

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 618.33:616.9]:116-07

КОСЕНКОВА
Елена Геннадьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕАЛИЗАЦИИ
ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08. – педиатрия

Гродно 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

- Научный руководитель:** **Лысенко Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
- Официальные оппоненты:** **Ляликов Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»
Шишко Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
- Оппонирующая организация:** учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится 29 мая 2015 года в 11⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, конференцзал; телефон 8 (0152) 72-22-18, e-mail: science@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «29» апреля 2015 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

 Т.А. Лашковская

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы, в диагностике и лечении перинатальных инфекционно-воспалительных заболеваний в структуре заболеваемости и смертности детей первого года жизни сохраняется значительный удельный вес пациентов с данной патологией. Это может быть связано как с улучшением диагностики, так и увеличением распространения воздействия различных инфекционных агентов на детский организм [Т.Ю. Тарасова, 2011].

Значимость проблемы обусловлена не только существенными перинатальными потерями, но и тем, что в дальнейшем у выживших детей развиваются различные нарушения в состоянии здоровья. При этом отдаленными последствиями перенесенных перинатальных инфекций являются психоневрологические, нейросенсорные, соматические, эндокринные и другие нарушения, часто приводящие к инвалидизации детей и значительному снижению качества их жизни [Заплатников А.Л., 2010].

Тяжесть инфекционного процесса у матери и плода не всегда коррелирует между собой. Легкая, мало- или бессимптомная инфекция матери, обусловленная различными инфекционными агентами, может сопровождаться тяжелыми поражениями органов, систем плода или его гибелью. В то же время, острая и достаточно выраженная инфекция у матери не обязательно фатальна для плода. Трудности ante- и постнатальной диагностики внутриутробных инфекций связаны с широким распространением персистирующих инфекций и условно-патогенных агентов в человеческой популяции и неспецифичностью клинических проявлений. [Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М., 2005].

Несмотря на внедрение в последние годы достаточно информативные методы ранней диагностики инфекций (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, ДНК-гибридизация), внутриутробная инфекция трудно диагностируется в раннем неонатальном периоде, а это приводит к позднему началу терапии и серьезно осложняет прогноз [Агафонов Б.В., 2011].

Изучение закономерностей формирования патологических состояний при внутриутробном инфицировании позволит определить объем медико-педагогических рекомендаций при наблюдении за такими детьми. Исследования, касающиеся изучения отсроченной патологии, единичны [А. Martínez et al., 2011].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Диссертация выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы: «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка», задание: 02.02.-5 «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций» (№ государственный регистрационный номер 20072194 от 23.08.2007г., сроки выполнения 01.01.2007-31.12.2009г) и научно-исследовательской работы учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по теме «Разработать тест-систему для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных поражений центральной нервной системы с целью оптимизации антибактериальной терапии» (№ государственной регистрации 20114816 от 18.11.2011г., сроки выполнения 2011-2013 г.г.).

Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19 апреля 2010 года №585) «Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения».

Цель исследования: разработать и внедрить пошаговую схему диагностики возможной реализации внутриутробного инфицирования с клинической оценкой состояния здоровья новорожденных из групп риска для прогнозирования отдаленных последствий неблагоприятного воздействия инфекции.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние здоровья матерей детей групп риска по реализации внутриутробного инфицирования.
2. Провести комплексную оценку состояния здоровья детей с реализованной внутриутробной инфекцией, а так же детей групп риска по реализации внутриутробного инфицирования, включающую физическое и нервно-психическое развитие, изучение концентрации белков острой фазы воспаления в неонатальном периоде, применение полимеразной цепной реакции для верификации этиологического фактора.
3. Оценить состояние плацентарно-пуповинного комплекса по результатам макроскопического и морфогистологического исследования последа женщин групп риска по реализации внутриутробной инфекции.

4. Провести в катамнезе оценку нервно-психического развития и исходов перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни с внутриутробной инфекцией.

Научная новизна:

1. Впервые установлены диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования по уровню белков острой фазы воспаления (определены пороговые величины СРБ ультрачувствительного, гаптоглобина, антитромбина III) в комплексе с результатами ПЦР.

2. Впервые установлен шанс реализации внутриутробной инфекции у новорожденных детей по данным морфологического и гистологического исследования последа, расчета плацентарно-плодового коэффициента и площади плаценты.

3. Впервые разработана балльная шкала оценки нервно-психического развития детей первого года жизни для ежемесячного наблюдения участковым педиатром здоровых детей и детей с поражением ЦНС.

Объект исследования: 247 новорожденных ребенка (119 доношенных и 128 недоношенных), имеющих клинические проявления внутриутробного инфицирования, детей групп риска по реализации инфекции и пациентов без риска инфицирования.

Предмет исследования: биологические субстраты (пуповинная, капиллярная и венозная кровь, мазки с задней стенки глотки), морфогистологическое исследование плаценты, показатели физического и нервно-психического развития детей и уровень их заболеваемости.

Источники информации: «Обменная карта беременной» (ф-№113-у), «История родов» (ф-№96-у), «История развития новорожденного» (ф-№097-у), «Медицинская карта ребенка» (ф-№112-у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф-№003-у).

