нами определены критерии риска ре-

ализации внутриутробного инфицирования, которые представлены на рисунке 2.

На основании обследования к факторам высокого риска отнесены следующие показатели:

I. Соматический статус матери

- Наличие в анамнезе матери невынашивания предыдущей беременности
- Заболевания женских половых органов: хронический вульвовагинит, эндоцервицит, эрозии, вялотекущий эндометрит, сальпингоофорит).
- Обострение хронической экстрагенитальной патологии (хронического пиелонефрита, сахарного диабета, миокардита и других).

II. Осложненное течение настоящей беременности на фоне угрозы прерывания беременности, гестоза, обострения хронических внутриматочных инфекций, нарушения микробиоценоза урогенитального тракта, анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода, перенесенных ОРВИ.

III. Осложнения течения родов

- Затяжные роды в сочетании с безводным промежутком более 6 часов.
- Затяжные роды более суток
- Слабость родовой деятельности.
- Разрывы мягких тканей – промежности, шейки матки, влагалища.
- Изменения характера вод – мутные, зеленые, мекониевые.

Наблюдение за первой группой детей (Н1) в рододе выявило следующие результаты: двое (3,8%) новорожденных пополнили ряды перинатальной смертности. У 5 (9,6%) диагностирована ВУИ с внутриутробной пневмонией, гипотрофией, недоношенностью, задержкой внутриутробного развития – эти дети на 3-5 сутки жизни для дальнейшего лечения и реабилитации были переведены в специализированный стационар. Многофакторная оценка риска ВУИ показала её информативность. С первого дня жизни ребенка реализация её в гнойно-воспалительную патологию произошла у 7 новорожденных (12%) с 2 (4%) летальными исходами.

Выводы

1. Реальные условия инфицирования плода через плаценту создаются чаще других при восходящем и гематогенном путях распространения инфекции.

2. Алгоритм обследования беременных для выделения группы риска ВУИ должен включать данные анамнеза и клинико-лабораторных методов (микроскопия влагалищных мазков, цервикального канала на флору, посев из носа и зева у матери), УЗИ плода с доплерометрическим исследованием системы мать–плацента–плод.

3. Выделение группы риска может быть расширено морфологическим и бактериологическим исследованием последа и пуповинной крови ребенка на иммуноглобулины G, A, M; C – реактивный белок и фибриноген.

Информация об авторах

1. Руселик Елена Алексеевна – детский хирург высшей категории, врач ординатор Детской городской клинической больницы №1 г. Новосибирска, заочный аспирант кафедры детской хирургии Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: vsh 33@yandex.ru
2. Прутовых Надежда Николаевна – д.м.н., профессор детской хирургии Новосибирского государственного медицинского университета, хирург высшей категории, заслуженный врач РФ e-mail: vsh 33@yandex.ru
3. Доброскокова Наталья Федоровна – заведующая патологоанатомическим отделением Детской городской клинической больницы №1 г. Новосибирска; e-mail: vsh 33@yandex.ru

Список литературы

1. Анохин В.А. Современные принципы клинико–лабораторной диагностики герпетических инфекции. Казанский медицинский журнал 1999; 80: 2: 127–129.
2. Дроздова С.Г., Долгих Т.И., Белоскоццева Л.Н. Внутриутробные инфекции в структуре заболеваемости и смертности новорожденных городского клинического перинатального центра. Детские инфекции: Научно – практический журнал. Ассоциации педиатров – инфекционистов 2004; 1: 60–62.
3. Капранова Е.И., Белоусова Н.А., Мельникова Е.В., Газовская Л.А., Соколова Т.А. Клиническое течение и диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных. Эпидемиология и инфекционные болезни 1997; 1: 27-30.
4. Кузнецов М.И., Белковская М.Э., Бабаева О.И. Эхографическая картина «инфицированной» плаценты – наиболее вероятные признаки. Ультразвук. диагн. акуш. гинекоп. педиатр. 2000; 8: 2: 284–288.
5. Самсыгина Г. А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии. Педиатрия 2003; 3: 18-25.
6. Сидорова И.С., Черниченко И.Н. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 4: 13 – 17.
7. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н., Бахтияр К.К. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. Intern. J. Immunorehabilitation 1997; 6: 112-122.
8. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико – морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002; 38-73.
9. Шабалин А.В., Балянова Л.А., Казакова Л.М. Применение полимеразной цепной реакции в диагностике внутриутробных инфекций у плодов и новорожденных. Педиатрия 2000; 3: 38-41.
10. Шапарова О.В. Основные проблемы и задачи развития российской педиатрии на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 1: 3-4.
11. Corey R.P., Flynn J. Maternal intrauterine herpes simplex virus infection leading to persistent fetal Vasculature R.P. Corey, J.T. Flynn Arch Ophthalmol. 2000; 118: 6: 837-840.
12. Gerdt V., Babiuk L. A., van Druenen H., Griebel P. J. Fetal immunization by a DNA vaccine delivered into the oral cavity. Nat. Med. 2000; 6: 8: 929-932.
13. Greenough A. Neonatal infections. Curr. Opin. Pediatr. 1996; 8: 1: 6-10.
14. Leviton A., Paneth N., Reuss M., et al. Maternal infection, fetal inflammatory response and brain damage in very low birth weight infants. Pediatric Research 1999; 45: 5: 49-56.
15. Maher C., Haran M., Farrell D. Ureaplasma urealiticum chorioamnionitis. Am J Obstet Gynec 2001; 34: 477- 479 .
16. Pratlong F., Boulot, Villena I., Issert E., Tamby., Cazenave J., Debet J.P. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. Br. J. Obstet. Gynaecol.1996; 103: 6: 552-557.

Поступила 22.02.2011 г.