

Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор)

С. А. Перепелица

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review)

Svetlana A. Perepelitsa

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia
Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

Задачи мирового сообщества в течение многих десятилетий направлены на снижение неонатальной и младенческой смертности от внутриутробных инфекций. В 1990 году Организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения определили приоритет снижения детской смертности к 2015 году. Несмотря на значительные успехи в лечении новорожденных, смертность от сепсиса снижается медленно, в случае выживания у детей в постнатальном возрасте формируются различной степени повреждения центральной нервной системы. За последнее десятилетие появились новые данные о методах профилактики, диагностики, лечения внутриутробных инфекций. Цель обзора: представить данные об особенностях течения беременности при развитии инфекции, методах современной диагностики, включающих исследование интерлейкинов, морфологию плаценты, исследование аллельных генов, а также современный подход к лечению внутриутробных инфекций у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные; хориоамнионит; фуникулит; врожденная пневмония; сепсис

For many decades, the world community's efforts have been aimed at reducing the neonatal and infant mortality from intrauterine infections. In 1990, the United Nations and the World Health Organization set out the priority of decreasing children mortality by 2015. In spite of impressive success in newborn treatment, mortality due to sepsis decreases slowly; when survive, postnatal children develop central nervous system impairments of different level of severity. In the recent decade, new data have emerged concerning the methods of intrauterine infections prophylaxis, diagnosis, and treatment. The purpose of the review is to present data concerning specifics of pregnancy course when infections develop, contemporary diagnostic methods including studies of interleukins, placenta morphology, allelic genes, and to reflect the current approach to the treatment of intrauterine infections in newborns.

Keywords: newborns; chorioamnionitis; funiculitis; congenital pneumonia; sepsis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-54-67

Введение

Внутриутробные инфекции и неонатальный сепсис являются основной причиной заболеваемости и смертности у новорожденных, что обусловлено неспецифичностью симптомов, затрудняющих их раннюю диагностику. В 1990 году Организация Объединенных Наций (ООН) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Introduction

Intrauterine infections and neonatal sepsis are the main reason of newborns morbidity and mortality due to non-specific nature of symptoms, which interferes with their early diagnosis. In 1990, the United Nations (UN) and World Health Organization (WHO) set out the priority of children mortality decrease by year 2015. In spite of impressive success in

Адресс для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana A. Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

определили приоритет снижения детской смертности к 2015 году. Несмотря на значительные успехи в лечении новорожденных, смертность от сепсиса снижается медленно. В случае выживания у детей в постнатальном возрасте формируются повреждения центральной нервной системы различной степени. В 2010 году от инфекционных заболеваний, включая сепсис, во всем мире умерло 7,6 миллиона детей в возрасте до 5 лет. Смертность новорожденных составляла 40% от общего числа умерших детей [1–3]. В 2015 году в неонатальном периоде умерло 2,7 млн. детей. Ведущими причинами смерти новорожденных являются недоношенность и пневмония. Преждевременные роды и пневмония значимы в странах с высоким, средним и низким уровнями детской смертности [4–6]. Усилия мирового сообщества в течение многих десятилетий направлены на снижение неонатальной и младенческой смертности, в том числе от внутриутробных инфекций.

Раннее начало сепсиса остается серьезной проблемой для новорожденных, особенно недоношенных детей. Неонатальный сепсис представляет собой системную инфекцию, возникающую у младенцев в течение 28-и дней постнатальной жизни, и является важной причиной заболеваемости и смертности новорожденных [3, 7–9]. Выделяют ранний неонатальный сепсис, возникающий у младенцев до 72-х часов жизни, и поздний неонатальный сепсис, развивающийся после 3-го дня постнатального возраста, его начало варьирует в пределах от 3-х до 120-и суток жизни [3, 8–11]. Для младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) количество случаев заболевания составляет 26%, у недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) частота развития сепсиса снижается и составляет 8%, т. е. при увеличении гестационного возраста вероятность заболевания внутриутробными инфекциями (ВУИ) значительно снижается. Ранний неонатальный сепсис вызывается бактериальными микроорганизмами, передаваемыми гематогенным, восходящим путем от матери к ребенку во время беременности или в родах. Поздний неонатальный сепсис может возникать при восходящем инфицировании плода до родов, интранатально или при прямом контакте с бактериальным возбудителем. Заболевания вирусными или грибковыми неонатальными инфекциями могут также возникать до 7 дней жизни, но они отличаются от бактериального сепсиса [12]. Факторы риска по развитию сепсиса у новорожденных: возраст матерей до 20-и лет; недоношенность; постнатальный возраст новорожденных до 7-и суток; мужской пол ребенка; масса тела 1500–2500 грамм; оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни менее 7-и баллов; преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и длительность безводного периода более 18-и часов, при котором вероятность развития неонатального сепсиса в 7,4 раза выше, по сравнению

с newborn treatment, mortality due to sepsis decreases slowly; when survive, postnatal children develop central nervous system impairments of different level of severity. In 2010, 7.6 million children aged up to 5 years of age died from infectious diseases including sepsis, all over the world. Newborns mortality amounted to 40% of the total deceased children [1–3]. In 2015, 2.7 million children died during the neonatal period. The predominant reasons for newborns mortality are premature birth and pneumonia. Premature delivery and pneumonia are significant in countries with high, medium, and low children mortality [4–6]. For many decades, the world community efforts have been focused on reducing neonatal and infant mortality including due to intrauterine infections.

Early development of sepsis remains a major issue for newborns especially premature babies. Neonatal sepsis is a systemic infection infants develop within 28 days of their postnatal life and constitutes an important cause of newborns morbidity and mortality [3, 7–9]. A distinction is made between early neonatal sepsis developing in infants within up to 72 hours of their life and late neonatal sepsis developing after postnatal day 3, its onset varying within 3 to 120 days of life [3, 8–11]. For infants with an extremely low body weight (ELBW), the incidence amounts to 26%; in premature babies with very low body weight (VLBW), sepsis incidence falls down to 8%, i.e. as the gestation age increases the probability of intrauterine infections (IUI) decreases significantly. Early neonatal sepsis is caused by bacterial microorganisms carried over through via hematogenic, ascending path from the mother to the baby during pregnancy or delivery. Late neonatal sepsis can develop through ascending infection of fetus before delivery, intra-natally, or through direct contact with bacterial agent. Viral or mycotic neonatal infections may also develop before postnatal day 7, but they differ from bacterial sepsis [12]. The risk factors for newborn sepsis development are: mother's age being younger than 20 years of age; premature birth; newborn's postnatal age being younger than 7 days; male sex of the baby; body weight equal to 1500–2500 grams; Apgar score on the 1st minute of life being less than 7; premature rupture of membranes (PRM) and rupture to delivery period longer than 18 hours when the probability of neonatal sepsis development is 7.4 times higher versus a shorter rupture to delivery period [13–16]. Premature rupture of membranes (PRM) and prolonged period without amniotic fluid increase the probability of ascending infection of par-turient canal by microorganisms promoting development of birth asphyxia that is frequently associated with sepsis [17]. Mother's infectious inflammatory illnesses during pregnancy are the main cause of IUI in newborns. The main target is early diagnosis of an infection process in pregnant women, verification of disease etiology, prompt commencement of treatment, and newborn disease forecast.

с менее длительным безводным периодом [13–16]. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и длительный безводный период увеличивают вероятность восходящего инфицирования микроорганизмами родового канала, что способствует развитию асфиксии при рождении, которая часто ассоциирована с сепсисом [17]. Инфекционно-воспалительные заболевания матери во время беременности являются основным источником развития ВУИ у новорожденных. Основная задача — ранняя диагностика инфекционного процесса у беременной, верификация этиологии заболевания, своевременное начало лечения, прогнозирование заболевания у новорожденного.

Течение беременности при развитии инфекции: методы современной диагностики

Гестационный процесс является уникальным, т.к. происходит перестройка материнского организма с учетом потребностей развивающегося плода. Физиологическая беременность сопровождается временным изменением баланса между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, обеспечивающим нормальное развитие плода [18]. С ранних сроков гестации происходит увеличение количества моноцитов и гранулоцитов, а также образование активных форм кислорода (АФК) фагоцитами крови, которые являются одними из множества иммунных факторов защиты от инфекционного агента. Увеличение продукции АФК у матерей, свидетельствующее об активации нейтрофильного звена иммунитета материнского организма, ассоциировано с развитием у новорожденных ВУИ. В то же время, в пуповинной крови новорожденных отмечается низкая продукция АФК, обусловленная сниженной способностью иммунного ответа. Комплексное исследование интерлейкинов (IL) показало, что у беременных, родивших детей с ВУИ, в крови достоверно нарастает содержание IL-8, IL-6 и IL-10, что косвенно свидетельствует о длительности воспалительного процесса. Кроме того, выявлены генетические особенности беременных, у которых родились дети с признаками врожденной инфекции. У матерей с генотипом ТГ в 251-й позиции промоторной области гена IL-8 достоверно чаще рождаются дети с реализацией ВУИ (OR=2,6 (1,2–5,8), $r=0,022$). Можно предполагать детерминированную предрасположенность к увеличенной продукции IL-8 у данного контингента матерей. С развитием ВУИ у новорожденных ассоциирован полиморфизм промоторной области гена IL-10. Можно предположить, что, наряду с другими факторами, существуют генетически детерминированное снижение иммунного ответа у новорожденных [19, 20].