Положения, выносимые на защиту:

1. У детей от матерей с инфекцией урогенитального тракта и соматической патологией наблюдается нарушение процессов ранней постнатальной адаптации, что отражается на их последующем развитии: дети с реализовавшейся внутриутробной инфекцией и пациенты группы высокого и среднего риска по реализации внутриутробного инфицирования имеют снижение параметров физического и нервно-психического развития, а также снижение иммунологической реактивности организма и более высокий уровень заболеваемости.

2. Достоверными критериями реализации внутриутробного инфицирования новорожденных является уровень белков острой фазы воспаления: гаптоглобина от 11,93 мг/л и более, антитромбина III от 36,65 мг/л и более, С-реактивного белка ультрачувствительного от 0,554 мг/л и более.

3. Патоморфологические изменения плаценты (снижение массы плаценты, площади плаценты) определяют прогноз течения внутриутробных инфекций при скрининговом исследовании последов плодов с высоким и средним риском внутриутробного инфицирования.

4. При разработке и проведении реабилитационных мероприятий у детей грудного возраста, имеющих в анамнезе реализованную внутриутробную инфекцию, на первом году жизни необходимо использовать предложенную шкалу оценки нервно-психического развития для уменьшения последствий перенесенной патологии.

Личный вклад соискателя

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Постановка проблемы, формулировка цели и задач исследования, положений выносимых на защиту, проведены совместно с научным руководителем д.м.н., профессором И.М. Лысенко.

Соискателем самостоятельно осуществлено анамнестическое, клиническое обследование детей с реализовавшейся внутриутробной инфекцией и младенцев групп риска по ее реализации, а так же новорожденных без риска реализации.

Автором самостоятельно проведен патентно-информативный поиск по изучаемой проблеме [1, 2]. Соискателем проведена статистическая и графическая обработка полученных данных, их анализ и интерпретация, сформулированы выводы и практические рекомендации. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в монографии, инструкции по применению и статьях (доля диссертанта в совместных публикациях – 90%) [1-13]. Состояние здоровья доношенных и недоношенных детей с реализованной внутриутробной инфекцией и младенцев группы риска по ее реализации, а также их развитие на 1 году жизни изложены в статьях и монографии [7, 13].

Оценка состояния плацентарно-пуповинного комплекса и определение нами основных показателей плаценты женщин изложены в статье и монографии [7, 13].

Изучение уровня белков острой фазы воспаления в пуповинной крови у детей с реализацией внутриутробной инфекции и младенцев группы риска изложены в статьях и монографии [5, 6, 7, 8, 12, 13].

Экономический эффект от внедрения нового метода диагностики реализации внутриутробного инфицирования и назначения дифференцированного лечения представлен в монографии [13].

Разработанная нами шкала оценки нервно-психического развития детей первого года жизни совместно с научным руководителем внедрена в

деятельность организаций здравоохранения. Утверждена, издана и внедрена в лечебно-диагностический процесс инструкция по применению «Метод прогнозирования внутриутробного инфицирования» № 073-0714 [12].

Шкала оценки нервно-психического развития детей первого года жизни валидирована на пациентах УЗ «ВГЦДП» филиал №1 Детской поликлиники № 1 г. Витебска совместно с неврологом.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на итоговых заседаниях кафедр педиатрии и педиатрии ФПК и ПК, кафедры акушерства и гинекологии УО «ВГМУ»; заседаниях проблемной комиссии «Здоровая мать - здоровый ребенок» УО «ВГМУ»; 67-й научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (2012); 68-й научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (2013); VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина - здоровый новорожденный» (Сб.-Петербург, 2013).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации в соавторстве и единолично опубликовано 13 печатных работ общим объёмом 15,99 авторских листов, в том числе - монография общим объёмом 11 авторских листов, 7 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, общим объёмом 4,4 авторских листа, 4 публикации в сборниках тезисов, научных трудов и материалах конференций общим объёмом 0,59 авторских листа. В соавторстве подготовлена, утверждена, издана инструкция по применению «Метод прогнозирования внутриутробного инфицирования» [12].

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Текст содержит 19 таблиц, 3 рисунка. Основная часть работы занимает 93 страницы, библиографический список – 15 страниц. Библиографический список состоит из списка использованных источников (176 наименований, из которых 105 – работы отечественных авторов и стран СНГ и 71 зарубежных), список публикаций соискателя включает 13 работ.

Основная часть

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Основная клиническая часть выполнена на базах: УЗ «Витебский областной клинический роддом» (главный врач Леонович Е.Г.), УЗ «Витебский городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (главный врач Выхристенко С.П.), УЗ «Витебская детская областная клиническая больница» (главный врач Питкевич А.Э.), УЗ «Витебская городская центральная детская поликлиника» (главный врач Пузанова Г.Т.) за период с 2009 по 2014 годы.

Гистологическое исследование последов проведено в детском отделении Витебского областного патологоанатомического бюро (начальник бюро д.м.н., профессор Ю.В. Крылов).

Исследование в сыворотке пуповинной крови уровня гаптоглобина, антитромбина III и СРБ ультрачувствительного иммунотурбидиметрическим методом; типирование ДНК *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV 1/2 type, *Candida albicans* методом полимеразной цепной реакции проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (заведующий лабораторией д.м.н., профессор С.С. Осочук).

На первом этапе при анализе течения беременности и родов выявлены факторы риска внутриутробного инфицирования плода. Был проанализирован акушерско-гинекологический анамнез, характер течения беременности и родов 238 женщин и состояние здоровья их 247 новорожденных детей (119 доношенных и 128 недоношенных).

Учитывая варианты реализации внутриутробного инфицирования, используя шкалы прогнозирования инфекции новорожденного в родах и постнатально (Гнедько Т.В., 2007; Смирнова О.В. и соавт., 2013), выделено 3 группы детей: I группа – 76 женщин и рожденных ими 80 детей (42 доношенных ребенка и 38 недоношенных детей), имеющих клинические проявления реализованной внутриутробной инфекции; II группа – 79 женщин и 80 новорожденных ребенка (36 доношенных и 44 недоношенных новорожденных) с высокой и средней степенью риска развития инфекции (по шкале Гнедько Т.В. от 15 баллов и выше, по шкале Смирновой О.В. и соавт. от 5 баллов и выше); III группа или группа сравнения – 83 женщин и 87 новорожденных (41 доношенных и 46 недоношенных ребенка), имеющих низкий риск реализации ВУИ и без риска реализации ВУИ (по шкале Гнедько Т.В. до 15 баллов, по шкале Смирновой О.В. и соавт. 1-4 балла).

Проводились следующие диагностические мероприятия: сбор данных анамнеза (оценка данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей); оценка состояния ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар, масса, длина, окружность головы и груди, оценка нервно-психического развития и группы здоровья); изучение течения раннего неонатального периода; лабораторное обследование новорождённых включало: общий анализ крови с подсчётом количества тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови, определение содержания гаптоглобина, антитромбина III, ферритина и С-реактивного белка ультрачувствительного проводилось иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «ScreenMaster», с использованием реактива испанской фирмы «Spinreact»; инструментальные методы исследования; специфическая диагностика внутриутробных инфекций (бактериологическое обследование, определение ДНК возбудителя ВУИ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из задней стенки глотки, взятых в первые сутки жизни новорожденного, определялись ДНК *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV 1/2 type, *Candida albicans* (диагностические тест-системы торговой марки АмплиСенс® (Россия).

На каждого пациента заполнялась разработанная нами карта наблюдения, в которой отражались данные анамнеза, клинического наблюдения и дополнительных методов обследования.

На втором этапе исследования с целью характеристики состоятельности плацентарно-пуповинного комплекса женщин исследуемых групп был проведен ретроспективный анализ (макроскопическое и гистологическое исследование) 238 плацентарно-пуповинных комплексов. Послеродовые после родов замораживали целиком и направляли на гистологическое исследование. Морфологическое исследование последов выполнялось по стандартной методике.

На третьем этапе проводилась оценка состояния здоровья детей исследуемых групп на первом году жизни. При динамическом наблюдении за детьми учитывались: вид вскармливания, уровень физического развития, уровень резистентности организма к инфекционным заболеваниям, оценка показателей периферической крови; определялась группа здоровья. Нервно-психическое развитие мы оценивали по разработанной нами балльной шкале оценки нервно-психического развития по месяцам с учетом сроков появления навыков.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программ STATISTICA v10,0. Статистический анализ полученных результатов исследования включал параметрические и непараметрические методы. Достоверность различий оценивали по критерию

Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Оценку информационной значимости пороговых величин антитромбина III, гаптоглобина, ферритина, СРБ ультрачувствительного и сывороточного железа при прогнозировании реализации инфекции определяли при помощи ROC-анализа. Отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР) в группах и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений. Статистический анализ качественных параметров проведен при помощи критерия χ^2 .

Результаты исследования

Нами проанализировано состояние здоровья 238 женщин, родивших 247 новорожденных ребенка. Первородящими было 100 (42,02±3,2%) женщин, 138 (57,98±3,2%) – повторнородящие.

У 51 (21,43±2,66%) беременных в анамнезе были медицинские аборт, у 18 (7,56±1,71%) – самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность – у 11 (4,62±1,36%), внематочная в 5 (2,1±0,93%) случаях, пузырный занос – у 1 (0,42±0,42%) женщины, мертворождение – у одной (0,42±0,42%).

Родоразрешены путем операции кесарева сечения 83 (34,87±3,09%) родильниц. Преждевременное излитие околоплодных вод выявлено у 168 рожениц (70,59±2,95%). У большинства женщин были светлые, прозрачные околоплодные воды, у 43 (18,07±2,49%) женщин были зеленые околоплодные воды, окрашенные меконием.

Средний возраст женщин I группы, у детей которых реализовалась внутриутробная инфекция, – 28,4±4,85 лет, $M=28,5$ лет. Экстрагенитальная патология имела место у 46 из 76 (60,53±5,61%) беременных женщин. Наиболее часто встречающиеся заболевания – анемия 32 (42,11±5,66%), хронический пиелонефрит – 14 (18,42±4,45%), миопия – 13 (17,11±4,32%), нейроциркуляторная дистония – 11 (14,47±4,04%), артериальная гипертензия – 7 (9,21±3,32%), хронический гастрит – 3 (3,95±2,23%), эутиреоз – 3 (3,95±2,23%), варикозная болезнь нижних конечностей – 1 (1,32±1,31%). Перенесли острую вирусную инфекцию во время беременности 42 женщины – 55,26±5,70%.

Гинекологическую патологию матери I группы имели в 48 из 76 случаев (63,16±5,53%), что статистически достоверно ($\chi^2=10,571$, $p < 0,01$) относительно группы сравнения – 31 из 83 (37,35±5,31%). Среди гинекологической патологии наиболее часто встречались кольпит – 38 из 76 (50±5,74%), хронический аднексит – 12 женщин (15,79±4,18%), эрозия шейки матки – 7 (9,21±3,32%).