В другом исследовании выявлено, что при преждевременных родах в амниотической жидко-

Course of Pregnancy during Infection Development: Contemporary Diagnostic Methods

The gestation period is unique because of mother body's changing to satisfy the developing fetus needs. Physiological pregnancy is accompanied with a temporary change of the balance between mother's congenital and adaptive immunity providing normal fetus development [18]. Since yearly days of gestation, the number of monocytes and granulocytes increases and reactive oxygen intermediates (ROI) are produced by blood phagocytes, which are some of numerous immune factors of defense against an infection agent. Increased production of ROI in mothers, evidencing activation of neutrophil immunity in the mother's body, is associated with development of IUI in newborns. At the same time, in umbilical cord blood of newborns, low production of ROI is observed due to reduced immune response capability. A comprehensive study of interleukins (IL) has demonstrated, that in pregnant women who delivered babies with IUI, the blood content of IL-8, IL-6, and IL-10 reliably increases, which indirectly evidences inflammatory process duration. Besides, genetic peculiarities were found in pregnant women who delivered babies having congenital infection signs. Mothers who have genotype TG in position 251 of promotor region of IL-8 gene reliably more frequent deliver babies with IUI realization (OR=2.6 (1.2–5.8), $r=0.022$). Determine predisposition to increased production of IL-8 in that population of mothers can be assumed. Development of IUI in newborns is associated with polymorphism of the promotor region of IL-10 gene. One can surmise that along with other factors, there is genetically determined reduction of immune response in newborns [19, 20].

Another study established that in case of premature birth, increased amniotic fluid content of IL-6 and tumor necrosis factor (TNF- α) is detected, the IL-4 and IL-1 β content being normal, which evidences presence of an intrauterine inflammatory process. In gastric aspirate of newborns with respiratory distress syndrome (NRDS), taken immediately after birth, a high content of IL-6 is found. In the residual umbilical cord blood of newborns, two differently directed versions of IL-6 production were discovered: in the 1st version (38.2% of cases), a high content of IL-6 — 493.3 ± 182.3 pg/ml — is observed; in the 2nd version — 61.8% of cases — low functional activity of IL-6, which mean concentration amounted to 20.3 pg/ml, is determined. Investigations have shown that cytokine content in mothers and premature newborns, on the one hand, proves presence of an intrauterine inflammatory process, which was probably the cause of premature delivery, and, on the other hand, evidences activation of macrophages and T-cell immunity in the fetus. Premature NRDS newborns feature a cytokine balance, sufficiently mature immune system preventing development of an intrauterine infection at the background of severe respiratory insufficiency (RI) [21].

сти определяется повышенное содержание IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF- α) при нормальном содержании IL-4 и IL-1 β , что свидетельствует о наличии внутриматочного воспалительного процесса. В желудочном аспирате новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН), полученном сразу после рождения, определяется высокое содержание IL-6. В остаточной пуповинной крови у новорожденных выявлено два разнонаправленных варианта продукции IL-6: в 1-м варианте (38,2% наблюдений) определяется высокое содержание IL-6 — $493,3 \pm 182,3$ пг/мл, во 2-м варианте — 61,8% случаев, выявлена низкая функциональная активность IL-6, средняя концентрация которого составляет 20,3 пг/мл. Исследования показали, что содержание цитокинов у матерей и недоношенных новорожденных, с одной стороны, подтверждает наличие внутриматочного воспалительного процесса, что, вероятно, явилось причиной преждевременных родов, с другой — свидетельствует об активизации макрофагов и Т-клеточного иммунитета плода. У недоношенных новорожденных с РДСН существует баланс цитокинов, достаточно зрелая иммунная система, препятствующая развитию внутриутробной инфекции на фоне тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) [21].

Морфология плаценты. Наиболее частой причиной перинатальных потерь является плацентарная недостаточность (ПН) инфекционного генеза, частота потерь составляет 27,7%, а перинатальная смертность — 5,99%. Ранняя ПН инфекционной природы формируется при развитии острой или обострении хронической инфекции в I–II триместрах беременности, что ведет к раннему развитию воспалительных изменений в плаценте. При тяжелом инфекционном поражении плода в плаценте выявляются разлитой трансмуральный париетальный мембранит, амнионит, серозно-гнойный фуникулит. Изменение сосудов представлено распространенным эндovasкулитом, при котором происходит сужение и облитерация сосудов. Изменения в сосудах плаценты сочетаются с фиброзом стромы, отложениями фибриноида и тромбозом межворсинчатого пространства. Воспалительный процесс носит диффузный характер и препятствует созреванию хориона и синцитио-капиллярных мембран. При антенатальной гибели у недоношенных плодов выявляются двусторонняя пневмония, менингоэнцефалит, очаговый некротический гепатит, миокардит на фоне морфологической незрелости органов. Наиболее значимые изменения характерны для тимуса плода: выраженная делимфотизация долек, крупные некротические тельца Гассала, в междольковой соединительной ткани определяется лимфоидно-макрофагальный инфильтрат с эозинофилией. Наиболее тяжелые изменения в плаценты характерны для герпетического плацен-

Placenta Morphology. The most frequent reason for perinatal losses is placental insufficiency (PI) of infection genesis, the incidence of losses being 27.7%, perinatal mortality being 5.99%. Early PI of infection nature forms during development of an acute or exacerbation of a chronic infection in pregnancy trimester I–II resulting in early development of inflammatory changes in placenta. In case of a severe infection damage of fetus, diffuse transmural parietal membranitis, amnionitis, seropurulent funiculitis are detected in placenta. Vascular changes represent disseminated endovasculitis characterized by vessel constriction and obliteration. Placental vascular changes are combined with stromal fibrosis, fibrinoid deposition, and intervillous lacuna thrombosis. The inflammatory process has a diffuse nature and prevents chorion and syncytiotrophoblastic membrane maturing. In case of antenatal death of premature fetuses, bilateral pneumonia, meningocephalitis, focal hepatic necrosis, myocarditis at the background of morphological organ immaturity are noted. The most significant changes are typical for fetal thymus: severe lobe delymphatization, large necrotic Hassall's corpuscles, lymphoid-macrophage infiltrate with eosinophilia in interlobular connective tissue. The most severe placental changes are typical for herpetic placentitis combined with respiratory viruses and cytomegaloviral infection [22].

PI development at the background of chronic ENT-organ diseases, pyelonephritis, cystitis and autoimmune thyroiditis, also herpetic infection and candidal vulvovaginitis is an adverse factor. The gestation process at the background of PI of infection genesis is aggravated by isthmio-cervical insufficiency, hydramnios. Newborn morbidity analysis has demonstrated that such mothers give birth to babies suffering from congenital pneumonia and sepsis [23].

For verification of infection process agents, a comprehensive examination of placenta is carried out including bacteriological and bacterioscopy, virology testing, histochemical methods; for the investigation of ultrastructural peculiarities of organs, transmission microscopy is performed [24].

Acute inflammatory changes of placenta are characterized by diffuse neutrophil infiltration in its various areas. Such lesions are classified depending on the infection process location: chorioamnionitis (CA), villusitis, funiculitis, and chorionic vasculitis (CV). CA incidence depends on the gestational age. In case of full-term pregnancy, it is detected in 3–5% of cases; when premature delivery takes place on pregnancy week 21–24, its incidence reaches 94%. There is a high risk of CA development in case of premature delivery, PRM with a prolonged period without amniotic fluid.

A morphological examination of premature newborns' placentas discovered signs of an infection process in 65.9% of cases, 5.1% of them were purulent placentitis. Versatility of morphological changes, as a rule, combined, is typical. Chronic and acute placental insufficiency combined with inflammatory placental

тата в сочетании с респираторными вирусами и цитомегаловирусной инфекцией [22].

Неблагоприятным фактором является развитие ПН на фоне хронических заболеваний ЛОР-органов, пиелонефрита, цистита и аутоиммунного тиреоидита, а также герпетической инфекции, кандидозного вульвовагинита. Течение гестационного процесса на фоне ПН инфекционного генеза осложняется истмико-цервикальной недостаточностью, многоводием. Анализ заболеваемости новорожденных показал, что у таких матерей рождаются дети с врожденной пневмонией и сепсисом [23].