Из факторов, осложнивших настоящую беременность, достоверно чаще встречались: фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – у 41 из 76

(53,95±5,72%) пациентов, угроза преждевременных родов – в 39 (51,32±5,73%) случаях, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) – у 22 (28,9±5,20%) человек, истмикоцервикальная недостаточность (ИЦН) – в 13 (17,11±4,32%) случаях, аномальное количество околоплодных вод – многоводие у 13 (17,11±4,32%) или маловодие – у 15 (19,7±4,57%) человек, хроническая внутриматочная гипоксия плода (ХВГП) – у 41 (53,95±5,72%) пациента, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) – у 9 (11,84±3,71%) женщин.

У женщин группы сравнения, имеющих низкую степень риска реализации ВУИ и без ее риска (III группа) экстрагенитальная патология отмечалась достоверно реже ($\chi^2=4,044$, $p<0,05$), чем в I группе (у 37 женщин из 83).

Анализируя анамнез 79 женщин II группы (дети которых, имели высокую и среднюю степень риска реализации ВУИ) установлено, что средний возраст женщин на момент рождения ребенка составил 26±5,28 лет, M=25 лет. Экстрагенитальная патология имела место у 45 из 79 женщин (56,96±5,57%), что незначительно чаще ($\chi^2=2,483$, $p>0,05$), чем в III группе (у 37 женщин из 83 (44,58±5,46%). Среди заболеваний наиболее часто встречались анемия – у 24 (30,38±5,17%), хронический пиелонефрит – у 20 (25,32±4,89%), миопия – у 13 (16,46±4,17%), артериальная гипертензия – у 5 (6,33±2,74%), варикозная болезнь нижних конечностей – у 5 (6,33±2,74%), нейроциркуляторная дистония и хронический гастрит – у 4 (5,06±2,47%).

Более половины женщин II группы (48 из 79 женщин - 60,76±5,49%) имели гинекологические заболевания, что статистически достоверно ($\chi^2=8,878$, $p<0,01$) по сравнению с III группой 31 из 83 (37,35±5,31%). Среди гинекологической патологии кольпит регистрировался у 45 из 79 (56,96±5,57%) человек, хронический аднексит – у 14 женщин (17,72±4,30%), эрозия шейки матки – у 7 (8,86±3,20%) рожениц.

Патологическое течение беременности и родов у пациенток II группы отмечено более, чем у половины беременных: ФПН у 50 из 79 (63,29±5,49%) человек, ХВГП у 48 (60,76±5,49) женщин, угроза преждевременных родов у 36 из 79 (45,57±4,72%) рожениц, ИЦН – у 19 (24,05±4,81%) женщин, ПИОВ – в 18 (22,78±4,72%) случаях, аномальное количество околоплодных вод - многоводие – у 15 (18,99±4,41%) женщин или маловодие – у 8 (10,13±3,39%) рожениц, ЗВУР – у 22 (27,85±5,04%) человек.

Таким образом, наступление настоящей беременности у женщин, включенных в I и II группы, произошло в более позднем возрасте по отношению к группе сравнения. Наиболее часто встречающаяся гинекологическая патология у пациенток этих групп: кольпит, среди осложнений беременности – фетоплацентарная недостаточность,

истмикоцервикальная недостаточность, угроза преждевременных родов, хроническая гипоксия плода,.

В зависимости от риска реализации внутриутробной инфекции и срока гестации все дети были разделены на 3 группы, а каждая группа на 3 подгруппы (таблица 1).

Таблица 1. – Группы новорожденных детей

Группы	Срок гестации			Всего
	28 – 33 нед.	34 - 36 нед.	37 нед. и более	
	а	б	в	
I группа - новорожденные дети, имеющие клинические проявления внутриутробной инфекции	23	15	42	80
- мальчики	14	10	27	
- девочки	9	5	15	
II группа - новорожденные с высокой и средней степенью риска развития инфекции (по шкале Гнедько Т.В. от 15 баллов и выше, по шкале Смирновой О.В. и соавт. от 5 баллов и выше)	18	26	36	80
- мальчики	9	14	17	
- девочки	9	12	19	
III группа - новорожденные, без риска и имеющие низкий риск реализации ВУИ (по шкале Гнедько Т.В. до 15 баллов, по шкале Смирновой О.В. 1-4 балла)	16	30	41	87
- мальчики	4	18	24	
- девочки	12	12	17	

У всех детей исследуемых групп произведены антропометрические измерения с определением массы и роста, окружности груди и головы.

Мы сравнили антропометрические показатели в разных группах и выявили, что у детей с внутриутробной инфекцией со сроком гестации 26-33 недели, 34-36 недель масса тела, длина, массо-ростовой коэффициент были достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у детей с низким риском реализации ВУИ и без него с аналогичным сроком гестации. Антропометрические показатели у доношенных детей, рожденных с реализованной внутриутробной инфекцией, достоверных отличий по сравнению с доношенными детьми группы сравнения не имели.

Асфиксия умеренной степени отмечалась у 74 ($29,96 \pm 2,91\%$) детей, тяжелой степени у 3 ($1,21 \pm 0,70\%$) пациентов. У детей с клиническим проявлением внутриутробного инфицирования и детей группы высокого и среднего риска реализации ВУИ частота встречаемости асфиксии была выше на 33,06 %, чем у детей с низким риском внутриутробного инфицирования и без него (в I, II группах – $53,75 \pm 5,57\%$, в III – $20,69 \pm 4,34\%$). Количество новорожденных, которым проводилась искусственная вентиляция легких, в

группе сравнения значительно ниже, чем у детей в I и II группах (42 ребенка – $26,25 \pm 1,60\%$ к 5 новорожденным – $5,75 \pm 2,50\%$).

Нами проведено определение в пуповинной крови антитромбина III, гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, ферритина и сывороточного железа. Мы выявили, что у доношенных и недоношенных, новорожденных основной группы концентрация белков острой фазы воспаления (ГГ, АТ III, СРБ ультрачувствительного) достоверно выше, чем у доношенных детей группы сравнения, это подтверждает реализовавшуюся инфекцию в основной группе.

Выполнена оценка показателей белков острой фазы воспаления от вероятности реализации инфекции, специфичной для перинатального периода с помощью ROC-анализа, в результате которой получили характеристическую кривую зависимости уровня белков острой фазы воспаления (фактор чувствительности) от вероятности реализации инфекции, специфичной для перинатального периода при меньших цифровых значениях белков острой фазы (ложноположительный результат прогноза или фактор специфичности). Выбор оптимальной «точки разделения» – значение уровня белка острой фазы воспаления, который обеспечивает максимальные значения чувствительности и специфичности проводили по точке перегиба кривой. Так, оптимальной «точкой разделения» для антитромбина III является величина 36,65 мг/л. В этой точке чувствительность равна 52,50%, а специфичность составила 96,05%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,79, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. Для гаптоглобина оптимальной «точкой разделения» является величина 11,93 мг/л. В этой точке чувствительность равна 78,05%, а специфичность – 77,63%. AUC составляет 0,78, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Оптимальной «точкой разделения» для СРБ является величина 0,554 мг/л. В этой точке чувствительность равна 63,89%, а специфичность – 70,77%. AUC составляет 0,7, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Поэтому, при значениях антитромбина III 36,65 мг/л и более, гаптоглобина 11,93 мг/л и более, СРБ 0,554 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП.

Но, несмотря на то, что все три вышеприведенных теста обладают высокой чувствительностью, для более точного прогноза реализации ИСПП необходимо определять сразу три показателя (антитромбин III, гаптоглобин и СРБ), что, несомненно, еще больше улучшит прогнозную модель.

Далее, для оценки возможности реализации ИСПП всем новорожденным (25 человек, 1 группа), у которых уровень хотя бы одного показателя был выше порогового уровня (0,554 мг/л и более для ультрачувствительного СРБ, 11,93

мг/л и более для гаптоглобина и 36,65 мг/л и более для антитромбина III) была назначена традиционная антибактериальная терапия в необходимом объеме. Младенцам, у которых данные показатели находились ниже пороговых уровней (25 человек, 2 группа), антибактериальная терапия не назначалась. В первой группе ИСПП реализовалась у 24 новорожденных, во второй – у 4-х. Далее мы оценили показатель ОШ в зависимости от факта реализации ИСПП. Мы получили следующие данные: шанс найти фактор риска в первой группе – 6,00; шанс найти фактор риска во второй группе – 0,048; показатель отношения шансов составил 126,00 (95% ДИ 13,04 – 1217,48, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП в первой группе в 126 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью.

Методом ПЦР мы детектировали ДНК *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV 1/2 type, *Candida albicans* в мазках из задней стенки глотки, взятых в первые сутки жизни у 116 новорожденных.

Моноинфекция регистрировалась в 24 случаях (20,69±3,76%) из всего исследованного материала, в 9 (7,76±2,48%) случаях в исследованных образцах выявлялась ДНК двух возбудителей. В 71,55±4,19% наблюдений результаты ПЦР были отрицательными в отношении исследованных инфекций, что может быть связано с использованием антибактериальных препаратов у женщин во время беременности и у детей с первого дня жизни.

Чаще всего у новорожденных выявлялись *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Candida albicans*. Отсутствие положительных результатов выявления *Chlamydia trachomatis* связано с массовым скринингом всех беременных женщин методом ИФА.

Мы проанализировали результаты макроскопического и гистологического исследования 238 плацентарно-пуповинных комплексов. Оценивались вес, площадь плаценты, ППК. Выявлено, что у детей с клиническим проявлением реализации внутриутробной инфекции вес, площадь плаценты, ППК достоверно меньше, чем подобные показатели у здоровых новорожденных детей ($p < 0,05$).

В 64 случаях (26,89±2,87%) были обнаружены воспалительные изменения в последе (в 22 случаях воспалительные изменения сочетались с недостаточностью плаценты), в 26 случаях (10,92±2,02%) определялась только недостаточность плаценты, в 148 случаях (62,18±3,14%) патологические изменения в последе обнаружены не были.

Частота воспалительных изменений в последе: париетальный хориоамнионит – 20 случаев (31,25±5,79%); париетальный хориодецидуит – 14 (21,88±5,17%); базальный децидуит – 16 (25±5,41%); плацентарный амнионит –

2 (3,13±2,17%); интервиллузит – 8 (14,13±4,13%); виллузит – 21 (32,81±5,87%); фуникулит – 2 (3,13±2,17%); мембранит – 14 (21,88±5,17%); омфаловаскулит – 9 (14,06±4,35%); флебит артерий пуповины – 1 (1,56±1,55%).