Для верификации возбудителей инфекционного процесса проводится комплексное исследование плаценты, включающее бактериологические и бактериоскопические, вирусологические исследования, гистохимические методики, для изучения ультраструктурных особенностей органов проводится трансмиссионная микроскопия [24].

Острые воспалительные изменения плаценты характеризуются диффузной инфильтрацией нейтрофилов на разных ее участках. Эти поражения классифицируются в зависимости от локализации инфекционного процесса: хориоамнионит (ХА), виллузит, фуникулит и хорионический васкулит (ХВ). Распространенность ХА зависит от срока гестации. При доношенной беременности он выявляется в 3–5% случаев, при наступлении преждевременных родов в 21–24 недели беременности частота их обнаружения составляет до 94%. Высокий риск развития ХА при преждевременных родах, ПИОВ с длительным безводным промежутком.

При морфологическом исследовании плацент недоношенных новорожденных признаки инфекционного процесса обнаружены в 65,9% случаев, из них в 5,1% — гнойный плацентит. Характерно разнообразие морфологических изменений, как правило, сочетанного характера. Наиболее характерно сочетание хронической и острой плацентарной недостаточности с воспалительными изменениями в плаценте. Кроме того, выявлена декомпенсированная плацентарная недостаточность в сочетании с гнойно-некротическим плацентитом; острым гнойным амнионитом; диффузным амнионитом, периваскулитом; гипертрофическим виллузитом, гнойным базальным децидуитом, хориоамнионитом. Выявленные воспалительные изменения в плаценте вызывают нарушения плодово-плацентарного кровообращения, что является причиной развития острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных [21].

Острый ХА является свидетельством иммунного ответа материнского организма на микробную инвазию, фуникулит и ХВ представляют собой воспалительную реакцию плода. Развитие фуникулита и ХВ характеризуется повышением концентрации в плазме крови IL-6, что обуславливает начало преждевременных родов. Как правило, причинами этих состояний является внутриамниотиче-

changes is most typical. Other findings included decompensated placental insufficiency combined with purulent necrotic placentitis; acute purulent amnionitis; diffuse amnionitis, perivasculitis; hypertrophic villusitis, purulent basal deciduitis, chorioamnionitis. The inflammatory changes found in placenta cause fetoplacental blood circulation disturbances, which is the reason for development of acute intra-natal and post-natal hypoxia in newborns [21].

Acute CA is an evidence of mother's body immune response to microbial invasion; funiculitis and CV are the fetus's inflammatory response. Funiculitis and CV development is characterized by increased blood plasma IL-6 resulting in premature delivery. The reasons for these conditions are usually an intra-amniotic infection. However, scientific data have been obtained that there is also a 'sterile' intra-amniotic inflammation occurring in the absence of obvious microorganisms by may be caused by so-called 'danger-signals'. In a situation like that, chemokines (IL-8, granulocyte chemotactic protein) create a gradient promoting neutrophil migration from mother's or fetus's blood flow to the placenta or umbilical cord. Inflammatory 'danger-signals' released in the course of cell stress or cell necrosis can also cause release of chemokines from neutrophils [25, 26].

Genetic Predisposition to IUI. An intra-amniotic infection develops in patients with premature delivery and premature discharge of amniotic fluid [27, 28], isthmio-cervical insufficiency [29], placental presentation [30], and clinical chorioamnionitis [31]. There is an opinion that PPRM is not a necessary condition for bacterial infection of the amniotic cavity — it has been experimentally proven that bacteria can penetrate through undamaged membranes as well. Intra-amniotic infection is difficult to diagnose because of its subclinical course without characteristic features of an infection process [32]. However, an independent analysis of distribution of ESR1 gene alleles of polymorphism has revealed an association of allele-397C and allele-351G with PPRM. For newborns, the association of two haplotypes is most significant. Haplotype TA is more frequently found in children with a normal course of delivery; haplotype CG is associated with PPRM. Haplotype CG is considered a potential risk factor while haplotype TA is regarded as a protective factor [33]. In this connection, it is necessary to have clinical suspicion, especially in high-risk patients as regards development of an intra-amniotic infection.

Mother's and Newborn's Microbiological Profile. Microorganisms most frequently found in the amniotic cavity are genital mycoplasmosis [34], in particular, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* [35, 36], *Gardnerella vaginalis* [31, 33, 36], *Fusobacteria species* [35, 37, 38], *Candida albicans*, especially in patients who used intrauterine contraceptives during the pre-conceptional period [39]. Polymicrobial invasion in the amniotic cavity is present in 30%

ческая инфекция. Однако, получены научные данные, что есть и «стерильное» внутриамниотическое воспаление, которое происходит в отсутствие видимых микроорганизмов, но может быть вызвано так называемыми, «сигналами опасности». В подобной ситуации хемокины (IL-8, гранулоцитарный хемотаксический белок) создают градиент, способствующий миграции нейтрофилов из материнского или плодового кровотока в плаценту или пуповину. Воспалительные «сигналы опасности», высвобождаемые в ходе клеточного стресса или некроза клеток, также могут вызывать высвобождение хемокинов из нейтрофилов [25, 26].

Генетическая предрасположенность к ВУИ.

Интраамниотическая инфекция развивается у пациентов с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод [27, 28], истмико-цервикальной недостаточностью [29], предлежанием плаценты [30] и клиническим хориоамнионитом [31]. Существует мнение, что ПРПО не является необходимым условием для бактериального инфицирования амниотической полости, в эксперименте доказано, что бактерии могут проникать и через неповрежденные мембраны. Трудность диагностики заключается в субклиническом течении интраамниотической инфекции, без характерных признаков инфекционного процесса [32]. Однако, при независимом анализе распределения аллелей полиморфизма гена ESR1 у новорожденных выявлена ассоциация аллеля -397С и аллеля -351G с ПРПО. Для новорожденных наиболее значима ассоциация двух гаплотипов. Гаплотип ТА чаще обнаруживают у детей с нормальным течением родов, гаплотип СG ассоциирован с ПРПО. Гаплотип СG рассматривают как потенциальный фактор риска, а гаплотип ТА — протективный фактор [33]. В связи с чем, необходимо иметь клиническую настороженность, особенно у пациенток из группы высокого риска по развитию интраамниотической инфекции.

Микробиологический спектр матери и новорожденного. Наиболее частыми микроорганизмами, обнаруженными в амниотической полости, являются генитальный микоплазмоз [34], в частности, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum* [35, 36], *Gardnerella vaginalis* [31, 32, 36], виды *Fusobacteria* [35, 37, 38], *Candida albicans*, особенно у пациенток, которые в предгравидарном периоде пользовались внутриматочными контрацептивами [39]. Полимикробная инвазия в амниотической полости присутствует примерно в 30% случаев [38]. При микробиологическом исследовании плаценты обнаруживаются *Escherichia coli*, *Prevotella tannerae*, *Bacteriodes species*, *Fusobacterium species* и *Neisseria lactamica* [30, 40]. При рождении из остаточной пуповинной крови новорожденного выделяются *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium*, что указывает на гематогенный путь инфицирования плода [41].

of cases approximately [38]. A microbiological examination of placenta finds *Escherichia coli*, *Prevotella tannerae*, *Bacteriodes species*, *Fusobacterium species*, and *Neisseria lactamica* [30, 40]. Upon birth, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium* are isolated from the newborn's residual umbilical cord blood, which indicates the hematogenic path of fetus infection [41].

Of scientific and practical interest is the population of preterm infants with negative tracheobronchial swab test results since high incidence of various inflammatory changes in placentas and absence of infant contamination were found. In treating preterm infants, it is important to perform differential diagnostics for congenital pneumonia and respiratory distress syndrome (NRDS), a comprehensive examination including a bacteriological examination of the tracheobronchial tree, morphological examination of placenta to detect an infection process early. In spite of premature birth, the bacteriological examination of swabs from tracheobronchial trees produced negative results in 61.8% of cases; in total in 6.4% of infants *Enterococcus faecalis* was isolated, in 8.3% of cases — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, A-group hemolytic streptococci, *Enterobacter agglomerans*, *Bacillus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Serratia marcescens*. Other microorganisms and microbial association are encountered in 8.9% of cases [30].

Negative bacteriological swabs from the tracheobronchial tree of a premature infant evidence that in spite of existence of risk factors for IUI realization, fetus contamination and development of intrauterine pneumonia did not occur. The study has shown that regardless the etiological factor, the decidual membrane of placenta is most frequently involved in the process. When *E. faecalis* and *S. epidermidis* were isolated in infants, the incidence of basal deciduitis reached 60% of observations. In case of negative cultures in newborns, deciduitis is the main morphological form. Inflammatory changes in different placental structures were discovered in a half of subjects. Purulent chorioamnionitis combined with hypertrophic villusitis is typical for placentas of infants, in whom *S. epidermidis* was isolated. Purulent chorioamnionitis, perivascularitis, funiculitis were found in placentas of newborns with negative swabs from the tracheobronchial tree, which evidences an acute inflammatory process in the placenta [30].

Current Specifics of the Course of Congenital Pneumonias including in Severely Premature Newborns. Pneumonia is a topical infant disease and has its classification specifics. In the neonatal period, a distinction is made between intrauterine and postnatal including nosocomial pneumonias. According to the International Classification of Diseases, 10th Edition, congenital pneumonia is considered in terms of the etiological factor (P23-23.9). According to different data, the disease incidence varies between 0.35 to

Научно-практический интерес представляет группа недоношенных новорожденных с отрицательными посевами из трахеобронхиального дерева, т. к. выявлена высокая частота различных воспалительных изменений в плацентах и отсутствие контаминации новорожденного. При лечении недоношенных новорожденных важно проведение дифференциальной диагностики врожденной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома (РДСН), комплексного обследования, включающего бактериологическое исследование трахеобронхиального дерева, проведение морфологического исследования плаценты, с целью раннего выявления инфекционного процесса. Несмотря на преждевременные роды, бактериологическое исследование посевов трахеобронхиального дерева в 61,8% случаев дало отрицательные результаты, всего у 6,4% детей выделен *Enterococcus faecalis*, в 8,3% случаев — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, гемолитический стрептококк группы А, *Enterobacter agglomerans*, *Bacillus spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens*. Другие микроорганизмы и микробная ассоциация встречаются в 8,9% случаев [30].

Отрицательные бактериологические посевы из трахеобронхиального дерева недоношенного ребенка свидетельствует о том, что, несмотря на наличие факторов риска по реализации ВУИ, не произошло контаминации плода и развития внутриутробной пневмонии. Исследование показало, что независимо от этиологического фактора, наиболее часто в процесс вовлекается децидуальная оболочка плаценты. При выделении у новорожденных *E. faecalis* и *S. epidermidis* частота выявления базального децидуита достигала 60% наблюдений. При отрицательных посевах у новорожденных децидуит является основной морфологической формой. Воспалительные изменения в различных структурах плаценты выявлены у половины обследованных. Гнойный хориоамнионит в сочетании с гиперτροφическим виллузитом характерен для плацент новорожденных, у которых выделен *S. epidermidis*. Гнойный хориоамнионит, периваскулит, фуникулит выявлены в плацентах новорожденных с отрицательными посевами из трахеобронхиального дерева, что свидетельствует об остром воспалительном процессе в плаценте [30].

Современные особенности течения врожденных пневмоний, в том числе у глубоконедоношенных новорожденных. Пневмония является актуальным заболеванием у новорожденных и имеет свои особенности классификации. В неонатальном периоде выделяют внутриутробные и постнатальные, в том числе, и нозокомиальные пневмонии. Согласно Международной классификации болезней X — го пересмотра, врожденная пневмония рассматривается в точки зрения этиологического фактора (P23-23.9). Частота развития заболевания колеблет-

50% [42, 43]. The etiology of intrauterine pneumonias differs from other age periods. The most frequent reason for intrauterine pneumonia is *E. coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Candida spp.* [44]. Recently, in connection with use of new technologies including different respiratory therapies, early use of antibacterial drugs, the clinical picture of the disease has changed necessitating finding new early diagnostic criteria [45, 46]. The initial signs of pneumonia and sepsis in newborns are similar. At the foreground, there are respiratory insufficiency signs that can be accompanied with unstable temperature. Chest x-ray is not always insightful especially during the first hours of illness. Either it fails to identify disease signs or such signs are non-specific: heterogeneity of lungs combined with air bronchogram [47]. Such inflammation signs as C-reactive protein (CRP) and leukocyte count are non-reliable in diagnosing an infection in newborns and their normal figures should be interpreted according to the clinical picture especially in preterm babies [14, 47]. A typical manifestation of congenital infection inflammations in ELBW and VLBW babies during the first 72 postnatal hours is fast forming multiple organ failure accompanied with severe metabolic disorders. Inflammatory changes in the clinical blood count are not sufficiently sensitive and specific in such babies to verify the congenital infection diagnosis. The neutrophil index measured during the first 24 hours of life has moderate specificity but low sensitivity. Increase in one of biochemical markers for inflammation (CRP or procalcitonin (PCT)) in the absence of other clinical laboratory signs of IUI cannot be used as a reliable sign of a congenital infection in ELBW and VLBW babies during the first 72 hours of life [48]. Additional mother's anamnesis data, a morphological examination of the placenta, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly may serve as additional criteria for the initial stage of an infection process [49–55].

Severely preterm newborns often require differential diagnostics of NRDS and congenital pneumonia. To this end, one can use a diagnostic test with endogenous microbial peptide cathelicidin CC LL37, which is contained in neutrophil granules and is isolated from epithelial cells of lungs [56]. Differential diagnostics is based on CC assay of в pharyngeal aspirates and peripheral venous blood of newborns. Analysis has shown that CC LL37 level is significantly higher in congenital pneumonia babies than in NRDS babies. It is related to local immunity activation in response to infection and intensified production of endogenous microbial peptide. A dependence has been established between CC content in pharyngeal aspirate and disease outcome. Newborns who died from congenital pneumonia had a reliably lower content of the subject peptide than survived babies [56].

Increased S100 β protein in blood serum of newborns is a marker of central nervous system (CNS) damage of different etiology including that of an in-

сяпо разным данным от 0,35 до 50% [42, 43]. Этиология внутриутробных пневмоний отличается от других возрастных периодов. Наиболее часто причиной внутриутробной пневмонии являются *E. coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, грибы рода *Candida* spp. [44]. В последние годы, в связи с применением новых технологий, в том числе и различных методов респираторной терапии, раннего применения антибактериальных препаратов, клиническая картина заболевания изменилась, что требует поиска новых ранних критериев диагностики [45, 46]. Начальные признаки пневмонии и сепсиса у новорожденных сходны. На первом плане присутствуют признаки дыхательной недостаточности, которые могут сопровождаться нестабильностью температуры. Рентгенограмма органов грудной клетки не всегда информативна, особенно в первые часы заболевания. На ней или не выявляются признаки заболевания, или они не специфичны: неоднородность легких в сочетании воздушной бронхограммой [47]. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и количество лейкоцитов, ненадежны в диагностике инфекции у новорожденных, а их нормальные показатели должны интерпретироваться в соответствии с клинической картиной, особенно у недоношенных детей [14, 47]. Характерным проявлением врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые 72 часа постнатальной жизни является быстро формирующаяся полиорганная недостаточность, сопровождающаяся выраженными расстройствами метаболизма. Воспалительные изменения в клиническом анализе крови не имеют у них достаточной чувствительности и специфичности для верификации диагноза врожденной инфекции. Нейтрофильный индекс, измеренный в первые 24 часа жизни, обладает умеренной специфичностью, но имеет низкую чувствительность. Повышение одного из биохимических маркеров воспаления (СРБ или прокальцитонин (ПКТ)) при отсутствии других клинико-лабораторных признаков ВУИ, не могут быть использованы в качестве достоверного признака врожденной инфекции у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые 72 часа жизни [48]. Дополнительные анамnestические данные матери, морфологическое исследование плаценты, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия могут быть дополняющими критериями начальной стадии инфекционного процесса [49–55].

У глубоконедоношенных новорожденных часто возникает необходимость дифференциальной диагностики РДСН и врожденной пневмонии. С этой целью возможно использование диагностического теста с эндогенным микробным пептидом кателицидином КЦ LL37, который содержится в гранулах нейтрофилов и выделен из эпителиальных клеток легких [56]. Дифференциальная диагностика основана на анализе содержания КЦ в фарингеальных аспиратах и периферической венозной

infection nature. Dynamic S100 β protein and PCT counts are useful since in newborns having a severe infection process their change reflects the efficacy of undertaken antibacterial therapy and where there is a perinatal damage of CNS, S100 β is informative to forecast the disease prognosis earlier than the instrumental examination findings [57].

Congenital Infections and Sepsis. Early development of sepsis remains a common and serious problem for newborns, especially preterm babies. The main agents for sepsis in newborns are: *group B Streptococci* (GBS), *E. coli*, including ampicillin-resistant, *Viridans group streptococci*, *S. aureus*, *Haemophilus influenza*, etc. GBS is the most common etiological factor causing development of sepsis in newborns while an infection caused by *E. coli* is the most often cause of fatality. The neonatal sepsis diagnosis is based on the combination of clinical pattern of the disease and laboratory criteria: CRP and PCT; isolation of the agent from newborn's blood; molecular methods including polymerase chain reaction [14].