Мы оценили показатель ОШ (отношение шансов) в зависимости от факта реализации ИСПП. Мы получили следующие данные: шанс найти фактор риска в первой группе - 2.000, шанс найти фактор риска в третьей группе - 0.072 показатель отношения шансов составил 27.600 (95% ДИ 9.838 – 77.429, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП при наличии воспалительных изменений в послееде в 28 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью.

Нами проводилась оценка состояния здоровья 76 детей исследуемых групп на первом году жизни. По группам здоровья дети были распределены следующим образом: на первом месяце жизни – I группа здоровья не была зарегистрирована ни у одного ребенка, во IIa группу были отнесены 42 (55,26±5,70%) ребенка, во IIб группу – 28 (36,84±5,53%) младенцев, III группа здоровья была у 6 (7,89±3,09%) новорожденных, с IV группой здоровья не было ни одного ребенка. К возрасту одного года I группа здоровья была у 35 (46,05±5,72%) детей, IIa группа здоровья – у 28 (36,84±5,53%) пациентов, во IIб группе здоровья – 8 (10,53±3,52%) младенцев, III группа здоровья – у 3 (3,95±2,23%) детей, IV группа здоровья зарегистрирована в 2 (2,63±1,84%) случаях.

При оценке физического развития обследованных детей на протяжении первого года жизни было установлено, что гармоничное развитие к 12 месяцам было у 58 из 76 детей, дисгармоничное развитие отмечалось за счет дефицита массы тела у 11 детей, избытка массы тела – у 7 детей.

В структуре заболеваемости детей на первом году жизни во всех исследуемых группах на первом месте – аллергические заболевания, что может быть обусловлено ранним искусственным вскармливанием, массивной фармакотерапией в неонатальном периоде. На 2-ом месте – заболевания крови (анемия), на 3-ем месте – инфекционные заболевания.

Дети, которые перенесли внутриутробную инфекцию, достоверно чаще болели острыми респираторными заболеваниями, чем дети без реализации ВУИ. Средняя частота ОРЗ детей, перенесших ВУИ, равна 3,5 [3,0;4,0] случая в год, у детей с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ – 2,0 [1,0;3,0] случая в год, у детей группы сравнения – 1,0 [1,0;2,0] случай в год. Различия между группами сравнения и контроля также статистически достоверны ($p < 0,05$).

Средняя длительность одного случая ОРЗ у детей с реализованной внутриутробной инфекцией 9,55 [8,8;10,2] дней, достоверно больше, чем у их сверстников из группы сравнения ($p < 0,05$). При этом длительность одного

случая ОРЗ 7,15 [6,0;8,0] дней, у детей с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ также достоверно превышает этот показатель у детей группы сравнения – 5,5 [5,0; 6,0] ($p < 0,05$).

При оценке степени резистентности организма у детей с реализовавшейся ВУИ число перенесенных заболеваний за год было 0,42 [0,33;0,5], у детей с высоким и средним риском реализации ВУИ – 0,25 [0,17;0,33], в группе сравнения – 0,13 [0,08;0,17]. Таким образом, более частая кратность острых заболеваний и высокие значения индекса резистентности выявлены у детей I и II групп.

Количественная оценка нервно-психического развития проведена по разработанной нами шкале, в которой ежемесячно отмечались основные параметры развития (мышечный тонус, безусловные рефлексы, асимметричные шейные тонические рефлексы, грубая и тонкая моторика, речь или предречевое развитие, социальное поведение, сенсорные реакции) по четырех балльной системе (оптимальное развитие функции – 3 балла, ее отсутствие – 0 баллов). Оптимальная оценка по шкале возрастного развития соответствует 15 баллам. При оценке 11-15 баллов на одном возрастном этапе в большинстве случаев можно расценивать как вариант возрастной нормы. Оценка 6-11 баллов свидетельствует о задержке развития. Группу детей с оценкой ниже 5 баллов составляют больные с тяжелой общей задержкой развития в результате органического поражения ЦНС. Проанализировано нервно-психическое развитие детей в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

При оценке суммы баллов в разные декретивные возраста у детей с реализованной ВУИ и детей группы высокого и среднего риска реализации ВУИ отмечалась задержка нервно-психического развития по сравнению с детьми III-й группы.

В структуре нервно-психических нарушений у детей с ВУИ в возрасте до года доминирующее положение занимали такие синдромы, как гипервозбудимость и угнетение ЦНС (7,9% и 6,6%), а также синдром двигательных дисфункций (9,2%). У 4 детей отмечалась смена синдрома угнетения ЦНС на синдром двигательных дисфункций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

В результате научно-исследовательской работы, анализа и статистической обработки полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Матери детей групп риска по реализации внутриутробного инфицирования и детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции имели более зрелый возраст наступления настоящей беременности

($p < 0,05$), отягощенный акушерский анамнез (медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши и т.д.), отягощенный гинекологический анамнез (кольпит, цервицит, эрозия шейки матки и т.д.), патологическое течение настоящей беременности (истмикоцервикальная, фетоплацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, хроническая гипоксия плода).

2. Физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции достоверно ниже ($p < 0,05$), по сравнению с детьми с низкой степенью риска без риска реализации внутриутробной инфекции.