Sepsis results from infection generalization; it stimulates the inflammatory response of the newborn's body that releases a wide range of inflammatory mediators. Cytokines are powerful inflammatory mediators, their serum levels rise during an infection disease. Though pro-inflammatory and counter-inflammatory cytokines were identified as probable markers of a neonatal infection, characterization of an inflammatory response during sepsis requires a comprehensive assessment of their production. Cytokines including IL-6, IL-8, TNF- α gamma-interferon (IFN- γ), and CD64, are more and more often studied for the purpose of their use as tests for neonatal sepsis diagnostics. Assay of inflammatory mediators offers new opportunities for neonatal sepsis diagnosis allowing early treatment and, consequently, increasing newborn survivability [58, 59].

Early diagnosis of a congenital infection in infants requires immediate therapy. The American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, American College of Nurse-Midwives, American Academy of Family Physicians, and the American Society for Microbiology have revised the principles of managing infants with suspected IUI and, according to the revised guidelines of 2010, any child developing disease symptoms requires full diagnostic appraisal including blood and liquor bacteriological cultures, commencement of an antibacterial therapy [60, 61]. If the mother has a suspected chorioamnionitis while the baby has no signs or symptoms of the disease, an antibacterial therapy must be prescribed within 48 hours [60, 61]. Newborns from the infection risk group, who have no clinical manifestations of the disease, must be clinically evaluated and monitored during 48 hours. If there are no manifestations of the disease, antibiotics are not required. Following these recommendations will decrease pneumonia morbidity of newborns, allow early diag-

крови новорожденных. Анализ показал, что уровень КЦ LL37 значимо выше при врожденной пневмонии, чем у детей с РДСН. Это связано с активацией местного иммунитета в ответ на инфекцию и усиленной продукцией эндогенного микробного пептида. Установлена зависимость содержания КЦ в фарингеальном аспирате и исходом заболевания. У новорожденных, умерших от врожденной пневмонии, содержание исследуемого пептида было достоверно ниже, чем у выживших детей [56].

Повышенный уровень белка S100 β в сыворотке крови новорожденных детей является маркером повреждения центральной нервной системы (ЦНС) различной этиологии, в том числе и инфекционной природы. Целесообразно одновременное определение белка S100 β и РСТ в динамике, так как у новорожденных с тяжелым инфекционным процессом их изменение отражает эффективность проводимой антибактериальной терапии, а при наличии перинатального поражения ЦНС S100 β является информативным для оценки прогноза течения заболевания, опережая результаты инструментальных исследований. [57].

Врожденные инфекции и сепсис. Раннее начало сепсиса остается распространенной и серьезной проблемой для новорожденных, особенно недоношенных детей. Основные возбудители сепсиса у новорожденных: *group B Streptococci* (GBS), *E. coli*, в том числе ампициллину-стойчивая, *Viridans group streptococci*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* и другие. GBS является наиболее распространенным этиологическим фактором, вызывающим развитие сепсиса у новорожденных, тогда как инфекция, вызванная *E. coli*, является наиболее распространенной причиной летальности. Диагноз неонатального сепсиса основан на сочетании клинической картины заболевания и лабораторных критериев: СРБ и ПКТ; выделение возбудителя из крови новорожденного; молекулярных методов, включая полимеразную цепную реакцию [14].

Сепсис является результатом генерализации инфекции, стимулирует воспалительный ответ организма новорожденного с высвобождением широкого спектра воспалительных медиаторов. Цитокины являются мощными воспалительными медиаторами, и их уровни в сыворотке увеличиваются во время течения инфекционного заболевания. Хотя провоспалительные и противовоспалительные цитокины были идентифицированы как вероятные маркеры неонатальной инфекции, для того чтобы охарактеризовать воспалительный ответ во время сепсиса, необходимо проводить комплексную оценку их продукции. Цитокины, включая IL-6, IL-8, TNF- α гамма-интерферон (IFN- γ), и CD64, все чаще изучаются для использования в качестве тестов для диагностики неонатального сепсиса. Количественное определение воспалительных медиаторов дает новые возможности для диагностики неонатального сепсиса, что

нозис and treatment that might prevent such life-threatening complications as per persistent pulmonary hypertension or death [62, 63].

Intrauterine Infection Management. For a newborn suffering from early pneumonia or sepsis, antibacterial therapy, usually of a combined nature, remains the main method of treatment. For many decades, the starting method is a combination of ampicillin and aminoglycoside (gentamicin) [2, 8, 9, 59]. In case of neonatal sepsis and pneumonia caused by *K. pneumoniae* and *L. monocytogenes*, prescribing ampicillin plus gentamicin is most rational and leads to patients' recovery. In case of infection caused by *S. agalactiae*, the most effective management is to prescribe 3 antibiotics: ampicillin, gentamicin, and cefepime. An infection process caused by *S. aureus* including coagulase-negative staphylococci also requires prescription of ampicillin combined with gentamicin, cefepime, or ceftriaxone [64]. Infants hospitalized to a neonatal intensive care unit after postnatal day 4 vancomycin therapy because the disease might have been caused by methicillin-resistant *S. aureus* and *S. epidermidis*.

Infants with a 'home' pneumonia develop infections caused by respiratory viruses, gram-positive bacteria (streptococcal species and *S. aureus*) and gram-positive microorganisms (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, and *E. coli*). Pneumonia caused by *Chlamydia trachomatis* happens, as a rule, during the postnatal period, at the age of 4–12 weeks. Chlamydia pneumonia management requires first-line macrolide therapy [44].

Intravenous administration of immunoglobulins might be an attractive strategy for neonatal sepsis, especially in preterm and newborn babies. Administration of immunoglobulins may improve opsonization, complement activity, antibody-dependent cytotoxicity and chemoluminescence of neutrophils [65]. In 2010, Cochrane meta-analysis demonstrated that administration of immunoglobulins significantly reduced mortality of newborns with a suspected or proven infection [66].

Regardless of the etiological factor of pneumonia or sepsis, newborns require a comprehensive treatment in addition to an antibacterial therapy. Many patients need not only prescription of oxygen, but non-invasive ventilation of lungs too, including that with positive end-expiratory pressure (PEEP), through nasal cannulas, or artificial lung ventilation. The choice of its mode and parameters is based on the disease clinical pattern and hypoxia severity [67, 68]. Other assisted measures include an infusion therapy, parenteral nutrition, vasopressor support.

Chorioamnionitis and funiculitis are triggering factors of IUI development in preterm newborns; however, in this instance, the incidence of NRDS development diminishes considerably. Presence of an inflammation in the placenta, sepsis of mycotic etiology render a protective effect for the development of bron-

позволяет раннее лечение и, как следствие, увеличивает выживаемость новорожденных [58, 59].

Ранняя диагностика врожденной инфекции у новорожденного требует незамедлительного лечения. Американским колледжем акушеров и гинекологов, Американской академией педиатрии, Американским колледжем медсестер-акушеров, Американской академией семейных врачей и Американским обществом микробиологии были пересмотрены принципы лечения новорожденных с подозрением на ВУИ, и, согласно обновленным рекомендациям 2010 года, любой ребенок, у которого развиваются симптомы болезни, требует полной диагностической оценки, включая бактериологические посевы крови и ликвора, начала антибактериальной терапии [60, 61]. Если у матери подозревается хориоамнионит, но у новорожденного нет признаков или симптомов заболевания, необходимо назначение антибактериальной терапии в течение 48-и часов [60, 61]. Новорожденные из группы инфекционного риска, без клинических проявлений болезни, нуждаются клинической оценке и наблюдении в течение 48-и часов. Если нет проявлений болезни, назначение антибиотиков не требуется. Соблюдение этих рекомендаций уменьшит заболеваемость новорожденных пневмонией, позволит провести раннюю диагностику и лечение, которые могут предотвратить опасные для жизни осложнения, такие как персистирующая легочная гипертензия или смерть [62, 63].

Лечение внутриутробных инфекций. У новорожденного с ранней пневмонией или сепсисом основным методом лечения остается антибактериальная терапия, как правило, сочетанного характера. В течение многих десятилетий стартовым методом является комбинация ампициллина и аминогликозида (гентамицина) [2, 8, 9, 59]. При неонатальном сепсисе и пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* и *L. monocytogenes*, наиболее рационально назначение ампициллина с гентамицином, что приводит к выздоровлению пациентов. При инфекции, вызванной *S. agalactiae*, наиболее эффективно назначение 3-х антибиотиков: ампициллина, гентамицина и цефепима. Инфекционный процесс, вызванный *S. aureus*, в том числе коагулазо-негативными стафилококками, также требует назначения ампициллина в сочетании с гентамицином, цефепимом или цефтриаксоном [64]. Младенцы, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии новорожденных после 4-х дней постнатального возраста, нуждаются в терапии ванкомицином, т. к. причиной заболевания могут быть метициллин-устойчивый *S. aureus* и *S. epidermidis*.