3. Критериями высокого риска реализации инфекции, специфичной для перинатального периода являются: СРБ ультрачувствительный от 0,554 мг/л и более; и/или гаптоглобин от 11,93 мг/л и более; и/или антитромбин III от 36,65 мг/л и более. Шанс реализации внутриутробной инфекции – 6,00; шанс реализации инфекции при более низких значениях белков острой фазы воспаления – 0,048; показатель отношения шансов – 126,00 (95% ДИ 13,04 – 1217,48, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП в 126 раз больше.

4. У новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования вес и площадь плаценты матери достоверно меньше, чем у матерей здоровых детей ($p < 0,05$). Шанс реализации внутриутробной инфекции при наличии воспалительных изменений в последе в 28 раз больше, чем при нормальной гистологической картине последа. У матерей новорожденных с высокой и средней степенью риска реализации внутриутробной инфекции показатели веса и площади плаценты, плацентарно-плодового коэффициента находятся на нижней границе нормы с аналогичными показателями у женщин без риска ее реализации.

5. У детей с реализованной внутриутробной инфекцией чаще встречается дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела. У пациентов с реализовавшейся инфекцией и у пациентов группы риска по реализации внутриутробной инфекции отмечается повышение индекса резистентности к возникновению инфекционных заболеваний (0,42 [0,33;0,5] и 0,25 [0,17;0,33]). Младенцы с реализованной внутриутробной инфекцией и дети с высокой и средней степенью риска ее реализации чаще страдают аллергическими заболеваниями, имеют тенденцию к развитию анемии. Запоздалое формирование двигательных и речевых навыков, эмоциональных реакций на первом году жизни отмечается у большинства детей с реализовавшейся внутриутробной инфекцией.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При постановке беременной на учет акушер-гинеколог должен определить степень риска реализации внутриутробной инфекции с дальнейшим

определением уровня белков острой фазы воспаления и проведением ПЦР диагностики.

2. При рождении ребенка с уровнем в пуповинной крови гаптоглобина от 11,93 мг/л и более, и/или СРБ ультрачувствительного от 0,554 мг/л и более, и/или антитромбина III от 36,651 мг/л и более и наличии у матери и ребенка факторов риска внутриутробного инфицирования, следует считать пациента инфицированным и назначить антибактериальную терапию с первого дня жизни.

В случае показателей гаптоглобина ниже 11,93 мг/л, и/или СРБ ультрачувствительного ниже 0,554 мг/л, и/или антитромбина III ниже 36,651 мг/л от назначения терапии можно отказаться, но ребенок должен находиться под наблюдением неонатолога, параллельно следует провести определение инфекционного агента методом ПЦР.

3. Диагностическими критериями риска реализации внутриутробной инфекции являются воспалительные изменения в послее, снижение его веса и площади, а пациенты нуждаются в назначении терапии.

4. При наличии у ребенка факторов риска реализации внутриутробной инфекции участковые педиатры должны наблюдать за нервно-психическим развитием по предложенной нами шкале оценки развития в декретивные сроки и ежеквартально на первом году жизни.

При выявлении отклонений в развитии (сумма баллов менее 11 баллов) пациент должен быть направлен к неврологу для решения вопроса о последующей реабилитации.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Косенкова, Е. Г. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 2 (18). – С. 18–25.
2. Актуальные проблемы ранней диагностики и коррекции отклонений в развитии недоношенных детей / Г. К. Баркун, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлева, Е. Г. Косенкова // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 2 (20). – С. 76–80.
3. Шкалы оценки психомоторного развития детей: современный взгляд на проблему / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко, Г. К. Баркун, Л. Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 2 (20). – С. 113–119.
4. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Г. К. Баркун, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлева, Е. Г. Косенкова, Т. И. Бучкина // Вест. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 63–69.
5. Косенкова, Е. Г. Критерии внутриутробного инфицирования новорожденного / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1 (23). – С. 35–40.
6. Косенкова, Е. Г. Современные принципы диагностики внутриутробных инфекций у детей / И. М. Лысенко, Е. Г. Косенкова // Вест. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 70–77.
7. Косенкова, Е. Г. Факторы риска реализации внутриутробного инфицирования и новый подход к назначению антибактериальной терапии / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 47. – С. 62–65.

Материалы конференций, съездов, симпозиумов

8. Баркун, Г. К. Выхаживание детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, проблемы, перспективы / Г. К. Баркун, Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 67-й науч. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 2–3 февр. 2012 г. / ВГМУ ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 126–127.
9. Баркун, Г. К. Пути снижения инвалидности у детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении / Г. К. Баркун, Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й науч. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 31 янв. – 1 февр. 2013 г. / ВГМУ ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 103–105.
10. Баркун, Г. К. Ранняя диагностика и коррекция отклонений в развитии недоношенных детей : Здоровая женщина – здоровый новорожденный : тез.

VIII междисциплинар. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии, Санкт-Петербург, 15-16 нояб. 2013 г. / Г. К. Баркун, И. М. Лысенко, Е. Г. Косенкова // Бюллетень ФЦСХЭ им. В. А. Алмазова. – 2013. – Прил. – С. 7–8.

11. Белки «острой фазы» воспаления у недоношенных новорожденных детей : Здоровая женщина – здоровый новорожденный : тез. VIII междисциплинар. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии, Санкт-Петербург, 15-16 нояб. 2013 г. / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлева, Г. К. Баркун // Бюллетень ФЦСХЭ им. В. А. Алмазова. – 2013. – Прил. – С. 49.