У младенцев с «домашней» пневмонией, развиваются инфекции, вызванные респираторными вирусами, грамположительными бактериями (стрептококковые виды и *S. aureus*) и грамотрицательными микроорганизмами (*Klebsiella*, *Proteus*,

chopulmonary dysplasia (BPD). The difficulty of establishing a regularity in the development of infections in newborns is due to multiple factors determining the antenatal pathology, postnatal actions, and newborn care strategy. They all contribute to the diagnosis and treatment of NRDS, pneumonia or sepsis, and affect BPD development and course [69, 70]. One of promising directions of BPD prophylaxis regardless of what caused its development is aerosol surfactant therapy with a BP surfactant that helps reducing the duration of artificial lung ventilation in newborns [71].

Pending Issues of Congenital Infection Diagnostics. In spite of relevance of the issue of congenital infections in newborns, there is also hyper-diagnosis of such conditions. A clinical audit of IUI in newborns has shown that diagnosis hits did not exceed 66% in newborns group 'Congenital Pneumonia'; in group 'Neonatal Pneumonia', the disease hyper-diagnosis amounted to 70%; in newborns group 'Infection Specific for the Perinatal Period, Unspecified', hyper-diagnosis was equal to 91.3%. This is due to the fact that disturbed postnatal adaptation of newborns was taken as IUI realization. In all cases, faults in completion of medical documents were found. The infection diagnosis requires prescription of an antibacterial therapy; in all such cases, its unjustified prescription was noted [72].

Conclusion

Neonatal sepsis and pneumonia remain the predominant cause of newborn mortality, which makes specialists look for new methods of diagnostics, treatment, and prophylaxis of complications.

Pseudomonas aeruginosa, *Serratia marcescens* и *E. coli*). Пневмония, вызванные *Chlamydia trachomatis*, возникает, как правило, в постнатальном периоде, в возрасте 4–12 недель. Лечение хламидийной пневмонии требует первоочередного лечения макролидами [44].

Внутривенное введение иммуноглобулинов может представлять собой привлекательную стратегию борьбы с неонатальным сепсисом, особенно у недоношенных и новорожденных детей. Введение иммуноглобулинов может улучшить опсонизацию, активность комплемента, зависимость от антитела цитотоксичность и хемолюминесценцию нейтрофилов [65]. В 2010 году кокрановский мета-анализ продемонстрировал, что введение иммуноглобулинов значительно снижает смертность у новорожденных с подозреваемой или доказанной инфекцией [66].

Независимо от этиологического фактора пневмонии или сепсиса, новорожденные нуждаются в проведении комплексного лечения в дополнение к антибактериальной терапии. Многие пациенты нуждаются не только в назначении

кислорода, но и в проведении неинвазивной вентиляции легких, в том числе с положительным давлением в конце выдоха (СРАР) через назальные канюли, или в искусственной вентиляции легких. Выбор ее режима и параметров основывается на клинической картине заболевания и тяжести гипоксии [67, 68]. Другие вспомогательные меры включают проведение инфузионной терапии, парентерального питания, вазопрессорной поддержки.

Хориоамнионит и фуникулит являются пусковыми факторами развития ВУИ у недоношенных новорожденных, однако при этом частота развития РДСН значительно снижается. Наличие воспаления в плаценте, сепсиса грибковой этиологии, оказывают протективный эффект для развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Трудность выявления закономерности развития инфекций у новорожденных обусловлена множественностью факторов, определяющих антенатальную патологию, постнатальные действия и стратегию ухода за новорожденным. Все они вносят вклад в диагностику и лечение РДСН, пневмонии или сепсиса, а также влияют на развитие и течение БЛД [69, 70]. Одним из перспективных направлений профилактики БЛД, независимо от причины, вызвавшей ее развитие, является ингаляционная сурфактант-терапия сурфактантом-БЛ, способствующая сокра-

щению продолжительности искусственной вентиляции легких у новорожденных [71].

Нерешенные вопросы диагностики врожденных инфекций. Несмотря на актуальность проблемы врожденных инфекций у новорожденных, существует и гипердиагностика подобных состояний. Проведение клинического аудита ВУИ у новорожденных показало, что совпадение диагнозов не превышало 66% в группе новорожденных «Врожденная пневмония», в группе «Неонатальная пневмония» гипердиагностика заболевания составляла 70%, в группе новорожденных «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная» гипердиагностика составляла 91,3%. Это обусловлено тем, что нарушение процесса постнатальной адаптации новорожденных расценивали как реализацию ВУИ. Во всех случаях были выявлены дефекты заполнения медицинской документации. Постановка диагноза инфекции требует назначения антибактериальной терапии, во всех подобных случаях отмечали ее неоправданное назначение [72].

Заключение

Неонатальный сепсис и пневмония остаются основной причиной летальности новорожденных, что требует от специалистов поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики осложнений.

Литература

- Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID: 22579125
- World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
- Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (3): 32–37.
- Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. PMID: 27839855
- Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Cousens S.N.; Lancet Every Newborn Study Group. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 189–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. PMID: 24853593
- Zaidi A.K., Ganatra H.A., Syed S., Cousens S., Lee A.C., Black R., Bhutta Z.A., Lawn J.E. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S13. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S13. PMID: 21501430
- Wynn J.L. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. Pediatr*. 2016; 28 (2): 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315. PMID: 26766602
- Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховцев Н.Г., Глуховцев Б.И. Сепсис новорожденных. Приложение к журналу «Архив патологии». М.: Медицина; 2004: 48.
- Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 749.
- Hornik C.P., Fort P., Clark R.H., Watt K., Benjamin D.K., Smith P.B., Manzoni P., Jacqz-Aigrain E., Kaguelidou F., Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (Suppl 2): S69–S74. DOI: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1. PMID: 22633519
- Edwards M.S., Gonik B. Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B streptococcal vaccination. *Vaccine*. 2013; 31 (Suppl 4): D66–D71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.046. PMID: 23200934
- Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47. DOI: 10.1128/CMR.00031-13. PMID: 24396135

References

- Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID: 22579125
- World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
- Samsygina G.A. About predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and modern approaches to its treatment. *Pediatrics. Zhurnal Imeni G.N. Speranskogo*. 2012; 91 (3): 32–37. [In Russ.]
- Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. PMID: 27839855
- Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Cousens S.N.; Lancet Every Newborn Study Group. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 189–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. PMID: 24853593
- Zaidi A.K., Ganatra H.A., Syed S., Cousens S., Lee A.C., Black R., Bhutta Z.A., Lawn J.E. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S13. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S13. PMID: 21501430
- Wynn J.L. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. Pediatr*. 2016; 28 (2): 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315. PMID: 26766602
- Samsygina G.A., Shabalov N.P., Talalaev A.G., Milovanov A.P., Glukhovets N.G., Glukhovets B.I. Neonatal sepsis. In: *Arkhiv Patologii Suppl*. Moscow: Meditsina Publishers; 2004: 48. [In Russ.]
- Volodin N.N. (red.). Neonatology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 749. [In Russ.]
- Hornik C.P., Fort P., Clark R.H., Watt K., Benjamin D.K., Smith P.B., Manzoni P., Jacqz-Aigrain E., Kaguelidou F., Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (Suppl 2): S69–S74. DOI: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1. PMID: 22633519
- Edwards M.S., Gonik B. Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B streptococcal vaccination. *Vaccine*. 2013; 31 (Suppl 4): D66–D71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.046. PMID: 23200934
- Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47. DOI: 10.1128/CMR.00031-13. PMID: 24396135

13. Gebremedhin D., Berhe H., Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0154798. DOI: 10.1371/journal.pone.0154798. PMID: 27163290
14. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y, Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124
15. Alam M.M., Saleem A.F., Shaikh A.S., Munir O., Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membrane in a tertiary hospital in Karachi Pakistan. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8 (1): 67–73. DOI: 10.3855/jidc.3136. PMID: 24423714
16. Wynn J.L., Guthrie S.O., Wong H.R., Lahmi P., Ungaro R., Lopez M.C., Baker H., Moldawer L.L. Postnatal age is a critical determinant of the neonatal host response to sepsis. *Mol. Med.* 2015; 21: 496–504. DOI: 10.2119/molmed.2015.00064. PMID: 26052715
17. Siakwa M., Kpikpitse Mupepi D., Mohamed S.S. Neonatal sepsis in rural Ghana: a case control study of risk factors in a birth cohort. *IJRMHS & K.A.J.* 2014; 4 (5): 77–88.
18. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутринутробное развитие человека. М.: МДВ; 2006: 384.
19. Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Ломова Н.А., Беляева А.С., Сафронова В.Г., Кан Н.Е., Сухих Г.Т. Функциональная активность гранулоцитов у беременных с высоким инфекционным риском и их новорожденных. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 14–20.
20. Ломова Н.А., Кан Н.Е., Ванько Л.В., Донников А.Е., Матвеева Н.К., Беляева А.С., Тютюньник Н.В., Сухих Г.Т. Диагностическая значимость факторов врожденного иммунитета при плацентарной недостаточности. *Акуш. и гинекол.* 2014; 1: 29–35.
21. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 18–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18
22. Бубнова Н.И., Тютюньник В.Л., Михайлова О.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией. *Акуш. и гинекол.* 2010; 4: 55–58.
23. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И., Шакина И.А. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях. *Акуш. и гинекол.* 2011; 8: 42–47.
24. Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново; 2005: 384.
25. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213 (4 Suppl): S29–S52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501
26. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E., Kim Y.M., Gomez R., Yoon B.H., Ghezzi F., Berry S.M., Qureshi F., Jacques S.M., Kim J.C., Kadar N., Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11 (1): 18–25. DOI: 10.1080/jmf.11.1.18.25. PMID: 12380603
27. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28 (12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463. PMID: 25190175
28. Kacerovsky M., Musilova I., Andrys C., Hornychova H., Pliskova L., Kostal M., Jacobsson B. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (4): 325.e1–325.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.882. PMID: 24184182
29. Bujold E., Morency A.M., Rallu F., Ferland S., Tétu A., Duperron L., Audibert F., Laferrière C. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008; 30 (10): 882–887. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32967-X. PMID: 19038071
30. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P., Mittal P., Chaiworapongsa T., Dong Z., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Alpay Savasan Z., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 275–279. DOI: 10.1515/JPM.2010.001. PMID: 20146660
31. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Chaemsathong P., Martinez A., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J. Perinat. Med.* 2015; 43 (1): 19–36. DOI: 10.1515/jpm-2014-0249. PMID: 25720095
32. Gravett M.G., Hummel D., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67 (2): 229–237. DOI: 10.1097/00006250-198602000-00013. PMID: 3003634
33. Кан Н.Е., Тютюньник В.Л., Донников А.Е., Санникова М.В., Сухих Г.Т. Ассоциация полиморфизма гена ESR1 с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2013; 156 (12): 811–814. DOI: 10.1007/s10517-014-2465-5. PMID: 24824712
34. Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.031. PMID: 18166295
35. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of pati-
36. Gebremedhin D., Berhe H., Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0154798. DOI: 10.1371/journal.pone.0154798. PMID: 27163290
37. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y, Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124
38. Alam M.M., Saleem A.F., Shaikh A.S., Munir O., Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membrane in a tertiary hospital in Karachi Pakistan. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8 (1): 67–73. DOI: 10.3855/jidc.3136. PMID: 24423714
39. Wynn J.L., Guthrie S.O., Wong H.R., Lahmi P., Ungaro R., Lopez M.C., Baker H., Moldawer L.L. Postnatal age is a critical determinant of the neonatal host response to sepsis. *Mol. Med.* 2015; 21: 496–504. DOI: 10.2119/molmed.2015.00064. PMID: 26052715
40. Siakwa M., Kpikpitse Mupepi D., Mohamed S.S. Neonatal sepsis in rural Ghana: a case control study of risk factors in a birth cohort. *IJRMHS & K.A.J.* 2014; 4 (5): 77–88.
41. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутринутробное развитие человека. М.: МДВ; 2006: 384. [In Russ.]
42. Vankov L.V., Matveyeva N.K., Lomova N.A., Belyaeva A.S., Safronova V.G., Kan N.E., Sukhikh G.T. Granulocyte functional activity in pregnant women at high risk for infection and in their newborn infants. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012; 7: 14–20. [In Russ.]
43. Lomova N.A., Kan N.E., Vankov L.V., Donnikov A.E., Matveyeva N.K., Belyaeva A.S., Tyutyunnik N.V., Sukhikh G.T. Diagnosis value of innate immunity in placental insufficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014; 1: 29–35. [In Russ.]
44. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V., Melnichenko V.A. Placental inflammatory changes and bacterial infection in premature neonates with respiratory failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2012; 8 (3): 18–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18. [In Russ., In Engl.]
45. Bubnova N.I., Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I. Reproductive losses in decompensated placental insufficiency caused by infection. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2010; 4: 55–58. [In Russ.]
46. Tirskeya Yu.I., Belkova T.N., Rudakova E.B., Dolgikh T.I., Shakina I.A. Medical policy for intrauterine infections. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2011; 8: 42–47. [In Russ.]
47. Peretyatko L.P., Kulida L.V., Protsenko E.V. The morphology of fetuses and infants with extremely low birth weight. *Ivanovo;* 2005: 384. [In Russ.]
48. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213 (4 Suppl): S29–S52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501
49. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E., Kim Y.M., Gomez R., Yoon B.H., Ghezzi F., Berry S.M., Qureshi F., Jacques S.M., Kim J.C., Kadar N., Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11 (1): 18–25. DOI: 10.1080/jmf.11.1.18.25. PMID: 12380603
50. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28 (12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463. PMID: 25190175
51. Kacerovsky M., Musilova I., Andrys C., Hornychova H., Pliskova L., Kostal M., Jacobsson B. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (4): 325.e1–325.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.882. PMID: 24184182
52. Bujold E., Morency A.M., Rallu F., Ferland S., Tétu A., Duperron L., Audibert F., Laferrière C. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008; 30 (10): 882–887. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32967-X. PMID: 19038071
53. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P., Mittal P., Chaiworapongsa T., Dong Z., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Alpay Savasan Z., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 275–279. DOI: 10.1515/JPM.2010.001. PMID: 20146660
54. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Chaemsathong P., Martinez A., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J. Perinat. Med.* 2015; 43 (1): 19–36. DOI: 10.1515/jpm-2014-0249. PMID: 25720095
55. Gravett M.G., Hummel D., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67 (2): 229–237. DOI: 10.1097/00006250-198602000-00013. PMID: 3003634
56. Кан Н.Е., Тютюньник В.Л., Донников А.Е., Санникова М.В., Сухих Г.Т. Ассоциация полиморфизма гена ESR1 с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2013; 156 (12): 811–814. DOI: 10.1007/s10517-014-2465-5. PMID: 24824712. [In Russ., In Engl.]
57. Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.031. PMID: 18166295
58. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of pati-