Инструкция по применению

12. Метод прогнозирования внутриутробного инфицирования № 073-0714 : утв. М-ом здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.2014 // И. М. Лысенко, Е. Г. Косенкова ; разработчик Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 4 с.

Монография

13. Косенкова, Е. Г. Клинико-диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных и детей первого года жизни / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 201 с.

РЕЗЮМЕ**Косенкова Елена Геннадьевна****Клинико-диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных и детей первого года жизни**

Ключевые слова: новорожденный, внутриутробная инфекция, белки острой фазы воспаления, диагностика, плацента, нервно-психическое развитие.

Цель работы: разработать и внедрить пошаговую схему диагностики возможной реализации внутриутробного инфицирования с клинической оценкой состояния здоровья новорожденных из группы риска для прогнозирования отдаленных последствий неблагоприятного воздействия инфекции.

Методы исследования: анамнестический метод, клинический метод, метод полимеразной цепной реакции, статистический метод, морфологический метод.

Полученные результаты и их новизна: установлены диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования по уровню белков острой фазы воспаления (определены пороговые величины СРБ ультрачувствительного, гаптоглобина, антитромбина III) в комплексе с результатами ПЦР. Впервые установлен шанс реализации внутриутробной инфекции у новорожденных детей по данным морфологического и гистологического исследования последа, расчета ППК. Впервые разработана балльная шкала оценки нервно-психического развития детей первого года жизни для ежемесячного наблюдения участковым педиатром здоровых детей и детей с поражением ЦНС.

Рекомендации по практическому использованию: полученные данные могут быть использованы для улучшения диагностики и наблюдения за пациентами в детских лечебных учреждениях, в учебном процессе на кафедрах педиатрии медицинских университетов.

Область применения: неонатология, педиатрия, неврология.

Summary

Kosencova Elena Gennad'evna

Clinical diagnostic criteria for the implementation of intrauterine infection in newborns and infants

Keywords: newborn, intrauterine infection, acute phase proteins, diagnostics, placenta, neuropsychological development.

Aim of the research: to develop and carry out a diagnostic scheme of probable intrauterine infection with clinical assessment of health of newborns from risk groups for the predictions the long-term consequences of the adverse effects of infection.

Methods of research: anamnestic method, clinical method, polymerase chain reaction, statistical method, morphological method.

Results of the research and their novelty: diagnostic criteria have been established for the implementation of intrauterine infection according to the levels of acute phase proteins (defined thresholds of ultrasensitive CRP, gaptoglobin, antithrombin III) in combination with the results of PCR. For the first time the chance of implementation of intrauterine infection has been established in newborns according to morphological and histological examination of the placenta, the calculation of the PUC. For the first time we've developed scale for the assessment of mental development of infants for a monthly observations by pediatrician healthy children and children with CNS diseases in polyclinics.

Recommendations for use: obtained data can be used for the improvement of the diagnosis and monitoring of patients in children's medical institutions, in the educational process at the Departments of Pediatrics in Medical Universities.

Area of application: neonatology, pediatrics, neurology.

Рэзюмэ**Касянкова Алена Генадзьеўна****Клініка-дыягнастычныя крытэрыі рэалізацыі ўнутрыўтробнага інфіцыравання ў нованароджаных і дзяцей першага года жыцця**

Ключавыя словы: нованароджаны, ўнутраўтробная інфекцыя, бялкі вострай фазы запалення, дыягностыка, плацэнта, нервова-псіхічнае развіццё.

Мэта работы: распрацаваць і укараніць пакрокавую схему дыягностыкі магчымай рэалізацыі ўнутрыўтробнага інфіцыравання з клінічнай адзнакай стану здароўя нованароджаных з групы рызыкі для прагназавання аддаленых наступстваў адмоўнага ўздзеяння інфекцыі.

Метады даследавання: анамнестычны метады, клінічны метады, метады полімеразнай ланцуговай рэакцыі, статыстычны метады.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлены дыягнастычныя крытэрыі рэалізацыі ўнутрыўтробнага інфіцыравання па ўзроўню бялкоў вострай фазы запалення (абумоўлены парогавыя велічыні СРБ ультраадчувальнага, гаптаглабіну, антытрамбіну III) у комплексе з вынікамі ПЦР. Упершыню ўстаноўлены шансы рэалізацыі ўнутраўтробнай інфекцыі ў нованароджаных дзяцей па дадзеных марфалагічнага і гісталагічнага даследаванняў паследу, разліку ППК. Упершыню распрацавана бальная шкала адзнакі нервова-псіхічнага развіцця дзяцей першага года жыцця для штомесячнага назірання ўчастковым педыятрам здаровых дзяцей і дзяцей з пашкоджанай ЦНС.

Рэкамендацыі па практычнаму выкарыстанню вынікаў: атрыманыя дадзеныя могуць быць выкарыстаны для паляпшэння дыягностыкі і назірання за пацыентамі у дзіцячых лячэбных установах, у навучальным працэсе на кафедрах педыятрыі медыцынскіх універсітэтаў.

Галіна прымянення: неанаталогія, педыятрыя, неўралогія.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 27.04.2015г. Формат бумаги 60x84/16. Бумага типографская № 2.
Ризография. Усл. печ. Л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,50 . Тираж 60. Заказ № 414.

Издатель и полиграфическое исполнение:

УО "Витебский государственный медицинский университет"

ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

пр. Фрунзе, 27, 210602, Витебск