- ents with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 261-268. DOI: 10.1515/JPM.2010.040. PMID: 20192887
36. Pararas M.V., Skevaki C.L., Kafetzis D.A. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25 (9): 562-569. DOI: 10.1007/s10096-006-0190-3. PMID: 16953371
 37. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P., Gómez R., Kim C.J., Seok K.S., Gotsch F., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Sanders K., Bik E.M., Chaiworapongsa T., Oyarzun E., Relman D.A. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64 (1): 38-57. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x. PMID: 20331587
 38. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J.P., Bik E.M., Gotsch F., Kim C.J., Erez O., Edwin S., Relman D.A. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008; 3 (8): e3056. DOI: 10.1371/journal.pone.0003056. PMID: 18725970
 39. Crawford J.T., Pereira L., Buckmaster J., Gravett M.G., Tolosa J.E. Amniocentesis results and novel proteomic analysis in a case of occult candidal chorioamnionitis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2006; 19 (10): 667-670. DOI: 10.1080/14767050600738289. PMID: 17118743
 40. Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews.* 2014; 15 (12): e537-e545. DOI: 10.1542/neo.15-12-e537. PMID: 25635174
 41. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C., Narbad A., Olivares M., Xaus J., Rodríguez J.M. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.* 2005; 51 (4): 270-274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3. PMID: 16187156
 42. Tambe P., Sammons H.M., Choonara I. Why do young children die in the UK? A comparison with Sweden. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (10): 928-931. DOI: 10.1136/archdischild-2014-308059. PMID: 26272911
 43. Шеголева А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 2: 61-66.
 44. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007; 8 (3): 195-203. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.07.001. PMID: 17868917
 45. Карапетян Т.Э., Антонов А.Г. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование). *Акуш. и гинекол.* 2010; 4: 59-63.
 46. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence.* 2014; 5 (1): 170-178. DOI: 10.4161/viru.26906. PMID: 24185532
 47. Перепелитса С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Особенности рентгенологических изменений в легких у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (1): 25-30. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-1-25
 48. Gallacher D.J., Hart K., Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe. (Sheff.).* 2016; 12 (1): 30-42. DOI: 10.1183/20734735.000716. PMID: 27064402
 49. Милая О.В., Ионов О.В., Дегтярева А.В., Левадная А.В., Дегтярев Д.Н. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Акуш. и гинекол.* 2014; 10: 66-71.
 50. Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012; 102 (1): 25-36. DOI: 10.1159/000336629. PMID: 22507868
 51. Makkar M., Gupta C., Pathak R., Garg S., Mahajan N.C. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Clin. Neonatol.* 2013; 2 (1): 25-29. DOI: 10.4103/2249-4847.109243. PMID: 24027741
 52. Zea-Vera A., Ochoa T.J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J. Trop. Pediatr.* 2015; 61 (1): 1-13. DOI: 10.1093/tropj/fmu079. PMID: 25604489
 53. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 68-73.
 54. Raymond S.L., Stortz J.A., Mira J.C., Larson S.D., Wynn J.L., Moldawer L.L. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 14. DOI: 10.3389/fped.2017.00014. PMID: 28224121
 55. Yoshio H., Lagercrantz H., Gudmundsson G.H., Ager Berth B. First line of defense in early human life. *Semin. Perinatol.* 2004; 28 (4): 304-311. DOI: 10.1053/j.semper.2004.08.008. PMID: 15565791
 56. Шилова Н.А., Чаша Т.В., Малышкина А.И., Родина М.А., Попова И.Г. Содержание антимикробного пептида кателицидина LL37 у глубоко недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2014; 93 (1): 7-10.
 57. Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Биомаркеры прокальцитонин и белок S100β в клинико-лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 58-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58
 58. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8 (1): 32-39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672
 - ents with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 261-268. DOI: 10.1515/JPM.2010.040. PMID: 20192887
 36. Pararas M.V., Skevaki C.L., Kafetzis D.A. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25 (9): 562-569. DOI: 10.1007/s10096-006-0190-3. PMID: 16953371
 37. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P., Gómez R., Kim C.J., Seok K.S., Gotsch F., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Sanders K., Bik E.M., Chaiworapongsa T., Oyarzun E., Relman D.A. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64 (1): 38-57. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x. PMID: 20331587
 38. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J.P., Bik E.M., Gotsch F., Kim C.J., Erez O., Edwin S., Relman D.A. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008; 3 (8): e3056. DOI: 10.1371/journal.pone.0003056. PMID: 18725970
 39. Crawford J.T., Pereira L., Buckmaster J., Gravett M.G., Tolosa J.E. Amniocentesis results and novel proteomic analysis in a case of occult candidal chorioamnionitis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2006; 19 (10): 667-670. DOI: 10.1080/14767050600738289. PMID: 17118743
 40. Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews.* 2014; 15 (12): e537-e545. DOI: 10.1542/neo.15-12-e537. PMID: 25635174
 41. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C., Narbad A., Olivares M., Xaus J., Rodríguez J.M. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.* 2005; 51 (4): 270-274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3. PMID: 16187156
 42. Tambe P., Sammons H.M., Choonara I. Why do young children die in the UK? A comparison with Sweden. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (10): 928-931. DOI: 10.1136/archdischild-2014-308059. PMID: 26272911
 43. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Congenital pneumonia as a cause of perinatal mortality in the Russian Federation. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2016; 2: 61-66. [In Russ.]
 44. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007; 8 (3): 195-203. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.07.001. PMID: 17868917
 45. Karapetyan T.E., Antonov A.G. Significance of vaginal opportunistic infections in the development of fetal and neonatal infection (a retrospective study). *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2010; 4: 59-63. [In Russ.]
 46. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence.* 2014; 5 (1): 170-178. DOI: 10.4161/viru.26906. PMID: 24185532
 47. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Lung X-ray changes in premature neonates with respiratory failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (1): 25-30. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-1-25. [In Russ., In Engl.]
 48. Gallacher D.J., Hart K., Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe. (Sheff.).* 2016; 12 (1): 30-42. DOI: 10.1183/20734735.000716. PMID: 27064402
 49. Milaya O.V., Ionov O.V., Degtyareva A.V., Levadnaya A.V., Degtyarev D.N. Clinical and laboratory manifestations of congenital infectious and inflammatory diseases in extremely low and very low birth weight infants. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014; 10: 66-71. [In Russ.]
 50. Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012; 102 (1): 25-36. DOI: 10.1159/000336629. PMID: 22507868
 51. Makkar M., Gupta C., Pathak R., Garg S., Mahajan N.C. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Clin. Neonatol.* 2013; 2 (1): 25-29. DOI: 10.4103/2249-4847.109243. PMID: 24027741
 52. Zea-Vera A., Ochoa T.J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J. Trop. Pediatr.* 2015; 61 (1): 1-13. DOI: 10.1093/tropj/fmu079. PMID: 25604489
 53. Zubkov V.V., Baibarina E.N., Ryumina I.I., Degtyarev D.N. Diagnostic value of the signs of neonatal pneumonia. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012; 7: 68-73. [In Russ.]
 54. Raymond S.L., Stortz J.A., Mira J.C., Larson S.D., Wynn J.L., Moldawer L.L. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 14. DOI: 10.3389/fped.2017.00014. PMID: 28224121
 55. Yoshio H., Lagercrantz H., Gudmundsson G.H., Ager Berth B. First line of defense in early human life. *Semin. Perinatol.* 2004; 28 (4): 304-311. DOI: 10.1053/j.semper.2004.08.008. PMID: 15565791
 56. Shilova N.A., Chasha T.V., Malysheva A.I., Rodina M.A., Popova I.G. Contents of antimicrobial peptide cathelicidin LL37 in premature neonates with respiratory distress syndrome and congenital pneumonia. *Pediatr. Zhurnal. Imeni G.N. Speranskogo.* 2014; 93 (1): 7-10. [In Russ.]
 57. Dmitriyeva I.B., Beloborodova N.V., Chernetskaya E.A. The biomarkers procalcitonin and S100β protein in the clinical and laboratory monitoring of neonatal critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (3): 58-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58. [In Russ., In Engl.]
 58. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8 (1): 32-39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672

59. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M.V., de Menezes L.B., Etchebehere R.M., Monteiro M., dos Reis A., Corrêa R., Celes M. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 269681. DOI: 10.1155/2014/269681. PMID: 25614712
60. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J.; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (RR-10): 1-36. PMID: 21088663
61. Randis T.M., Polin R.A. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2012; 97 (4): F291-F294. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300627. PMID: 22058178
62. Oh W. Early onset neonatal group B streptococcal sepsis. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30 (2): 143-147. DOI: 10.1055/s-0032-1332804. PMID: 23322392
63. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr. Rev.* 2014; 35 (10): 417-429. DOI: 10.1542/pir.35-10-417. PMID: 25274969
64. Stranieri I., Kanunfre K.A., Rodrigues J.C., Yamamoto L., Nadaf M., Palmeira P., Okay T. Usefulness of a 16S rDNA real-time PCR to monitor neonatal sepsis and to assist in medical decision to discontinue antibiotics. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29 (13): 2141-2144. DOI: 10.3109/14767058.2015.1077223. PMID: 26334172
65. Tarnow-Mordi W., Isaacs D., Dutta S. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.* 2010; 37 (2): 481-499. DOI: 10.1016/j.clp.2009.12.002. PMID: 20569818
66. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 3: CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub3. PMID: 20238315
67. Перепелица С.А. Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 25-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34
68. Перепелица С.А., Алексеева С.В., Лучина А.А. Влияние перинатальных нарушений метаболизма на выбор режима искусственной вентиляции легких у новорожденных. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 4: 275-280. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-275-280
69. Lahra M.M., Beeby P.J., Jeffery H.E. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): 1314-1319. DOI: 10.1542/peds.2008-0656. PMID: 19403497
70. Jobe A. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (3): 441-457. DOI: 10.1016/j.clp.2012.06.010. PMID: 22954262
71. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть I). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (4): 51-73. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-51-73
72. Зубков В.В., Рюмина И.И., Евтеева Н.В., Юденков Д.И. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 74-79.

Поступила 24.09.17

Received 24.09.17

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР),
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского

12 сентября

IV Национальная конференция «Инструментальная и клиническая диагностика дисфагии»
с логопедической школой

18–19 октября

XX Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»

Подробнее о мероприятиях можно узнать по телефону +7 (495) 650-25-17, на сайтах:

<http://www.fnkcr.ru>

<http://www.niioramn.ru>

E-mail: niioramn@niioramn.ru